



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİNDE
SEROTONERJİK YOLAK VE DEPRESYON İLİŞKİSİ**

Okan TUTUK
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ramazan BAL

II. TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cemil TÜMER

Gaziantep
2021



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİNDE
SEROTONERJİK YOLAK VE DEPRESYON İLİŞKİSİ**

Okan TUTUK
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan BAL

İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. Cemil TÜMER

Gaziantep
2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİNDE
SEROTONERJİK YOLAK VE DEPRESYON İLİŞKİSİ

Okan TUTUK

Tez Savunma Tarihi : 05.04.2021
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu çalışmanın bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ramazan BAL
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ramazan BAL
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cemil TÜMER
İkinci Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmza

Prof. Dr. Ramazan BAL
Prof. Dr. Halil DÜZOVA
Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR
Dr. Öğr. Üyesi Caner YILDIRIM
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÖL

BEYAN

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

11. 03. 2021

Okan TUTUK



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince eğitime büyük emeği geçen Fizyoloji AD öğretim üyeleri saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Ramazan BAL, Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK ve Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıları ve tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen bilim hayatımda fikirleriyle bana her zaman yol gösteren değerli Hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ramazan BAL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım, anlayışlı, sabırlı ve babacan tavırlarıyla sabrını ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen, herkese destek olan ve her türlü olanağı sağlayan II. tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. Cemil TÜMER'e, teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince ve doktora tez çalışmalarım esnasında, bilgi ve deneyimlerini paylasan, çalışmalarımı beni cesaretlendiren ve destekleyen, fikirleriyle her zaman yol gösteren ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, Tez İzleme Komitesinde yer alan değerli hocam Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmalarımın her aşamasında destek olan yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve daima yanımda olan değerli çalışma arkadaşım Arş. Gör. Hatice DOĞAN'a, teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamı yaptığım HMKÜ Deney hayvanları laboratuvarımızın bütün personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca maddi-manevi desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim, daima bana güvenen ve bugünlere gelmemi sağlayan kıymetli (rahmetli) annem, babam ve canım kardeşim'e;

Tüm lisans ve lisansüstü eğitim hayatımda ve öncesinde bana her zaman destek olan, zor zamanlarımda hep varlığını hissettiren, sıkıntılarıma katlanan ve büyük özveride bulunan, fedakârlığı, anlayışı ve sabrı için sevgili eşim Sümeyye'ye ve doktora sürecimde hayatımıza giren o küçük beden ve ruhuna göre bu süreci anlayışla karşılayan canım kızım Elif Maysa'ya sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. AMAÇ VE HEDEFLER	6
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI.....	8
2.1.1. ALZHEİMER HASTALIĞININ TARİHSEL GELİŞİMİ	9
2.1.2. ALZHEİMER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	12
2.1.3. ALZHEİMER HASTALIĞININ FİZYOpatOLOJİSİ	13
2.1.3.1. Amiloid Plak Oluşumu ve Alzheimer Hastalığı.....	15
2.1.3.2. Nörofibriler Yumak Oluşumu ve Alzheimer Hastalığı.....	16
2.1.4. ALZHEİMER HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ	18
2.1.5. ALZHEİMER HASTALIĞINDA SEMPTOMLAR, TANI KRİTERLERİ VE TEDAVİ	19
2.1.6. ALÜMİNYUM, D-GALAKTOZ VE ALZHEİMER HASTALIĞI	22
2.2. DEPRESYON.....	24
2.2.1. DEPRESYONDA SEMPTOMLAR VE TANI KRİTERLERİ	24
2.2.2. DEPRESYON ETİYOLOJİSİ VE İLERİ YAŞ İLİŞKİSİ	25
2.2.3. DEPRESYON VE ALZHEİMER HASTALIĞI.....	26
2.2.3.1. Depresyon ve Alzheimer Hastalığında Çakışan Semptomlar	26
2.2.3.2. Depresyon ve Alzheimer Hastalığı Etiyolojisi.....	27
2.2.3.3. Depresyon ve Alzheimer Hastalığında Tanı Zorluğu	28
2.2.3.4. Depresyon ve Alzheimer Hastalığının Nörobiyolojik İlişkisi.....	29
2.2.3.5. Depresyon ve Alzheimer Hastalığının Nöroanatomik İlişkisi	31
2.2.3.6. Depresyon ve Alzheimer Hastalığında Nörotransmitter Sistemler	32

2.3. SEROTONERJİK SİSTEM.....	33
2.3.1. SEROTONERJİK SİSTEMİN BİLİŞSEL VE PSİKOLOJİK BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ...	34
2.3.2. SEROTONERJİK SİSTEM VE ALZHEİMER HASTALIĞI.....	34
2.3.3. ALZHEİMER HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ SEROTONERJİK RESEPTÖRLER	35
2.3.4. SEROTONERJİK SİSTEM VE DEPRESYON	38
2.3.5. DEPRESYON İLE İLİŞKİLİ SEROTONERJİK RESEPTÖRLER	39
2.4. FLUOKSETİN.....	42
2.4.1. DEPRESYON VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLE FLUOKSETİN İLİŞKİSİ.....	42
2.4.2. FLUOKSETİNİN ÇOKLU RESEPTÖR AKTİVASYONU.....	43
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. DENEYİN KURGULANMASI.....	45
3.2. DENEY GRUPLARI	45
3.3. DENEYSEL MODELDE KULLANILAN MADDELER.....	47
3.4. DENEY AŞAMASINDA MORTALİTE	47
3.5. DAVRANIŞ DENEYLERİ.....	47
3.5.1. SÜKROZ TERCİHİ TESTİ.....	48
3.5.2. MORRİS SU LABİRENTİ TESTİ.....	50
3.5.3. AÇIK ALAN TESTİ	52
3.5.4. YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENT TESTİ.....	53
3.5.5. ZORLU YÜZME TESTİ	54
3.6. SAKRİFİKASYON VE DOKULARIN ALINMASI.....	55
3.7.1. DOKU HOMOJENİZASYONU	56
3.7.2. PROTEİN TAYİNİ.....	56
3.7.3. ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	56
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	57
4. BULGULAR	58
4.1. VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ	58
4.2. DAVRANIŞ TESTİ ANALİZLERİ.....	59
4.2.1. ÖĞRENME VE BELLEK – MORRİS SU LABİRENTİ TESTİ ANALİZLERİ	59
4.2.2. AÇIK ALAN TESTİ ANALİZLERİ	61
4.2.3. YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENT TESTİ ANALİZLERİ	62
4.2.4. ZORLU YÜZME TESTİ ANALİZLERİ.....	64

4.2.5. SÜKROZ TERCİHİ TESTİ ANALİZLERİ.....	66
4.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	67
4.3.1. AMİLOİD PREKÜRSÖR PROTEİN ANALİZLERİ.....	67
4.3.2. AMİLOİD BETA (1-42) PROTEİN ANALİZLERİ	67
4.3.3. TOTAL TAU PROTEİN ANALİZLERİ	68
4.3.4. FOSFO TAU PROTEİN ANALİZLERİ.....	69
4.3.5. SEROTONERJİK RESEPTÖR ANALİZLERİ.....	70
4.3.5.1. 5-Hidroksitriptamin-1A (5-HT-1A) Analizleri	70
4.3.5.2. 5-Hidroksitriptamin-1B (5-HT-1B) Analizleri	70
4.3.5.3. 5-Hidroksitriptamin-2A (5-HT-2A) Analizleri	71
4.3.5.4. 5-Hidroksitriptamin-4 (5-HT-4) Analizleri.....	72
4.3.5.5. 5-Hidroksitriptamin-6 (5-HT-6) Analizleri.....	72
4.3.6. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR ANALİZLERİ	73
4.3.7. HİPOTALAMİK-HİPOFİZİYAL-ADRENAL EKSEN HORMONLARININ ANALİZLERİ....	74
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
5.1. GENEL DEĞERLENDİRME	76
5.2. VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ	77
5.3. ALÜMİNYUM/D-GALAKTOZ İLE ALZHEİMER HASTALIĞI HAYVAN MODELİ	78
5.4. DAVRANIŞ DENEYLERİ.....	79
5.4.1. MORRIS SU LABİRENTİ TESTİ.....	79
5.4.2. AÇIK ALAN TESTİ	80
5.4.3. YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENT TESTİ	81
5.4.4. ZORLU YÜZME TESTİ	82
5.4.5. SÜKROZ TERCİHİ TESTİ.....	83
5.5. ALÜMİNYUM/D-GALAKTOZ İLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER HASTALIĞI FİZYOLOGİSİ.....	84
5.6. SEROTONERJİK RESEPTÖRLER	86
5.6.1. SEROTONİN 1A RESEPTÖRÜ	87
5.6.2. SEROTONİN 1B RESEPTÖRÜ	90
5.6.3. SEROTONİN 2A RESEPTÖRÜ	92
5.6.4. SEROTONİN 4 RESEPTÖRÜ	93
5.6.5. SEROTONİN 6 RESEPTÖRÜ	94
5.7. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR.....	96

5.8. HİPOTALAMİK-HİPOFİZİYAL-ADRENAL EKSEN	97
5.9. SONUÇ.....	99
6. KAYNAKLAR.....	101



SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AH	: Alzheimer hastalığı
AlCl₃	: Alüminyum klorür
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
APP	: Amiloid prekürsör protein
Aβ	: Amiloid beta
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CA	: Cornu Ammonis
cAMP	: siklik AMP
D-Gal	: D-Galaktoz
DRN	: Dorsal rafe nukleus
DSM	: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Flk	: Fluoksetin
GABA	: γ -aminobütirik asit
GK	: Glukokortikoid

5-HT	: 5-hidroksitriptamin
5-HIAA	: 5-Hidroksiindoleasetik asit
5-HT1A	: Serotonin 1A
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
ICD	: Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması
KORT	: Kortikosteron
LTP	: Uzun süreli potansiyelizasyon
MAO	: Monoamin oksidaz
MDB	: Majör depresif bozukluk
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTL	: Medial temporal lob
NFY	: Nörofibriler yumak
NIA-AA	: Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NPS	: Nöropsikiyatrik semptomlar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
sAPPα	: Çözünür amiloid proteini α
sAPPβ	: Çözünür amiloid proteini β
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Alzheimer tarafından 1911 yılında çizilen erken ve geç dönem nörofibriler yumaklar.....	9
Şekil 2.2. Sağlıklı bir beyin ve AH olan bir beynin yandan görünümü.....	14
Şekil 2.3. NFY oluşumu ile sağlıklı bir beyin ve AH olan bir beyindeki sinir hücrelerindeki değişimler.....	17
Şekil 2.4. Depresyon ile AH arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek fizyopatolojik mekanizmalar.....	31
Şekil 2.5. Serotonin sentezi.....	33
Şekil 4.1. Kümülatif vücut ağırlığı değişiklikleri.....	58
Şekil 4.2. Morris su labirenti testi platformu bulma süresi.....	59
Şekil 4.3. Hedef kadranda geçirilen süre.....	60
Şekil 4.4. Platform üstünden geçiş.....	61
Şekil 4.5. Toplam katedilen mesafe.....	62
Şekil 4.6. Yükseltilmiş artı labirent testi analizleri.....	63
Şekil 4.7. Zorlu yüzme testi analizleri.....	65
Şekil 4.8. Sükroz tercihi testi analizleri.....	66
Şekil 4.9. Amiloid prekürsör protein düzeyleri.....	67
Şekil 4.10. A β (1-42) protein düzeyleri.....	68
Şekil 4.11. Total tau protein düzeyleri.....	68
Şekil 4.12. Fosfo tau protein düzeyleri.....	69
Şekil 4.13. 5-HT-1A reseptör düzeyleri.....	70
Şekil 4.14. 5-HT-1B reseptör düzeyleri.....	71
Şekil 4.15. 5-HT-2A reseptör düzeyleri.....	71
Şekil 4.16. 5-HT-4 reseptör düzeyleri.....	72
Şekil 4.17. 5-HT-6 reseptör düzeyleri.....	73
Şekil 4.18. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri.....	74
Şekil 4.19. Hipotalamik-hipofizyal-adrenal ekseninde yer alan hormon düzeyleri.....	75

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Deney grupları.....	46
---------------------------------------	----



RESİM LİSTESİ

	Sayfa
Resim 3.1. Sükroz tercihi testi.....	49
Resim 3.2. Morris su labirenti testi deney düzeneği.....	51
Resim 3.3. Açık alan testi deney düzeneği.....	52
Resim 3.4. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği.....	53
Resim 3.5. Zorlu yüzme testi düzeneği.....	54
Resim 3.6. Sıçanların kardiyak kan alma yöntemiyle sakrifikasyonu.....	55
Resim 3.7. Sıçan beyninin çıkarılması.....	55
Resim 3.8. Sıçan beyninden hipokampus ve korteks çıkarılması.....	55

ÖZET

Deneyisel Alzheimer Hastalığı Modelinde Serotonerjik Yolak ve Depresyon İlişkisi

Okan TUTUK

Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan BAL

II. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cemil TÜMER

Nisan 2021, 130 sayfa

Alzheimer hastalığı (AH); bilişsel işlevlerde ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürme becerilerinde azalma ile davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı ilerleyici nörodejeneratif bir bozuktur. Alzheimer hastalarının üçte birinden fazlası depresyona maruz kalmaktadır. Serotonerjik sistem, AH ile depresyon arasında köprü oluşturan önemli bir nörotransmitter sistemidir. Erkek Wistar albino sıçanlar 4 hafta süren uygulamalar için 4 gruba ayrıldı. Kontrol; (i.p. ve oral salın solüsyonu), Fluoksetin; (i.p. salın solüsyonu ve 20 mg/kg/gün, p.o. Fluoksetin), Alzheimer; (10 mg/kg/gün i.p. $AlCl_3$ ve 150 mg/kg/gün i.p. D-galaktoz çözeltisi), Alzheimer+Fluoksetin grubu; (10 mg/kg/gün i.p. $AlCl_3$ ve 150 mg/kg/gün i.p. D-galaktoz çözeltisi + 20 mg/kg/gün p.o. fluoksetin). Uygulamalara müteakip tüm hayvanlar Morris su labirenti testi, açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent testi, sükröz tercihi testi ve zorlu yüzme testlerine tabi tutularak öğrenme/bellek, anksiyete ve depresyon benzeri davranışları değerlendirildi. Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlarda; APP, $A\beta(1-42)$, tTP ve fTP düzeyleri, serotonerjik reseptör düzeyleri, ACTH, KORT, GK düzeyleri ve BDNF düzeyleri ELISA yöntemiyle incelendi. $AlCl_3$ /D-Gal ile oluşturulan AH modeli; öğrenme/belleği bozarken ($p=0,0081$) depresyon benzeri davranışa sebep oldu ($p=0,0007$). Ayrıca AH modeli ile 5-HT_{1A} ($p=0,0028$), 5-HT_{2A} ($p=0,0002$), 5-HT₄ ($p=0,0036$) ve 5-HT₆ ($p=0,0031$) seviyelerinin azaldığı belirlendi. Ek olarak BDNF ($p=0,0345$) seviyelerini azaltırken HPA eksen parametrelerinde istatistiki bir fark bulunamadı ($p>0,05$). AH modeli oluşturulan sıçanlara Flk uygulaması ise öğrenme/belleği iyileştirirken ($p=0,0039$) APP ($p=0,0097$) ve $A\beta(1-42)$ ($p=0,0418$) düzeylerini de azalttı. Ancak 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄ ve 5-HT₆ seviyeleri ile BDNF ve HPA eksen parametrelerinde istatistiki bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Bu çalışmada AH ve bu temelde gelişen depresyon ve bilişsel bozulmanın serotonin reseptör ekspresyonunda değişiklikler ile birliktelik sergilediği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Davranış, Depresyon, Fluoksetin, Serotonerjik sistem.

ABSTRACT

The Relation Between Serotonergic Pathway and Depression in an Experimental Alzheimer's Disease Model

Okan TUTUK

Ph.D Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan BAL

II. Supervisor: Prof. Dr. Cemil TÜMER

April 2021, 130 pages

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that manifests with a decline in cognitive functions accompanied by behavioral alterations and challenges in everyday activities. More than one-third of Alzheimer's patients experience depression. The serotonergic system is an important neurotransmitter system that bridges AD and depression. Male Wistar albino rats were assigned to 4 groups for 4-week-long applications. Control (i.p and oral saline solution), Fluoxetine (i.p. saline solution and 20 mg/kg/day, p.o. Fluoxetine), Alzheimer (10 mg/kg/day, i.p. AlCl₃ and 150 mg/kg/day, i.p. D-galactose solution), Alzheimer+Fluoxetine (10 mg/kg/day, i.p. AlCl₃ and 150 mg/kg/day, i.p. D-galactose solution + 20 mg/kg/day, p.o. Fluoxetine). All animals were subjected to the Morris water maze test, open-field test, elevated plus maze test, sucrose preference test and forced swim test to evaluate learning/memory, anxiety- and depression-like behaviors. APP, A β (1-42), totalTau, phosphoTau, serotonergic receptor, ACTH, CORT, GC and BDNF levels were measured with ELISA. AD model established with AlCl₃/D-Gal disturbed learning/memory (p=0.0081) while resulting in depression-like behavior (p=0.0007). Also 5-HT_{1A} (p=0.0028), 5-HT_{2A} (p=0.0002), 5-HT₄ (p=0.0036) and 5-HT₆ (p=0.0031) levels were found decreased with AD model. Additionally, BDNF levels were decreased (p=0.0345) whereas no statistical significance was found in HPA axis parameters (p>0.05). Flx administration to AD model-established rats improved learning/memory (p=0.0039) and decreased APP (p=0.0097) and A β (1-42) (p=0.0418). However, no significance was found in 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ levels, and BDNF and HPA axis parameters (p>0.05). This study demonstrated that AD and depression under this ground and consequent cognitive deterioration occur with alterations in the serotonin receptor expression.

Key words: Alzheimer's disease, Behavior, Depression, Fluoxetine, Serotonergic system.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alois Alzheimer tarafından tanımlanan Alzheimer hastalığı (AH); bilişsel işlevlerde ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürme becerilerinde azalma, davranışsal değişiklikler ve psikiyatrik belirtiler ile karakterize geri dönüşümsüz ve ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluktur (1). Yaş, Alzheimer hastalığı için bireysel bir risk faktörü olduğundan (1), yaşlanan bir nüfus Alzheimer hastalığı olan daha fazla hasta anlamına gelmektedir. Ayrıca AH en sık görülen demans şekli olup (1) ortalama yaşam süresinin uzamasıyla, artan insidansı hastaların bakım ve tedavi maliyetlerini de arttırmaktadır. Bu sebeple AH hem Türkiye hem de dünya için toplumun genelini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunu olarak görünmektedir. Alzheimer hastalığı ile bilişsel gerilemenin kademeli ilerlemesi, hücre dışı amiloid beta ($A\beta$) plaklarının birikimi ve intranöronal nörofibriler yumakların (NFY) oluşumuyla ilişkilidir. Nörofibriler yumaklar hiperfosforile tau proteinlerinden oluşurken $A\beta$ plakları çözünemeyen ve kümelenmiş $A\beta$ peptid formudur. Amiloid beta plak birikiminin sinaptik hasara yol açarak AH'yi başlattığı düşünülmektedir. Amiloid hipotezi olarak bilinen bu süreç nöron kayıplarına neden olarak AH'nin fizyopatogenezinin açıklanması açısından genel kabul görmüş olup AH için potansiyel tedavilerin geliştirilmesinde öne çıkmıştır (2). Ek olarak $A\beta$ plak öncülü olan Amiloid prekürsör protein (APP), amiloidojenik proteazların (β - ve γ - sekretazlar) aktivitelerindeki artışla ortaya çıkan $A\beta$ plak artışı ile korelasyon gösterdiği için AH fizyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (3). Amiloid hipotezi ile beraber nöronal ölümler gerçekleştikçe birçok klinik semptomda ortaya çıkmaya başlamaktadır. Ancak AH, klinik semptomları ortaya çıkmadan çok önce başlayan, yavaş ilerleyen kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Depresyon genel popülasyonda en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (4). Bireyde umutsuzluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, endişe, yorgunluk, üzüntü, korku gibi umutsuzluk ve karamsarlığa yol açan bir durumdur (4). Depresyonlu bireyler ayrıca bilişsel bozulmalara neden olan dikkat dağınıklığından da oldukça etkilenirler (5). Her ne kadar depresyon sık görünse de özellikle bilişsel bozukluğu olan hastalarda bilişsel bozukluk ile depresyon kolayca karıştırılabilir. Çünkü özgüven düşüklüğü, kendini suçlama, unutkanlık, kararsızlık, depresyon ve bilişsel bozulmanın benzer davranışsal

semptomlarıdır. Depresyon her yaşta ortaya çıkabilir, ancak prevalansı yetişkinlerde, özellikle 65-79 yaşları arasında daha yüksektir (6). Yaşlılarda ve hastalarda depresyon mevcut şartları daha da kötüleştirir.

Depresyon temelde geri dönüşümlü fakat tekrarlayan bir durumken AH ilerleyici nöronal dejenerasyon nedeniyle kötü bir prognoz göstermektedir. Alzheimer hastalarının neredeyse üçte birinden fazlası depresyona maruz kalmaktadır (1). Epidemiyolojik ve uzun süreli çalışmalar, Alzheimer ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak depresyonun nörodejenerasyonun bir sonucu mu yoksa bilişsel eksikliklere karşı oluşan bir durum mu olduğu hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar depresyonun öncü bir patoloji ve AH için bir risk faktörü olduğunu savunurken bazıları ise depresyonun AH ile birlikte ortaya çıktığını ve Alzheimer'in bir bileşeni olarak görüldüğünü ileri sürmektedir (7). Depresyonun halihazırda kesin bir biyobelirteçinin olmamasından dolayı öznel anket envanterleri ile genellikle belirli bir skora veya bir skalaya bağlı olarak teşhis edilen bir sendrom olduğu kabul edilmektedir. Bu envanterler temel olarak; olumsuz duygusal durum, kişilikteki değişiklikler ve psikotik işaretler gibi AH'de da yaygın olan nöropsikiyatrik semptomları (NPS) incelemeyi amaçlamaktadır (8). Depresyon ve AH temelde farklı fizyopatolojik olaylardan kaynaklanıyor gibi görünsede genel olarak rastlantısal olmaktan ziyade eş zamanlılık gösterir. Ayrıca AH'nin ve depresyonun yüksek komorbiditesini açıklayabilecek bir takım örtüşen özellikleri de mevcuttur.

Nörotransmitter sistemlerdeki ve hipotalamik-hipofizyal-adrenal aksdaki bozukluklar hem AH hem de depresyon patolojisinde paylaşılan genel özelliklerdir. Beynin işlevleri tek bir nörotransmittere veya nöromodülatöre yüklenemez, çünkü etkili bir fonksiyon oluşturmak için tüm sistemler muazzam bir uyum içinde çalışır durumda olmalıdır. Ancak, kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik iletimdeki sapmalar hem AH'de hem de depresyonda patofizyolojik bir kavşak oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı ve depresyon arasında köprü oluşturan önemli nörotransmitter sistemlerden biri ise nörotransmitteri serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) olan serotonerjik sistemdir.

Serotoninin bilinen 7 reseptörü (5-HT₁-7) bulunmaktadır. Bu reseptörlerden bazılarının alt tipleri mevcuttur ve bunlar 5-HT_{1A-1B-1C-1D-1E-1F}, 5-HT_{2A-2B-2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A-5B}, 5-HT₆ ve 5-HT₇ şeklinde isimlendirilmektedir (9). Günümüzde genellikle en sık reçete edilen antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olup

merkezi sinir sisteminde serotoninin restorasyonunu amaçlamaktadırlar. Azalmış serotonerjik nörotransmisyon ve nöromodülasyonla ortaya çıkan depresif ruh halinin ve komplikasyonlarının SSRI'larla hafifletilmesi; depresyonun “serotonin hipotezi”nin temelini oluşturmaktadır (10). Limbik sistemde lokalize olan üç alt tip serotonin reseptörü, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve HT_{2A} depresyonda büyük önem taşımaktadır (10). Ayrıca son zamanlarda, 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörlerinin de depresyonda önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Alzheimer hastalığı olan bireylerin de frontal ve temporal kortekslerinde serotoninin ana metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asit ve serotoninin tükendiği gösterilmiştir (11). Alzheimer hastalarında özellikle hipokampus ve raphe çekirdeklerinde 5-HT_{1A} reseptör ekspresyonu azalmış olup bu hipokampal reseptör azalması AH'de kötüleşmiş klinik semptomlarla da korelasyon göstermektedir (12). Benzer şekilde AH'de 5-HT₂ reseptörlerinin azaldığı (13) ve yakın zamanda keşfedilen yeni antidepresan tedavi hedefleri olan 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörlerinin aynı zamanda AH'nin fizyopatolojisinde de yer alan reseptörler olduğu bilinmektedir (14).

Dahası serotonin iletimindeki azalma AH'de ilgili reseptörlerin azalmasına ve nihayetinde serotonerjik sinyalizasyonda geniş çaplı bir bozulmaya eşlik edebilmektedir. Bu durum da; depresyon ve AH'nin ortak bir fizyopatolojik noktası olarak serotonerjik sistemi karşımıza çıkarmaktadır. SSRI grubundan olan fluoksetin (Flk) fizyolojik durumlarda ve bazı nörolojik hastalıklarda hipokampusta nörojenezi artırabilmektedir (15). Aynı zamanda Alzheimer hastalarında depresyon ve anksiyeteyi hafifletmek için kullanılabilecek davranışsal düzenlemeye etkileri olan antidepresanlardan biridir (16).

Ayrıca her iki hastalığın patogenezinde inflamasyon ve oksidatif stres gibi diğer bazı fizyopatolojik özelliklerin olduğu bilinmektedir. Bunlara ek olarak AH ve depresyonda hipotalamik-hipofizyal-adrenal (HPA) aksındaki bozukluklar da incelenmesi gereken diğer önemli fizyopatolojik özelliklerdendir. Ancak, bu bozuklukların sebep veya sonuç olup olmadığı hala açık değildir. Mevcut tedavi hedefleri incelendiğinde hala tam etkili terapötik bir uygulamanın olmaması ile beraber bu ek fizyopatolojik olayların dikkate alınmadığı görülmüştür. Bundan dolayı hem AH hem de depresyonda önem arz eden HPA aks fonksiyonları yeni tedavi hedefleri arasında ek bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır.

1.1. Amaç ve Hedefler

Serotonerjik sistemin hem AH hem de depresyonda önemli bir rol oynadığını ve depresyonlu AH'de bilişsel eksiklikleri yatıştırırken depresif ruh halini hafifletebilecek umut verici bir tedavi hedefi olarak görülebileceğini düşünmekteyiz. Buradan hareketle: Çalışmamızda AH ve depresyonun önemli bir ortak noktası olan serotonerjik sistem ele alınarak her iki hastalığın fizyopatolojisinde rolü olan diğer faktörlerle beraber incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaca ulaşmak için mevcut çalışmada aşağıdaki hedefler gerçekleştirilmiştir:

- 1- Öncelikle hayvanlarda Alzheimer modelinin oluşturulması hedeflenmiştir. Bu amaçla hayvanlara 10 mg/kg/gün i.p. $AlCl_3$ ve 150 mg/kg/gün i.p. D-galaktoz çözeltisi enjeksiyonu uygulanmıştır.
- 2- Öğrenme/bellek, anksiyete ve depresyon benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla tüm hayvanlar Morris su labirenti testi, açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent testi, sükroz tercihi testi ve zorlu yüzme testlerine tabi tutulması hedeflendi. Bu şekilde Alzheimer modelinin doğrulamasının yapılması hedeflenmiş olup ayrıca fluoksetinin etkileri değerlendirilmiştir.
- 3- Alzheimer hastalığı fizyopatolojisinde yer alan APP, $A\beta(1-42)$, tTP ve fTP düzeylerinin ELISA yöntemiyle belirlenmesi, aynı şekilde Alzheimer modelinin doğrulamasının ve fluoksetinin etkilerinin değerlendirilmesi açısından hedeflenmiştir.
- 4- Ayrıca AH ve depresyonun fizyopatolojik özelliklerini aydınlatamak maksadıyla hem AH hem de depresyonda fizyopatolojik bir kavşak oluşturan serotonerjik reseptörlerin ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B}$, HT_{2A} , $5-HT_4$ ve $5-HT_6$ reseptörleri) depresyon ve bilişsel zayıflamayla ilişkisi bağlamında ELISA yöntemiyle belirlenmesi hedeflenmiştir.
- 5- Serotonerjik sistem bozukluklarının AH ve depresyonda izlenen müstakil sonuçlarının her iki patolojinin birlikteliği halinde HPA aksa yansımaları değerlendirilebilmek için ACTH, KORT ve GK düzeylerinin ELISA yöntemiyle belirlenmesi hedeflenmiştir.
- 6- Ek olarak hipokampusta sinaptik plastisite ve nörogenez sürecini değerlendirebilmek için BDNF düzeylerinin ELISA yöntemiyle belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bu temel hedefler doğrultusunda kesin tedavisi bulunmayan nörodejeneratif bir hastalık olan AH'de bilişsel performansı kötüleştiren ve yaşam kalitesini düşüren depresyonun fizyopatogenezini ortaya koyabilmek adına sıçanlarda deneysel AH modeli oluşturularak serotonerjik yolak ve depresyon ilişkisinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızın verileri doğrudan ya da dolaylı olarak toplumun her bireyini ekonomik bağlamda etkileyen, iş gücü kaybına yol açan ve yaşam kalitesini düşüren iki yaygın nöropsikiyatrik patolojinin birbirleriyle ilişkilerini ortaya koyması açısından oldukça önem arz etmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bireyler ve toplum için önemli etkileri olan büyüyen küresel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. AH; bilişsel işlevlerde ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürme becerilerinde azalma, davranışsal değişiklikler ve psikiyatrik belirtiler ile karakterize geri dönüşümsüz ve ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluktur (1).

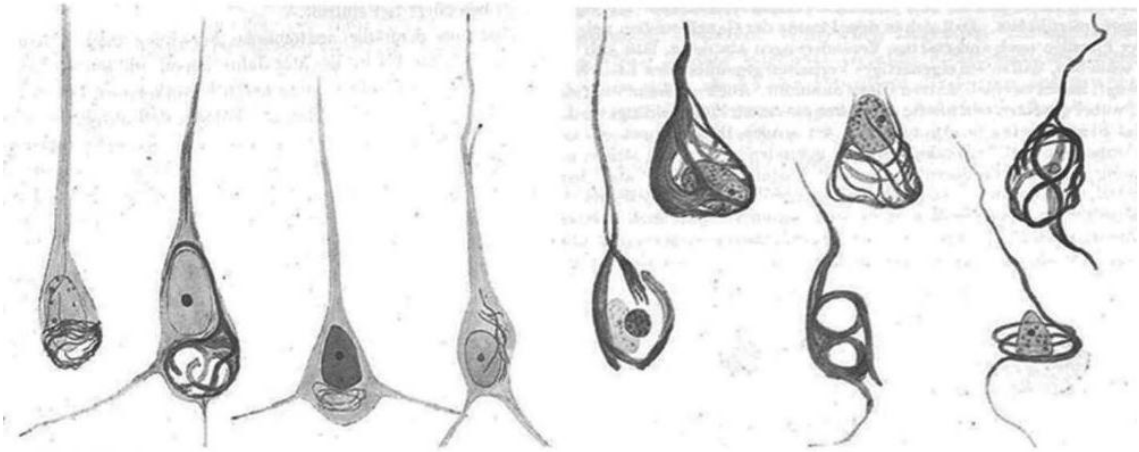
Demans, bireyin günlük faaliyetlerini gerçekleştirme yeteneğini etkileyen; hafıza, dil, problem çözme ve diğer bilişsel becerilerdeki düşüş ile karakterizedir. Demans birçok farklı beyin fonksiyon bozukluğu nedeni ile ilişkili olmasına rağmen AH en sık görülen demans şekli olup tüm vakaların yaklaşık yarısından fazlasını oluşturan en yaygın nedendir (1,3). Alzheimer hastalığı demans sendromunun en erken ve en dikkat çekici yönü epizodik bellek bozukluğu yani amnezidir (17). Bireylerde oluşan ilgisizlik ve depresyona ek olarak son konuşmaları, isimleri veya olayları hatırlama güçlüğü genellikle erken klinik semptomlardır. Epizodik bellek için önemli olan medial temporal lob (MTL) yapılarında (örneğin hipokampus ve entorinal kortekste) AH patolojilerine rastlanmaktadır. Alzheimer hastalığı nöropatolojisinin MTL yanında paryetal ve frontal lob yayılımı arttıkça üst düzey bilişsel beceriler de etkilenecek dil yeteneklerinde bozulma yani afazi görülmektedir (17). Hatta daha da ileri yayılımlarda konuşma, yutma ve yürüme güçlüğü sonucu yatağa bağımlılık ve diğer hastalıklarda sebebiyet vererek ölümle sonuçlanabilmektedir. Alzheimer hastalığının en belirgin patolojik özellikleri beyinde ekstrasöral A β plaklarının birikimi ve intranöronal NFY'nin oluşumudur. Bu oluşumların sonucunda nöronların hasarı ile sinaps sayısında azalmalar ve nöronlarda ölüm gerçekleşmektedir (2).

Yapılan araştırmalar, AH'nin birçok risk faktörüne bağlı olarak ortaya çıkabileceğini belirtmektedir. Ancak yaş, AH için en önemli bireysel bir risk faktörü olduğundan (1,19), yaşlanan bir nüfus AH olan daha fazla hasta anlamına gelmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla, artan insidansı nedeniyle Alzheimer hastalığıyla bağlantılı bakım ve tedavi maliyetleri de artmaktadır. Ayrıca Epidemiyolojik ve uzun süreli çalışmalar, AH ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak depresyonun nörodejenerasyonun bir semptomu mu yoksa bilişsel eksikliklerin sonucu

olarak oluşan bir durum mu olduğu hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar depresyonun öncü bir patoloji ve AH için bir risk faktörü olduğunu savunurken bazıları ise depresyonun AH ile birlikte ortaya çıktığını ve AH'nin bir bileşeni olarak görüldüğünü ileri sürmektedir (7,18).

2.1.1. Alzheimer Hastalığının Tarihsel Gelişimi

Alzheimer hastalığı ilk olarak 1906 yılında Alman nöropatolog ve psikiyatrist Alois Alzheimer (1864-1915) tarafından akıl hastanesinde bakımı altında olan 50 yaşındaki demans hastasının semptomlarını dikkatlice tanımladığı vaka raporuyla tanımlanmıştır (17,20). Beş yıl boyunca takip ettiği hastasının ölümü sonrası yaptığı beyin otopsisinde NFY ve amiloid plaklar olarak bilinen histolojik değişikliklerin varlığını göstererek bu patolojiyi presenil demans tipi olarak tanımlamıştır (20). İlk başlarda çok ilgi görmemesine rağmen 1910 yılında Emil Kraepelin kendi psikiyatri el kitabında ilk defa “Alzheimer hastalığı” ifadesini kullanmıştır (17).



Şekil 2.1. Alzheimer tarafından 1911 yılında çizilen erken ve geç dönem nörofibriler yumaklar (17)

Alzheimer, ek olarak başka 3 hastada daha ölümden önce AH teşhisi koymuştu histolojik incelemelerle de klinik teşhisini doğrulamıştı ancak bunlardan birinde NFY olmadığını sadece plaklar olduğunu fark etmişti. Bu da uzun süre sadece plak vakalarının plak ve NFY'lerle aynı kategoriye girmesinin çelişkili olduğunu düşündürmüştür (21). Alzheimer hastalığı tanımlandıktan sonra yaklaşık 50 yıl boyunca belirtilen patolojik değişikliklerle ilgili büyük gelişmeler olmamıştır. Elektron mikroskopunun keşfiyle 1960'lı yıllarda Alzheimer'ın belirttiği NFY'ler ve plaklar görüntülendikten sonra bu konuda çalışmalar artmıştır (22). Bu parametrelere ek olarak yeni geliştirilen standart bilişsel tarama testleri ile özellikle demans üzerine bilimsel

alışmalar yoğunlaşmıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1968 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM) demans; kronik kortikal hasarla ilişkili bellekteki zayıflama, muhakeme yeteneğinde azalma, dikkat bozukluğu zevk alamama ve dürtü kontrolündeki gerileme şeklindeki davranışlar olarak tanımlanmıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından DSM-II’de her ne sebeple olursa olsun beyin fonksiyon bozukluğu kaynaklı temel zihinsel bir durum “organik beyin sendromu” olarak adlandırılmıştır. Neticesinde de oryantasyonda, hafızada, intellektüel ilişkilerde, duygularda ve muhakemede bozulma şeklinde davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Demansın birçok farklı beyin fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmasına rağmen tüm demans vakalarının yarısından fazlasının AH kaynaklı olmasıyla alışmalar AH üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır. Özellikle 1968 yılında Blessed, Tomlinson ve Roth tarafından oluşturulan; hastaların bilişsel test uygulamasında aldığı puanlar ile amiloid plak sayılarının korelasyonu oldukça dikkat çekmiştir. Bu zamana kadar büyük ölçüde 65 yaşından önce başlayan presenil demans ile çalışmalar sınırlıyken 1970’li yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle Edgar Miller AH’nin temel davranışsal özelliğinin hafıza bozukluğu olduğunu belirtmiştir. Kısa süreli depolamadan belki de kodlama yetersizliği nedeniyle anormal derecede hızlı bilgi kaybı olduğu bildirilmiştir. Kısa ve uzun süreli depolama sistemleri arasındaki aktarımda oluşan bu bozukluk sonucu yakın zamanda edinilen bilgilerin uzun süreli bellekte depolanmaya ulaşamaması olarak tanımlanmıştır (17). 1976’da Robert Katzman’ın epidemiyolojik verilere dayanarak senil ve presenil AH’nin histopatolojik olarak benzer olduğunu gösteren çalışmasında aynı zamanda AH’nin yaşlılarda önde gelen dördüncü ölüm nedeni olduğunu öne sürdüğünde bu patolojiye bakış açısı oldukça değişmiştir. Alzheimer hastalığı demansı nadir görülen bir hastalık tanımı yerine büyük bir halk sağlığı sorunu olarak kabul gördü ve AH’nin nedenini, nöropatolojisini ve klinik özelliklerini incelemek için Ulusal Alzheimer Hastalığı Araştırma Merkezleri kuruldu. Bundan sonraki çalışmalarda Asetilkolin (ACh) metabolizmasının hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Buradan yola çıkarak AH’de hafıza ve diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmanın serebral presinaptik kolin nöronlarının dejenerasyonu ile doğrudan ilişkili olduğu varsayımı genel kabul görmüştür (23). Sonuç olark AH için “Kolinerjik Teori” üzerine çalışmalara yoğunlaşılmıştır. 1970’lerin sonlarında kolinerjik sistemdeki değişiklik ile demans şiddeti arasındaki ilişki gösterilmesiyle bu hipoteze göre bilişsel işlev üzerine olumlu etkisinden dolayı özellikle kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımına dayanan çeşitli terapötik stratejilere sahip AH

için ilk ilaçlar üretildi (23). Gelişmeler zerine AH için teşhis kriterleri üzerine tartişmalar başladı ve 1980 yılında APA demans için tanı kriterlerini revize ettikten sonra 1992 yılında DSÖ spesifik AH için tanı kriterlerinde yeni bir revizyon yayınladı. 1995 yılında, Alzheimer'ın Frankfurt arşivlerinde bulunan 1911 yılındaki çalışmalarına ait klinik bulgular modern nrohistokimyasal tekniklerle yeniden incelendi. Çalışmanın sonuçlarına göre sadece plak görülen vaka ile plak ve NFY'lerin görüldüğü vakalar aynı hastalık sürecinin gelişiminde sadece farklı aşamalar olduğu belirtilmiştir (21).

Alzheimer hastalığının ilk araştırmacıları tarafından sunulan kavramlar ve histolojik bulgular bugün hala geçerliliğini korumaktadır. Son yıllarda erken teşhis konusundaki araştırmaların artmasıyla 1990'larda başlayan AH tanı kriterleri üzerine tartişmalar 2011'de yeni tanı kriterleri yayınlanmasını teşvik etmiştir. Daha nceki kriterlere göre Alzheimer teşhisinin konulması için hafıza kaybı ve düşünme yeteneklerinde bir düşüş gerektirirken, son revizyon ile AH'de beyin değişikliklerinin hafıza kaybı gibi semptomlar ortaya çıkmadan çok daha önce başladığı belirtilmektedir (22). Kolinerjik sistemin hafıza ve bilişsel işlevlerdeki rolü hastalık patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Hatta AH için ilk defa kullanılan ilaçlar da kolinerjik teori üzerine üretilmiştir. Ancak bu ilaçlar zamanla gerek uygun doz arayışı gerekse yan etkileri sebebiyle tedavi potansiyelinden oldukça uzaklaşmıştır (23). Yakın zamanda ek olarak oksidatif stres, apoptoz, genetik yatkınlık ve inflamatuvar mekanizmalar da AH'nin patogenezinin katkıda bulunan diğer faktörler olarak tanımlanmıştır (22). Ancak son zamanlarda oldukça gelişen görüntüleme tekniklerinin (MRI, SPECT, PET) uygulanmasından elde edilen beyin anatomisi ve işleyişi hakkındaki bilgilere rağmen AH'nin veya senil demansın klinik teşhisi, aynı zamanda; depresyon gibi demansa benzer klinik özellikler gösteren diğer bozuklukların karıştırılabilmesiyle günümüze kadar süren belirsizliği beraberinde getirmiştir. Son 10 yılda, erken teşhis üzerine çalışmalar oldukça yoğunlaşarak AH için yeni tanı kriterleri ve klavuzları güncellenmiştir. Daha nceki kriterlere göre AH teşhisinin konulması için hafıza kaybı ve düşünme yeteneklerinde bir düşüş gerekliyken son kriterlere göre AH'de beyin yapısındaki değişikliklerin hafıza kaybı gibi semptomların ortaya çıkmadan önce başladığı şeklindeydi (22). Bundan sonra AH, klinik semptomlar ortaya çıkmadan çok önce başlayan ve yavaş ilerleyen bir beyin hastalığı olarak kabul edilmiştir. Ek olarak AH ile ilişkili beyin değişikliklerinin semptomlardan 20 veya daha fazla yıl önce başlayabileceği belirtilmiştir (24).

Alois Alzheimer'ın 1907'de ilk vakayı rapor etmesinden bu yana AH patogenezi hakkında araştırmalar yapılmasına rağmen AH'nin kesin patogenezi ve etkili tedavisi şu anda hala belirsizliğini korumaktadır. Bundan dolayı yeni terapötiklerin geliştirilmesi için altta yatan olası yeni mekazizmaların belirlenebilmesi adına çalışmalar oldukça yoğun bir şekilde devam etmektedir.

2.1.2. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

65 yaş üstü her 9 kişiden biri ve 85 yaş üstü her 3 kişiden biri AH ile mücadele etmektedir (1). Ayrıca AH'nin özellikle menopoz sonrası olan kadınları erkeklerden daha fazla etkilediğı bildirilmektedir (22). İleri yaş AH'nin ana risk faktörü olmasına rağmen erken yaşlarda başlayan AH tüm vakaların yaklaşık % 5'ini temsil etmektedir (25). Alois Alzheimer tarafından tanımlanan ilk vakanın 55 yaşında ölen bir kadın hasta olduğı bilinmektedir (17). Bundan dolayı benzer şekilde 61 yaş altında ortaya çıkan semptomlarla tanımlanan vakalar erken başlangıçlı AH olarak sınıflandırılmaktadır (26). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık iki yüz bin erken başlangıçlı Alzheimer hastası olup tahmini 5,5 milyon AH olduğı bilinmektedir ve bu rakamın 2050 yılına kadar 13,8 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu her 66 saniyede bir yeni bir AH vakasının gelişeceği şeklinde yorumlanabilmektedir (27). 2019 yılında yaklaşık 5,8 milyon AH olan demans vakalarının % 81'inin 75 yaş ve üzerindeki bireylerde görüldüğü belirtilmektedir. Alzheimer hastalığı görölme sıklığı 65 yaşın üzerinde %5-11 iken 65 yaş ve üstü her 10 kişiden birinde Alzheimer tipi demans görölme sıklığı (28). Yaşa bağlı olarak her 5 yılda bir iki katına çıkarak artmaya devam etmektedir böylece bu oran 85 yaş ve üzerindeki bireylerde %50'ye ulaşabilmektedir (29). Ek olarak 2019 yılında ABD nüfusunun % 16'sının 65 yaş üstü olduğı bilinmektedir. Bu rakamın 2030 yılına kadar önemli ölçüde artarak Amerikalı toplam nüfusun % 20'den fazlasını 65 yaş ve üstü bireylerin oluşturacağı tahmin edilmektedir (28). Yaşlı popölasyonun artışı ile mevcut Alzheimer ve yeni vakaların sayısı da hızla artacak gibi görünmektedir. Hatta 2019 yılında 5,6 milyon AH demansı olan 65 yaş ve üstü kişi sayısının 2025 yılına kadar 7,1 milyona ulaşabileceğı bildirilmiştir (28). Bu da ABD'de AH olan bireylerin neredeyse % 27'lik bir artış göstereceğı anlamına gelmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2016 yılında 15 milyondan fazla aile yaklaşık 230 milyar dolardan daha fazla AH olan yakınları için bakım masrafı yapmıştır. 2000 ile 2014 yılları arasında inme, kalp hastalığı ve prostat kanserinden kaynaklanan ölüm oranları azalırken AH'den ölümler % 89 oranında artmıştır (27),

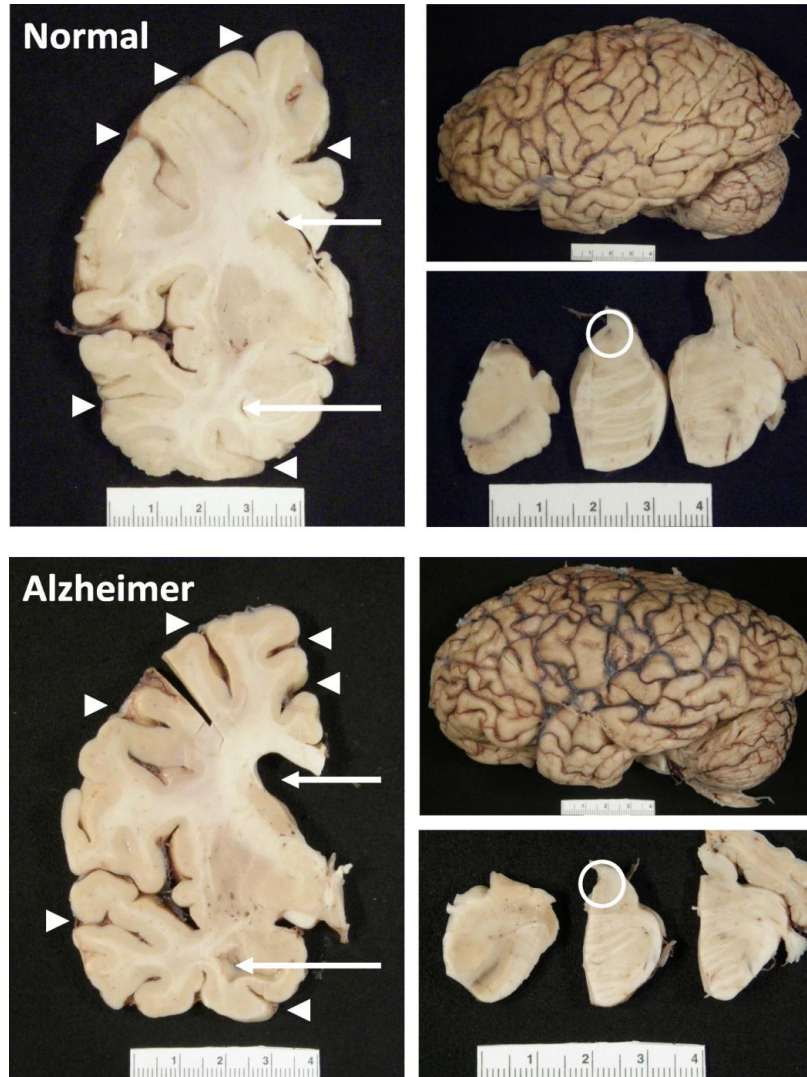
2017 yılına kadar ise AH'den ölüm oranları % 145 oranına ulaşmıştır (28). 2017 yılında 65 yaş ve üzeri tahmini 700.000 kişinin AH ve bunun komplikasyonları sonucu ölmüş olabilecekleri belirtilerek AH'den ölüm oranları ABD'de önde gelen altıncı ölüm nedeni olup 65 yaş üstü bireyler arasında beşinci önde gelen ölüm nedeni olarak bilinmektedir (27). Ülkemizde ve dünya genelinde AH prevalans çalışmaları geniş çaplı yapılmamıştır. Ancak dünyada 47 milyondan fazla insanın demansdan etkilendiği ve 2018 yılı itibarıyla bu hastalıkların maliyetinin yılda 1 trilyon dolardan fazla olduğu bildirilmiştir (30). Tüm demans vakalarının yarısından fazlasını AH'nin oluşturduğu düşünülürse AH doğrudan ya da dolaylı olarak toplumun genelini ilgilendiren ciddi maliyet oluşturmaktadır. Birleşmiş milletler 2050 yılına kadar 80 yaş ve üstü kişilerin sayısının en az yaklaşık 3,7 kat artacağını öngörmektedir (31). Tüm dünyada insan ömrünün uzaması ile birlikte yaşlı popülasyondaki artış sonucu 2050 yılına kadar AH insidansının 4 kat artarak her 85 kişiden birinde AH'nin ortaya çıkacağı belirtilmektedir (31). Dünya geneli ve Amerika'daki AH prevalansları arasındaki uyumsuzluk dikkat çekmektedir. Ancak AH'nin yaşa özgü insidans oranları üzerine çalışmaların büyük çoğunluğu gelişmiş ülkelerdeki popülasyonlardan oluşmaktadır. Bu konuda gelişmekte olan ülkeler ve farklı coğrafi bölge insidanslarını içeren ek çalışmalara olan ihtiyaç kritik bir önem arz etmektedir (31).

2.1.3. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi

Sağlıklı bir yetişkin beyni her biri dallanmış uzantıları bulunan yaklaşık 100 milyar nörona sahiptir. Bu dallanan uzantılar sayesinde bir nöronun diğer nöronlarla bağlantı kurmasını sağlayan sinapslar oluşmaktadır. Sağlıklı bir beyinde yaklaşık 100 trilyon sinaps bulunur ve oluşan sinyaller bu sinapslar sayesinde nöronal devreler boyunca hızla iletebilmektedir. Böylece nöronlar arası bilgi akışı sağlanarak; düşüncelerin, hatıraların, duyguların hatta hareketlerin hücresel temelini oluşturmaktadır (1). Beyin yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu, sinapslardaki bilgi transferi başarısız olmaya başlar ve sinaps sayısı azalarak nöronlar ölür. AH'ye sahip insanların beyinlerinde de iltihaplanma, hücre kaybı sebepli boyutlarda belirgin küçülme ile ölü ve ölmekte olan nöronlar yaygınca görülmektedir (1). Alzheimer hastalığı ile ilişkili beyin değişikliklerinin semptomlar ortaya çıkmadan 20 veya daha fazla yıl önce başlayabileceği ayrıca bilinmektedir (24). Alzheimer hastalığı ile beyinde ilk değişiklikler meydana geldiğinde beyin bunları telafi ederek çalışmaya devam eder ancak nöronal hasar arttıkça, beyin telafi edemez duruma gelir ve ilk olarak bireylerde

bilişsel gerileme gözlemlenir. Nöronal hasar artmaya devam ettiğinde bireylerde zamanla hafıza kaybı, zaman veya yer ile ilgili kafa karışıklığı gibi semptomlar dahil ileri derecede bilişsel gerileme görülmektedir. Hatta ileri evrelerde yutma gibi temel bedensel işlevlerinde bozulduğu bilinmektedir (1).

Alzheimer hastalığı olan bireylerde beyin yapısının, makroskopik olarak limbik lob yapıları ile beraber özellikle korteksin atrofiye uğrayarak küçüldüğü gözlenmiştir. Söz konusu hastalık sıklıkla frontal ve temporal kortekslerde girusun atrofisi ile genişlemiş sulkuslar ve çoğunlukla genişlemiş ventriküller ile karakterizedir. Ayrıca AH'den etkilenen bireylerin beyin ağırlığında belirgin bir azalma olduğuda bilinmektedir (30). Bu makroskopik değişiklikler AH'ye spesifik belirteçler olmasada; genellikle temporal boynuz genişlemesine eşlik eden, amigdala ve hipokampusu etkileyen medial temporal atrofisi tipik AH bulgusu olarak değerlendirilir. Ek olarak lokus seruleustaki nöromelanin pigmentasyonunun kaybı da AH'de yaygın olarak görülen bir başka makroskopik bulgu olarak bilinmektedir (30).



Şekil 2.2. Sağlıklı bir beyin ve AH olan bir beynin yandan görünümü (30)

Yukarıda gösterilen şekil 2.2.'de normal bir beyine kıyasla Alzheimer bir beyinde sulkusların genişlediği ve girusun daraldığı oklarla gösterilmiştir. Ek olarak lokus seruleustaki nöromelanin pigmentasyonunun kaybı da daire içine alınarak belirtilmiştir.

Ancak bazen ileri yaşlarda da beyin yapısındaki bazı atrofik bulgular AH ile benzerlik gösterebilmektedir bundan dolayı AH tanısında makroskobik yöntem tek başına yeterli değildir. Alzheimer hastalığının nöropatolojik değişikliklerini tespit edebilmek için çeşitli boyama yöntemlerinin kullanıldığı mikroskobik incelemeler gerekmektedir. Alzheimer hastalığının temel patolojik özelliği amiloid plakların ve nörofibriler yumakların varlığıdır. Hücre dışı A β plaklarının birikimi ve intranöronal NFY'nin oluşumu ile özellikle korteks ve hipokampusta sinaptik disfonksiyon ve nöral kaybın başladığı düşünülmektedir (2). Araştırmacıların çoğu plakların kökeninin glial parçalanma olduğunu düşünürken yapılan çalışmalarla plakların dejenere sinir liflerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Ancak son çalışmalarla plakların hücre içi temel maddenin (APP – A β) yoğunlaşmasıyla ve hücre dışı birikimiyle karakterize olduğu kabul edilmektedir (22).

2.1.3.1. Amiloid Plak Oluşumu ve Alzheimer Hastalığı

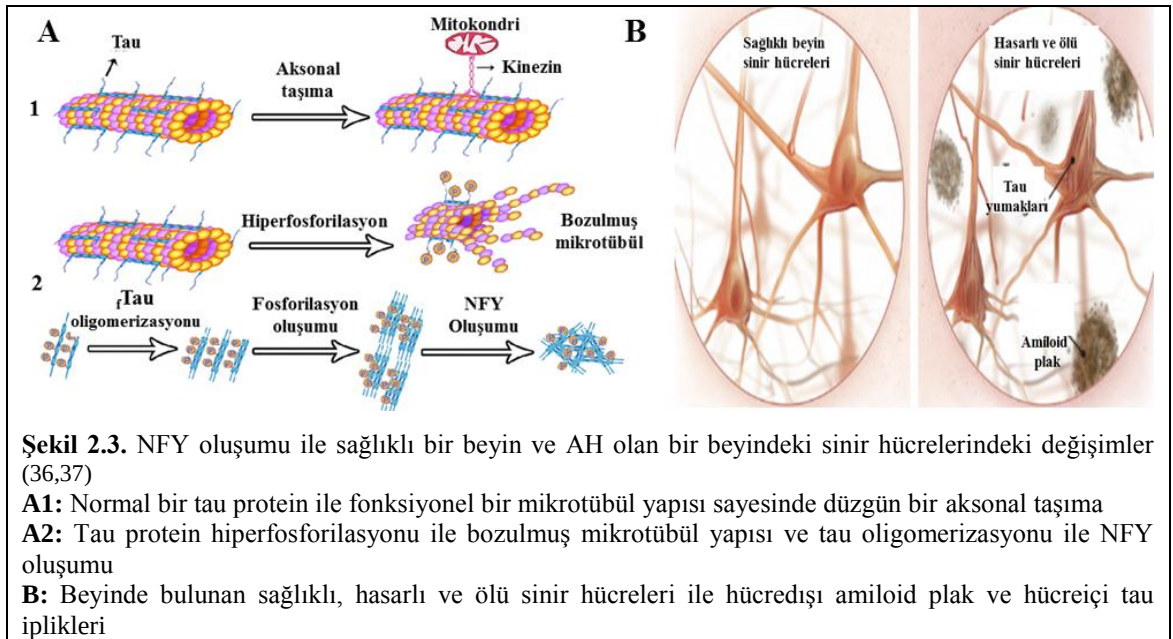
Amiloid prekürsör protein (APP), tip I transmembran proteini olarak bilinmektedir. Bu büyük transmembran proteini proteolitik yolla bölünerek daha küçük olan amiloid peptidlerinin ana kaynağını oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı ailesel AH'nin %10-%15'ini APP'de oluşabilecek mutasyonların oluşturduğu bilinmektedir. Amiloid prekürsör protein, proteazlar tarafından farklı bölünme bölgelerinden işlenerek birkaç peptide dönüşebilmektedir. α -, β - ve γ - sekretazlar tarafından posttranslasyonel proteolitik işleme tabi tutularak; APP'den α -sekretaz aktivitesiyle nöronal plastisitede merkezi sinir sistemi (MSS) gelişiminde önemli bir role sahip olan ve nöroprotektif özelliği ile bilinen çözünür amiloid proteini α (sAPP α) üretilmektedir. α -sekretaz aktivitesi aynı zamanda A β adı verilen küçük peptidlerin üretimini engellemektedir. β - ve γ - sekretazlar ise amiloidojenik özelliklere sahip olan A β proteinlerini oluşturmaktadırlar. β -sekretaz aktivitesiyle aksonal budama ve nöronal hücre ölümüne aracılık eden çözünür amiloid proteini β (sAPP β) üretilmektedir. β -sekretaz ekspresyonu yaşla birlikte artmaktadır ve özellikle AH'ye sahip bireylerin beyin kortekslerinde yükseldiği bilinmektedir. γ -sekretaz aktivitesi ise AH ile ilişkili olan APP fragmanlarını oluşturmaktadır. Bunlar amiloid plak oluşumuna neden olan çözünmeyen A β 40 ve A β 42'dir (32). Amiloid β fazlası fonksiyonel olarak patolojik iken fizyolojik

koşullarda Pre- ve postsinaptik APP arasındaki sinapsların yapışmasına katkıda bulunarak sinaps oluşumunu teşvik eden önemli bir protein olup bundan dolayı da bellek oluşumunda rolü olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışma ile APP yoksunluğunda bellek bozukluğu gösterilerek A β 'nin öğrenme ve bellek için gerekli olduğu belirtilmiştir (33). Pikomolar düzeyde düşük bir A β 'nin yaşam boyunca sağlıklı bireylerin hem beyin omurilik sıvısında hem de plazmasında bulunduğu bildirilmiştir. Özellikle hipokampal uzun vadeli potansiyasyonu arttırdığı ve hafızayı güçlendirdiği, nörotransmisyon ve hafıza üzerinde pozitif bir düzenleyici rolü olduğu belirtilmiştir. Ancak nanomolar düzeyde yüksek bir A β birikiminin nöronal hücre ölümü ve bellek kaybı ile sonuçlandığı bildirilmektedir (32). Amiloid β 'nin A β 40 ve A β 42 olmak üzere iki ana toksik türü vardır. Alzheimer hastalığında ise A β 40 ve A β 42 oranlarında belirgin bir artış olduğu bilinmektedir. Amiloid β peptidlerinin büyük çoğunluğunu nöronlardan salgılanan A β 40 oluşturmaktadır. Ancak AH'de oluşan amiloid plak üretiminden daha çok çözünmeyen fibriller halinde toplanan A β 42'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Nöronal hücre ölümü ile hücre içindeki tüm amiloid peptidler hücre dışı boşluğa salınmaktadır. Alzheimer hastalığı için plazma A β 40 ve A β 42'yi tanısal veya biyolojik risk faktörü olarak değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Eksojen olarak İntraserebral A β enjeksiyonunun ilerleyen serebral amiloidogenezi indüklediği ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir (32). Amiloid β peptidleri amiloid plakları olarak sadece beyin parankiminde değil serebral kan damarlarında da birikebilmektedir bundan dolayı AH'nin %85-95'inin serebral amiloid anjiyopatisine sahip olduğu da bildirilmiştir (30). Amiloid prekürsör proteininin proteolizi sonucu oluşan toksik, çözünemeyen ve kümelenmiş A β peptid formu olan A β plak birikiminin sinaptik hasara yol açarak AH'yi başlattığı düşünülmektedir. Alzheimer hastalığının ilk aşamasında entorinal kortekste ve daha sonra da bağlantılı kısımlarda dejenerasyon gerçekleştiği bildirilmiştir. Amiloid hipotezi olarak bilinen bu süreç nöronal hücre ölümü ve bellek kaybıyla sonuçlanarak AH'nin fizyopatogenezinin açıklanması açısından genel kabul görmüş olup AH için potansiyel tedavilerin geliştirilmesinde öne çıkmıştır (2).

2.1.3.2. Nörofibriler Yumak Oluşumu ve Alzheimer Hastalığı

Hiperfosforile tau proteinlerinden oluşan NFY'ler, AH'nin diğer bir karakteristik bulgusudur. Mikrotübüller, nöronların akson boyunca çeşitli hücresel moleküllerin taşınmasını sağlayan yapılardır. Tau proteininin fosforilasyonu; fizyolojik olarak

mikrotübül bağlanmasını ve birleşmesini düzenleyerek aksonal taşımada önemli rol oynamaktadır. Ancak mikrotübüllerin yapısını stabilize eden tau proteinin aşırı fosforilasyonu hatalı katlanarak çift sarmal yapıda iplikçiklere, bu iplikçiklerin birikimide çözünemeyen NFY'leri meydana getirmektedir (34). Nörofibriler yumaklar, çift sarmal heliks yapısında olup hücre içi anormal lifler şeklinde nöronlarda birikmektedir. Bu birikim tau proteininin mikrotübüllerle bağlanma kabiliyetini ortadan kaldırarak nörodejenerasyona yol açmaktadır. Tau proteini, fizyolojik koşullarda hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde bol miktarda bulunan bir proteindir. Beyinde ağırlıklı olarak sinir hücrelerinde aksonların yoğunlaştığı bölgelerde bulunmaktadır (35). Ancak AH'de aksonlar dışında sinir hücresi gövdelerinde ve dendritlerde de bol miktarda nörofibriler lezyonların olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalığında ilk NFY'lerin hipokampusun Cornu Ammonis (CA) 1 kısmı ile birlikte transentorinal korteksin projeksiyon nöronlarında oluştuğu belirtilmektedir (30). Hipokampusun piramidal nöronları ile korteksin 5. tabakasında üçgenimsi yumaklar şeklinde oluşurken rafe çekirdeği, substansiya nigra ve lokus seruleusta küresel yumaklar şeklinde NFY'lerin oluştuğu bildirilmektedir. Ayrıca AH'de hipokampusun CA 1 ve 4 bölgelerinde belirgin NFY'ların oluştuğu da bildirilmiştir (30). Tau proteininin hiperfosforilasyonu ile aksonal taşımanın engellenmesi hücre gövdesinde APP'nin birikmesine de yol açmaktadır (32). Bu olayda aslında dolaylı olarak A β plak oluşumuna aracılık etmektedir.



Alzheimer hastalığında patolojik incelemeler sonucu, temporal lobdaki hipokampal alanın şiddetli atrofiye uğradığı bilinmektedir. Benzer olarak bu duruma prefrontal ve entorinal korteks atrofisinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Özellikle ilk olarak frontal ve temporal korteks ile hipokampustaki piramidal hücrelerin etkilendiği gösterilmiştir (22,30). Ayrıca plakların öncelikle daha derin kortikal alanlarda biriktiği belirtilmiştir. Özellikle kortikal tabakalardan 3 ve 5'de en büyük patolojik birikimin gözlemlendiği ve en büyük nöronal hücre kaybının olduğu bildirilmiştir (22). Ancak 4 ve 5b tabakalarının nispeten daha az etkilendiği ve korunduğu da bildirilmektedir (30). Alzheimer hastalığında genel olarak NFY oluşumu, nöronal kayıp ve plak oluşumlarıyla eş zamanlılık göstermektedir. Her ikisinin artışı ile hastalığın şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (30). Bu durum AH'de bilişsel gerilemeden çok daha önce başlasada nöronal kayıp ve sinaps sayısında azalma ile hastalık semptomlarının ortaya çıkması ve AH'nin karakteristiği olan bellek bozukluğu ile uyum göstermektedir.

Tau proteininin hiperfosforilasyonu ile nöronlarda oluşan NFY'ler ve hücre dışı Aβ plak oluşumu AH'nin fizyopatolojisini oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak hastalığın seyrinde nörotransmitter yetmezlikler ve apoptotik nöronal hücre ölümleri yer almaktadır. Tüm bunların sonucu olarak gittikçe artan nöron ve sinaps kayıpları patolojik süreci daha da şiddetlendirmektedir.

Alzheimer hastalığına neden olan patolojik değişiklikler belirlense, çok faktörlü beyin fonksiyon bozukluğuna sahip olan bu hastalığın nasıl önlenebileceği, yavaşlatılabileceği veya durdurulabileceği hakkında henüz kesin bir cevap bulunmamaktadır. Alzheimer hastası bazı bireylerin semptomlarının neden diğerlerinden daha hızlı ilerlediği de ayrıca cevap bekleyen sorulardan biridir. Bu konuda AH'nin erken teşhisinin hastalığı önleme, yavaşlatma ve durdurmanın anahtarı olacağı düşünülmektedir.

2.1.4. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı patolojisi, klinik semptomlar gelişmeden uzun yıllar önce oluşmaya başladığı için birçok risk faktörü üzerinde durulmaktadır. Demans ve bilişsel gerilemeye neden olan AH için yaş en önemli risk faktörüdür (1,19). Diğer risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, diyabet, orta yaş obezitesi, hipertansiyonu, kafa travması dahil serebrovasküler hasarlar ve fiziksel aktivite düşüklüğünün (38) yanı sıra depresyon öyküsü de yer almaktadır (39,40). Ayrıca dolaylı yoldan oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı neden olabilecek inme ve sigara gibi çeşitli faktörlerinde AH için risk faktörü

teşkil edebileceği belirtilmektedir (40). Epidemiyolojik çalışmalar AH'nin çok faktörlü beyin fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Ancak temelde nöronal hasar ve sinaptik kayıpların çok önemli bir role sahip olduğu anlaşılmaktadır.

2.1.5. Alzheimer Hastalığında Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Tedavi

Alzheimer hastalığının kesin tanısı için klinik değerlendirme ile beraber histolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. Ancak histolojik tam tanı konulabilmesi postmortem çalışmalarla mümkün iken, klinik değerlendirme nöropsikiyatrik davranışların detaylı incelenmesine dayanmaktadır (38). Klinik tanı için oluşturulan kriterler Alzheimer hastaları ile demansı olmayan bireyleri ayırt etmek için iyi bir özgüllüğe sahiptir (>%80) ancak demansı olan Alzheimer hastaları ile diğer sebepli demansları ayırt etmede aynı başarıya sahip değildir (>%23-88). Bu durumda da demans sendromuna neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek hastalıkları saptamak için nörogörüntüleme teknikleri kullanılarak demansa sebebiyet verebilecek diğer faktörlerde incelenmektedir (38). Son zamanlarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) teknikleri ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile beyindeki patolojiler değerlendirilebilmektedir. Özellikle PET ile görüntülemeye beyinde amiloid konsantrasyonları belirlenebilmektedir ancak nöron kaybı, sinaptik kayıplar ve serebral amiloid anjiyopati gibi durumlar değerlendirilemediği için modern beyin görüntüleme tekniklerine rağmen AH'yi diğer birçok nöropatolojiden ayırmak hala çok zordur. Dolayısıyla AH klinik semptomların ortaya çıkmadan çok daha önce başlaması ve bilişsel gerilemenin kademeli ilerlemesi ile yavaş ilerleyen bir beyin hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber AH ile ilişkili beyin değişikliklerinin semptomlardan 20 veya daha fazla yıl önce başlayabileceği belirtilmektedir (24). Özetle AH klinik öncesi aşamada asemptomatik serebral amiloidopati ile başlamaktadır. Alzheimer hastalığının nöropatolojik değerlendirmesi için en güncel kriterler 2012 Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği (NIA-AA) klavuzları olup amiloid fazı, NFY evresi ve nöritik plak skorlamasına dayanmaktadır (30). Biyokimyasal olarak A β peptid formları ve fosforile tau protein miktarı beyin omurilik sıvısında (BOS) incelenmektedir. Beyin omurilik sıvısında A β 1-42 düzeyinin diğer demanslara kıyasla AH'de daha düşük ve hiperfosforile tau konsantrasyonunun ise daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durum şiddetli serebrovasküler hastalarının neredeyse tamamında ya da özellikle 80 yaş üstü bireylerdeki A β patolojisi ile de örtüşmektedir (38). Ayrıca halihazırda kesin bir biyobelirteçinin olmamasından dolayı ve AH ile beyinde ilk

değişiklikler oluşmaya başladığında beynin bu durumu tolere ederek normal çalışmasına devam ettiği için sinsi bir hastalık olarak kabul edilebilmektedir. Nöronal hasar artışıyla beraber bireylerde zamanla hafıza kaybı, zaman veya yer ile ilgili kafa karışıklığı gibi semptomlar dahil ileri derecede bilişsel gerileme görülmektedir. Alzheimer hastalığı demans sendromunun en erken ve en dikkat çekici yönü epizodik bellek bozukluğudur. Bireylerde oluşan ilgisizlik ve depresyona ek olarak son konuşmaları, isimleri veya olayları hatırlama güçlüğü genellikle erken klinik semptomlar olarak kabul edilmektedir (17). Ancak bu semptomlar ortaya çıktığında tanı alan bireyde beyin fonksiyon bozuklukları ilerlemiş olabileceğinden erken tanı konusu hala tartışmalıdır. Bunlara ek olarak bir başka tanı zorluğu da AH'de klinik olarak belirlenebilen kognitif bozukluk ve nöropsikiyatrik davranışların başka bir sebepten kaynaklanıyor olabilme ihtimalidir. Birçok kronik hastalıkla beraber ortaya çıkabilecek depresyonda bilişsel bozulmalara neden olabilmektedir (5). Özellikle bilişsel bozukluğu olan hastalarda bilişsel bozukluk ile depresyon kolayca karıştırılabilir. Çünkü özgüven düşüklüğü, kendini suçlama, unutkanlık, kararsızlık, depresyon ve bilişsel bozulmanın benzer davranışsal semptomlarıdır. Ayrıca depresyon her yaşta ortaya çıkabilir, ancak prevalansı yetişkinlerde, özellikle 55-74 yaşları arasında daha yüksektir (6). Alzheimer hastaları kognitif bozukluk dışında saldırganlık, anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi çeşitli psikofizyolojik değişiklikler de gösterebilmektedir (41). Genellikle bu semptomlar demans öncesi de başlayabilirken özellikle AH'ye sıklıkla eşlik eden depresyon AH'nin tanı almasını zorlaştırmaktadır (42). Tüm bunlarda AH'nin tanı alırken depresyonlu bireylerle karıştırılabileceği ya da tam tersi durumun gelişebileceğini göstermektedir. AH'nin tedavi seyrinde yeterince erken teşhis etmek için rutin tanı araçlarının bulunmaması sebebiyle AH bakım ve tedavi maliyetlerinin giderek arttığı toplumun genelini ilgilendiren gittikçe büyüyen tıbbi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Alzheimer hastalığı için risk faktörleri incelendiğinde kardiyovasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, obezite) veya yaşam tarzı alışkanlıkları (sigara, fiziksel ve mental aktivite) gibi değiştirilebilir risk faktörleri ile AH'nin önüne geçilebilmesi hedeflenmektedir. Bu bağlamda akdeniz tipi diyet, fiziksel ve mental aktivite artışı sağlamak değiştirilebilir risk faktörlerini azaltma potansiyeli sağlamaktadır. Ancak AH vakalarının sadece üçte biri potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri kaynaklıdır. Vakaların geri kalan üçte ikisi için tedavi stratejileri gerekmektedir (40). 1990'ların

ortalarından bu yana AH için semptomatik tedaviler mevcut olmakla birlikte bu tedaviler sadece hastalığın ilerleyişini yavaşlatmayı ya da semptomları hafifletmeyi hedeflemektedir. Beyindeki patoloji yükünü hafifletmeyi amaçlayan çalışmalar devam etsede günümüzde hala AH'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Şu anda AH'nin bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirebilmek için kullanılan sadece iki tür farmakolojik tedavi seçeneği mevcuttur. Kolinergic nöronların kaybı ile bilişsel performans ilişkilendirilerek hafif-orta şiddetli AH için kolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, rivastigmin, galantamin), orta ila şiddetli AH için hem N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti hem de dopamin agonisti olan memantin kullanımı söz konusudur (38,43). Kolinesteraz inhibitörlerinin, AH'de dolaylı olarak bilişsel işlev ve davranışa yardımcı olduğu bilinmektedir. Memantininde aynı şekilde bilişsel performansı iyileştirdiği belirtilerek her ikisinin kombine tedavi olarak da uygulanabileceği belirtilmektedir (38). Bu ilaçların hastalığın seyri sırasında reçete edilmesiyle hem hasta hem de bakıcısı için yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir; ancak, hastalığın seyrini iyileştirme veya tedavi edici özelliği bulunmamaktadır.

Ayrıca AH'de saldırganlığın kısa süreli tedavisi ve depresif davranışlar için atipik antipsikotikler (risperidon, ketiapin, olanzapin, aripiprazol) ve antidepresanlar (citalopram, sertralin) kullanılmaktadır. Antipsikotik ilaçların ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle potansiyel yararlar ve riskler değerlendirildiğinde şiddetli depresyonu olan Alzheimer hastası bireylerde antidepresanlarla tedavi daha çok önerilmektedir (38). Antidepresanların diğer nörotransmitter düzeylerini etkileyebileceği göz önünde bulundurularak özellikle kognitif yan etkileri açısından dikkatlice seçilmesi gerekmektedir. Sertralin ve Mirtazapin demansla ilişkili depresyonda yaygın olarak reçete edilen antidepresanlar olmasına rağmen etkinlikleri belirsiz olan antidepresanlardır (44). Sertralin ile ilgili yapılan çalışmalarda AH olan bireylerde depresyon tedavisi için fayda sağlamadığı gösterilmiş ve bu nedenle şiddetli depresyonlu AH'de muhtemelen SSRI ile tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (38). Devam eden ilaç çalışmaları asemptomatik AH'de sekretaz inhibitörlerinin, amiloid toplayıcıların ya da anti-amiloid uygulamalarının bilişsel kaybı yavaşlatabileceğini göstermektedir (40). Antipsikotikler yerine antikonvülsanların (karbamazepin) saldırganlık için etkili bir tedavi olarak kullanılabileceği de önerilmektedir (38).

Alzheimer hastalığının erken tespiti; bu hastalıktan etkilenen bireylere, ailelerine ve genel olarak topluma çok sayıda tıbbi, duygusal ve mali açıdan fayda sağlayacaktır. Bu sebeple AH'nin mümkün olan en erken doğru teşhisi önem arz etmektedir ve bunun için spesifik biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüze kadar özellikle kolinerjik nörotransmisyon kaybı üzerine yoğunlaşarak çalışmalar yapılmıştır. Ancak ne yazık ki, hastalığın seyrini değiştirmek için klinik çalışmalarda test edilen ilaçların hiçbiri AH'de tam etkili bulunmamıştır. Hastalık süreci fark edildiğinde etkili tedavi seçeneklerinin olmaması, AH'nin temel nedenlerinin belirlenmesi ve klinik farklılıkların açıklanabilmesi açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.6. Alüminyum, D-Galaktoz ve Alzheimer Hastalığı

Oluşturulan deneysel hayvan modelleri insanlarda oluşan AH'yi tam anlamıyla yansıtmasa da AH'nin fizyopatolojisini daha iyi anlamak ve potansiyel tedaviler geliştirebilmek için hastalığa uygun deneysel modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüze kadar AH için çok sayıda deneysel hayvan modeli oluşturulmasına rağmen henüz hastalığın etiyolojisi tamamen çözülememiş ve terapötik bir strateji geliştirilememiştir. 1897 yılında alüminyum (Al) nörotoksitesisi üzerine çalışmalar başlamıştır. Çeşitli deneysel hayvan modellerinde ve farklı klinik koşullar altında hem hayvanlar hem de insanlar için Al'nin toksitesisi birçok bilimsel çalışma tarafından gösterilmiştir. İlk olarak 1965 ve 1986'da tavşan beynine Al enjeksiyonunun AH patolojisinde görülen NFY'nin oluşumlarına yol açtığı gösterilerek AH'de Al'nin rolü doğrulanmıştır. Bu olay aynı zamanda AH'de ortaya çıkan birçok nörodejeneratif bozukluğa NFY'nin katkıda bulunabileceği tartışmasının temelini oluşturmaktadır (45,47). Zamanla çalışmalar arttıkça bu modelin; hipokampus, ön beyin ve orta beyin bölgelerinde AH'de oluşan hücre dışı A β birikimi, NFY'lere benzer proteinlerin intranöronal agregasyonu, oksidatif stres ve apoptoz gibi hastalığın ayırt edici özelliklerini ortaya çıkardığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle Al-maltolat enjeksiyonunun yeni Zelanda tavşanlarında AH'de bulunan nöropatolojik, biyokimyasal ve davranışsal değişiklikleri taklit ettiği bildirilmiştir (46). Ek olarak Al uygulamasının AH etiyolojisinde olası rolünden yola çıkılarak Alzheimer hastalarının beyinlerinde oluşan patogenezeyle yüksek Al konsantrasyonlarının korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (47). AH için uygulanan deneysel modellerin incelendiği çalışmalarda Al uygulamasının AH benzeri nöropatolojiyi göstermesi sebebiyle ileri çalışmalarda bu modelin kullanımı önerilmiştir (45). İnsanlar için Al kaynağı büyük oranda gıdalardan,

içme suyundan ve Al içeren ilaçlardan oral alım yoluyla (47) ancak yeryüzünde en çok bulunan metal ve en yaygın bulunan elementlerden biri olmasıyla (48) beraber ekonomik, hafif ve kolay işlenebilir olması nedeniyle günlük hayatımızda en sık kullanılan metaller arasında olmasını sağlamıştır. Dolayısıyla Al'ye cilt yolu dahil birçok çevresel maruziyet söz konusudur. Normalde sindirim sisteminin güçlü bariyer yapısı sayesinde Al'nin gastrointestinal emilimi çok düşüktür (alınan dozun $<0,1$) ancak uzun süreli Al maruziyeti demir III ile benzer iyonik yarıçaplara sahip olduğu için ferritine bağlanabileceğinden demir homeostazını bozarak transferritin ile beyinde Al yükü oluşturabilmektedir. Bundan dolayı DSÖ içme suyundaki Al konsantrasyonunun 0,1 mg/L'den düşük tutulması gerektiğini vurgulamaktadır (47). Önemli bir nörotoksin olan Al'nin uzun süreli potansiyelizasyonu (LTP) bozarak bilişsel bozukluklara ve mental hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir. Ek olarak presinaptik ve postsinaptik mekanizmaları etkileyerek sinaptik iletimi bozduğu vurgulanmıştır (48). Ayrıca uzun süreli ya da ömür boyu Al'ye maruz kalma nedeniyle yaşanan nöronlarda Al birikimi olduğu belirtilmiştir. Öte yandan yapılan çalışmalar AH olan bireylerin amiloid plak ve NFY'de (48), BOS ve beyinlerinde yüksek Al yoğunluğu olduğunu göstermektedir (49). Bu bilgiler ışığında son zamanlarda kullanımı oldukça yaygın olan ve insanların fazlasıyla maruz kaldığı Al'nin tüm dünyada artan AH'nin deneysel modellenmesi açısından uygun olduğunu düşündürmektedir.

Fizyolojik olarak vücudumuzda indirgeyici şekerlerden biri olarak bulunan D-Galaktoz (D-Gal), daha yüksek seviyelerde bulunduğu galaktoz oksidaz tarafından aldehitlere ve hidrojen peroksit oksitlenebilmektedir (50). D-Galaktoz uygulanan hayvanlarda uzaysal öğrenme ve bellek bozukluğu ile oksidatif stres artışı dahil özellikle yaşlanmaya bağlı oluşan değişiklikler dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalar D-Gal ile indüklenen yaşlanma modeli, bilişsel bozukluk, oksidatif stres ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere AH'de görülenlere çok benzeyen birçok patolojiyi gösterdiğini belirtmektedir (51). Ek olarak subkutan D-Gal uygulanmasının kolinerjik sistemi etkileyerek beyinde asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin artışına neden olduğu da belirtilmektedir (50).

Kronik alüminyum klorür ($AlCl_3$) uygulamasının kan beyin bariyerini geçerek beyindeki birikiminden dolayı; bilişsel işlev bozukluğu, AChE aktivitesi ve oksidatif hasarı önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir. Son araştırmalar D-Gal ve $AlCl_3$ kombinasyonunun doğal yaşlanmaya benzer birçok patolojiye katkı sağladığı gibi öğrenme ve bellek üzerine de zarar verdiğini göstermektedir. Bundan dolayı yapılan

birçok çalışma, D-Gal/ $AlCl_3$ 'ün birlikte uygulanmasının sıçan beyinde; oksidatif stres, kolinerjik disfonksiyon, bellek bozukluğu, apoptoz, hipokampal nörodejenerasyon ve tau hiperfosforilasyonuna neden olduğunu bildirmektedir (50,51). Ek olarak bu kombinasyonun hayvanların serebral korteks ve hipokampusunda daha yüksek seviyede A β 1-42 seviyelerini indüklenmesine ve dolayısıyla da öğrenme bellek bozukluğuna neden olduğu bildirilmektedir (50).

Bu nedenle son zamanlarda kronik olarak D-Gal ve $AlCl_3$ uygulamasının; AH patolojilerinin araştırılması ve ilaç denemelerinde iyi bir model olarak kabul edilmektedir.

2.2. Depresyon

Depresyon bireyin mesleki potansiyelini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan genel popülasyonda en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Bireyde umutsuzluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, endişe, beceriksizlik, kasvet, üzüntü, korku gibi mutsuzluk ve karamsarlığa yol açan bir durumdur. En şiddetli haliye depresyon bireyin intihara kalkışarak ölüm riskinin artmasına da neden olabilmektedir (4). Alzheimer hastalığı dahil tüm kronik hastalıklar, hastalığın seyri sırasında psikolojik sonuçlara yol açmaktadır. Bu depresif durum hastalığın çeşitli fiziksel semptomlarını daha güçlendirebilir bu da daha kötü prognoza ve daha uzun bir hastalık seyrine yol açabilmektedir. Depresyon genel olarak fiziksel bir hastalığın neden olduğu günlük yaşamın sınırlamalarına psikolojik bir tepki olarak da ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda beyin yapısındaki değişikliklerin majör depresif bozukluğun (MDB) gelişiminde potansiyel rolü olduğu kabul edilmektedir (52). Depresyon, fiziksel sağlık koşullarının şiddetlenmesini içeren komplikasyonları ile birlikte, aynı zamanda önemli bir ekonomik yük oluşturan ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü depresyonun küresel hastalık yüklerinde ikinci sırada olacağını ve ruh sağlığı programında öncelikli konulardan biri olacağını vurgulamaktadır (52).

2.2.1. Depresyonda Semptomlar ve Tanı Kriterleri

Depresyonlu hastaların sıklıkla özgüvenleri düşüktür, çok büyük isteksizlik çekerler ancak bunlara ek olarak hastalar bilişsel bozulmalara neden olan dikkat ve konsantrasyon eksikliklerinden de muzdariptir (5). Her ne kadar depresyon sık görünüp hekimler tarafından kolay bir şekilde teşhis ve tedavi edilebilir kabul edilse de özellikle bilişsel bozukluğu olan hastalarda bilişsel bozukluk ile depresyon kolayca

karıştırılabilir. Çünkü özgüven düşüklüğü, kendini suçlama, unutkanlık, kararsızlık, depresyon ve bilişsel bozulmanın benzer davranışsal semptomlarıdır (52). Ayrıca hipomi, apati, psikomotor yavaşlık, yorgunluk ve iletişim kurma isteksizliği bir hekimin depresif bir hastada fark edebileceği ve yine bilişsel işlev bozukluğuna benzeyen davranışlardır. Dünya genelinde depresyondan muzdarip her yaştan tahmini 350 milyon hasta olduğu düşünüldüğünde DSÖ'nün görüşü yanlış değerlendirme ile depresyondaki kişilere genellikle doğru teşhis konulamadığı yönündedir (52). Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından ilk defa 1952 yılında yayınlanan DSM ile mental hastalıklar için bir tanı ölçütü oluşturulmuştur. Yıllar içerisinde güncellenerek hem depresyon hem de demans için en son olarak APA tarafından 2013 yılında yayınlanan DSM-V ile DSÖ tarafından yayınlanan Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması (ICD)-10 klinik uygulamalarda referans olarak alınacak tanı kriterleri oluşturulmuştur (5). DSÖ, depresyon ve anksiyete tedavisinin küresel ekonomiye her yıl 1 trilyon ABD dolarına mal olduğunu belirterek 2022 yılında ICD-11 sınıflandırmasının yayınlanabileceğini açıklayarak özellikle depresyon tedavisinin gözden kaçırılmaması gereken bir konu olduğunu belirtmiştir (5).

2.2.2. Depresyon Etiyolojisi ve İleri Yaş İlişkisi

Depresyon her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genel yaşlı sağlığı için dikkate değer bir sorun olup prevalansı yetişkinlerde, özellikle 65-79 yaşları arasında daha yüksektir (%29.8). Majör depresif bozukluk tanısı alan bireyler arasında ise 45-64 yaşları arasında depresyon oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (%49.3) (6). Ayrıca yaşlılarda depresyon nüks oranlarının orta yaştakilere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (53). Çok sayıda çalışma depresyonun morbidite ve mortaliteyi artırdığını, hastaların yaşam kalitesini düşürdüğünü, komplikasyon ve problem riskini artırdığını göstermektedir (52). Depresyon bir bireyin sağlığını etkileyebilecek en önemli faktörlerden biri olup özellikle yaşlılarda ve hastalarda mevcut şartları daha da kötüleştirebilmektedir.

Depresyon oluşumuna dair monoaminlerin eksikliği, nörotrofik faktör seviyeleri ve HPA aksı disfonksiyonu gibi birçok farklı yaklaşım öne sürülmektedir. Ancak depresyon fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamasına rağmen hücresel ve moleküler düzeylerde ciddi değişikliklerle ilişkili nöropsikiyatrik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ek olarak son yıllarda çalışmalar serotonerjik sistem ile duygudurum bozukluklarını ilişkilendirerek özellikle 5-HT reseptör disfonksiyonunun depresyon fizyopatolojisinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Serotoninin presinaptik

hücreye geri alımını inhibe ederek hücre dışı 5-HT düzeyinin artırılmasının daha iyi nörotransmisyonu ve iyileştirilmiş ruh haline yol açtığı vurgulanmaktadır (10). Buradan yola çıkılarak mevcut SSRI grubundan olan farmakolojik ajanların antidepresan tedavilerinde kullanıldığı bilinmektedir.

2.2.3. Depresyon ve Alzheimer Hastalığı

Depresyon AH'nin en sık görülen nöropsikiyatrik komorbiditelerinden biridir. Alzheimer hastalarının neredeyse üçte birinden fazlası depresyona maruz kalmaktadır (1). Hatta hastaların %51'inin depresyondan etkilendiği bu durumun da hasta ve bakıcıları için ciddi olumsuzluklar oluşturduğu belirtilmektedir (42). Buna rağmen AH'de depresyonun doğal seyri, etiyolojisi ve tedavisi üzerine mevcut çalışmalar oldukça az olup sonuçları tutarlılık göstermemektedir. Depresyon, zaten bilişsel bozukluklarla mücadele eden AH'de ek bir mental yük oluşturmaktadır. Hem depresyon hem de AH, yaşam kalitesini düşürmekte ve çoğunlukla yaşlı olan hastaların günlük aktivitelerini zorlaştırmaktadır. Alzheimer hastalığının nöropatolojik ve klinik olarak değerlendirilebilmesi için en güncel kriterler NIA-AA klavuzlarıdır. Ayrıca bu anlamda DSM-V'den de faydalanılmaktadır (30).

2.2.3.1. Depresyon ve Alzheimer Hastalığında Çakışan Semptomlar

Depresyonun farklı tanı kriterleri nedeniyle çeşitli insidanslar gösterebilir AH'de oldukça yaygın olduğu belirtilmektedir (7). AH'de depresyona ek olarak ilgisizlik, psikoz, anksiyete, ajitasyon ve uyku bozuklukları gibi psikiyatrik rahatsızlıklar oldukça yaygın görülmektedir (42). Ancak azalmış bilişsel işlev gibi diğer birçok örtüşen semptomların varlığı AH'de depresyon teşhisini oldukça karmaşık hale getirmektedir. Özellikle AH'de en yaygın NPS'ler duygusuzluk, kayıtsızlık, çevre ile anormal derecede ilgisizlik olarak tanımlanan apati ve motivasyon kaybı olup bunlar depresif bozukluklar ile çok kolay bir şekilde karıştırılabilmektedir (7). Kaldı ki AH olmayan yaşlılık depresyonu bulunan bireyler de duygudurum belirtileri (depresyon, anksiyete veya ilgisizlik) ile epizodik bellek, anlamsal bellek, yürütücü işlev ve işlem hızında eksiklikler gibi bilişsel zayıflama gösterdiği bildirilmiştir (41). Depresyonun genel yaşlı sağlığı için dikkate değer bir sorun olduğu ve AH olmadan bile depresyonun yaşamın ileri dönemlerinde bilişsel düşüşe neden olabileceği anlaşılmaktadır. Yaşlanma ve bilişsel gerileme arasındaki ilişki gibi duygudurum belirtilerinin de bilişsel performans üzerinde etkisi kaçınılmazdır. Bilişsel bozukluğun psikiyatrik semptomları bastırdığını varsayarsak AH'de ruh halinin bilişsel performans üzerine önemli bir etkisi olabilir. Bu

sebeple Alzheimer hastalarında depresif semptomların belirlenmesi ve tedavisi bilişsel gerilemeyi yavaşlatacak önemli bir konu gibi görünmektedir.

Çoğu zaman AH ve depresyon bir arada bulunmaktadır. Depresyonun zaten tek başına yaşam kalitesi üzerinde yıkıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak AH ile aynı zamanda oluşan depresyon, hastalığın seyrini işin içinden çıkılmaz bir hale getirebilmektedir. AH olan bireylerde depresif belirtilere genellikle bilişsel bozulmanın eşlik ettiği değerlendirildiğinde bilişsel gerileme ile depresif belirtiler arasındaki korelasyon, bir durumun diğerinin gelişimini etkileyip etkilemediği konusunda soru işareti oluşturmaktadır.

2.2.3.2. Depresyon ve Alzheimer Hastalığı Etiyolojisi

Depresyon temelde geri dönüşümlü fakat tekrarlayan bir durumken AH ilerleyici nöronal dejenerasyon nedeniyle kötü bir prognoz göstermektedir. Henüz tam olarak aydınlatılamamış depresyon fizyopatolojisine ek olarak AH ile depresyon arasındaki komorbiditeninde altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (7). Duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisi için korteks işlevleri ile ilişkisini göz önünde bulundurulduğunda AH’de depresyonun yüksek prevalansını anlayabilmekteyiz. Çünkü korteks ve alt kısımlarla ilişkili projeksiyonlarının bozulması; karar verme, çevresel uyaranlara tepki, ruh hali düzenlenmesi dahil birçok bilişsel ve duygusal süreçlerin temelini oluşturmaktadır. Kronik depresif semptomları olan AH gelişimi için risk faktörlerini incelemek amaçlı yaşlı hastaların MRI görüntülerinde; hem frontokortikal hem de limbik yapıda atrofiye varlığı ile biliş, motivasyon ve duygusal tepkilerin düzenlenmesine katkıda bulunan singulat korteks kalınlığında azalma gösterilmiştir. Ek olarak kortikal gri cevherin azalması ile ön singulat korteksin ve hipokampusun atrofisinin AH ve depresyonun birlikte ortaya çıkmasının nöroanatomik bir korelasyonuna işaret etmektedir (7).

Epidemiyolojik ve uzun süreli çalışmalar, AH ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstererek depresif belirtilerin bilişsel bozulma için bir risk faktörü olasılığını göstermektedir (54). Yıllar boyunca depresyon ve demans tamamen farklı klinik olaylar olduğu kabul edilmesine rağmen son yıllarda epidemiyolojiden nörobiyolojiye kadar yeni kanıtlar depresyon ve demans arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (55). Ancak bu etkinin yönü belirsizdir depresyonun nörodejenerasyonun bir semptomu mu yoksa bilişsel eksikliklere karşı oluşan bir durum mu olduğu hala tartışmalıdır. Bazı

araştırmacılar depresyonun öncü bir patoloji ve AH için bir risk faktörü olduğunu savunurken bazıları ise depresyonun AH ile birlikte ortaya çıktığını ve Alzheimer'in bir bileşeni olarak görüldüğünü ileri sürmektedir (7,54,55,56). Alzheimer hastalığının iki önemli patolojisi olan amiloid plak ve NFY'lerin, depresyonu olmayan AH'ye kıyasla depresyonlu AH'de, daha belirgin olduğu gösterilerek depresif belirtilerin varlığının hafif bilişsel bozuklukları AH'ye dönüştürebileceği belirtilmektedir (55). Depresyon belirtilerinin bilişsel gerileme ile bağlantılı olduğu fikri kabul görsede bu etkinin yönü belirsizliğini korumaktadır. Dahası, zaten sıkıntılı bir süreci olan AH'de psikiyatrik bir rahatsızlığın gelişmesi tıbbi maliyetleri ve bakım masraflarını ciddi şekilde artırmaktadır.

2.2.3.3. Depresyon ve Alzheimer Hastalığında Tanı Zorluğu

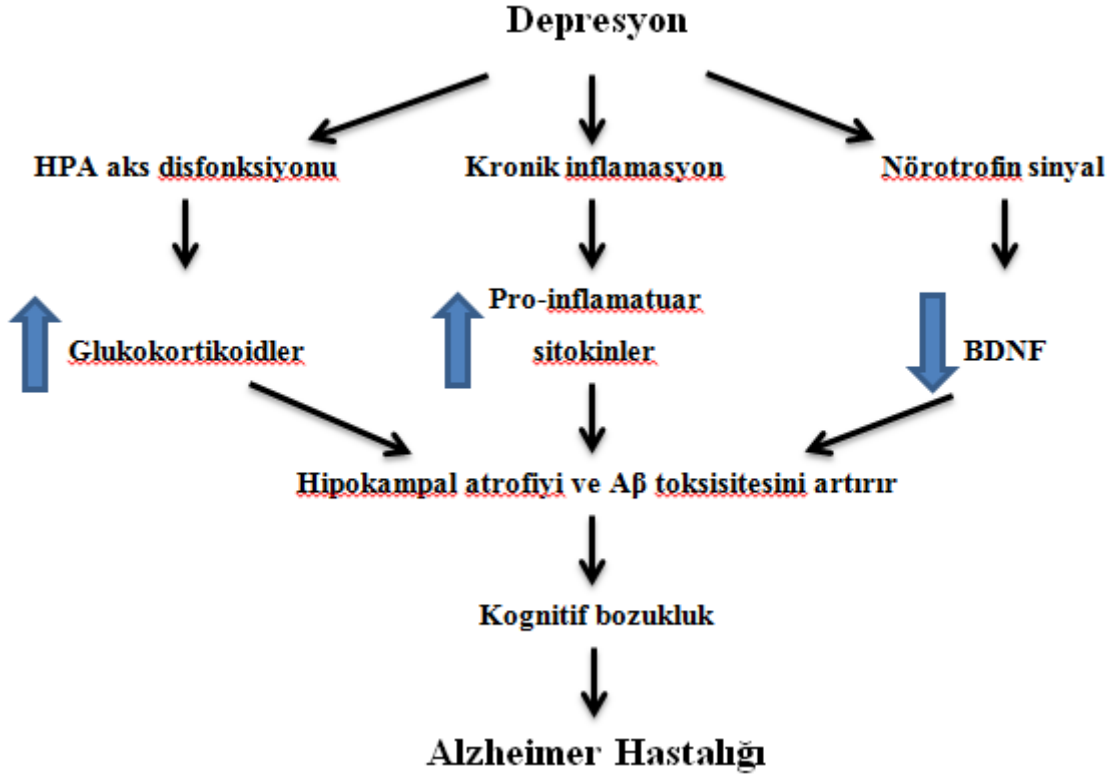
Alzheimer hastalığında depresyonun tanısı, depresyonu tanımlayacak nesnel ve tekrarlanabilir bir laboratuvar testinin olmayışı nedeniyle zorlu bir iştir. Depresyonun halihazırda kesin bir biyobelirteçinin olmamasından dolayı öznel anket envanterleri ile genellikle belirli bir skora veya bir skalaya bağlı olarak teşhis edilen bir sendrom olduğu bilinmektedir. Bu envanterler temel olarak; olumsuz duygusal durum, kişilikteki değişiklikler ve psikotik işaretler gibi AH'de da yaygın olan NPS'leri incelemeyi amaçlamaktadır (8). Demans hastalarında görülen davranışsal ve psikolojik semptomlar; yaşam kalitesi ve günlük işleyişteki olumsuzluklara ek olarak bakıcı yükü ve bakım maliyetini getirmektedir. Bundan dolayı NPS'ler için klinik ölçütlere dayanan teşhis sonrası en uygun farmakolojik tedavi belirlenmelidir. Bu açıdan APA'nın yayınladığı DSM-V ve DSÖ'nün yayınladığı ICD-10 ile küresel olarak hastalık sınıflandırılması yapılarak klinik tanı kriterlerine en uygun kategoride değerlendirmeler yapılmaktadır (5). Demans hastalarında semptomlar epizodik bellek kaybı eğilimdedir. NPS'nin ölçümünde hastalar unuttukları için veya iletişim kurmada isteksizliklerinden dolayı kritik bilgiler sağlanamayabilmektedir. Bakıcılarının ya da aile fertlerinin bilgisine başvurulduğunda ise hastalarının yaptıklarını unutabilmeleri, fark edilemeyecek kadar rutin yaptığı şeyleri ihmal edebilmeleri veya yeterince eğitilmiş olmamaları sebebiyle demans hastalarında NPS'nin ölçülmesinde çeşitli zorluklar bulunmaktadır (8). Bundan dolayı AH olan bireylerle ve yakınlarıyla yapılan işbirliği ile depresyon envanterleri yanlış yönlendirici olabilmektedir. Ayrıca demansın çok farklı sebepler ile ortaya çıkabildiği düşünüldüğünde tanı ölçütlerinin tüm demans hastalarına genellenebilirliği konusunda da endişeler bulunmaktadır. Bundan dolayı hem farklı demans sebepli

depresif semptom değerlendirmesi hem de genç ve yetişkin depresif semptom ayırımının belirginleştirilememesi açısından hala eleştiriler almaya devam ettiği belirtilmektedir (8). Bu sebeple farkedilen yeni semptomlar ve hastalıklar güncellemeler şeklinde eklenmeye ve yeni klavuzlar yayınlanmasına devam edilmektedir. Depresyonun çok çeşitli nedenlerle oluşabilmesine rağmen demans ile beraber görülmesi genellikle beyinde bir nörodejenerasyonun veya hasarın varlığını düşündürebilmektedir. Burdan yola çıkarak demansa ve depresyona neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek hastalıkları saptamak için nörogörüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır (38). Depresyon ve AH temelde farklı fizyopatolojik olaylardan kaynaklanıyor gibi görünsede genel olarak rastlantısal olmaktan ziyade eş zamanlılık göstermektedir. Klinik alışmalar da hastaların en az yarısında depresyon ile AH'nin çakıştığını desteklemektedir (56). Dolayısıyla bu durum tanı ve yaşam kalitesi için ciddi bir zorluk oluşurmaktadır.

2.2.3.4. Depresyon ve Alzheimer Hastalığının Nörobiyolojik İlişkisi

Alzheimer hastalığında görülen depresyonun şiddeti farklılık gösterebilir ancak genellikle sosyal izolasyon, geri çekilme, ilgisizlik, sinirlilik veya saldırganlık gibi benzer semptomlar depresyon ve AH akışmasında ortaya çıkmaktadır (56). Bu davranışsal semptomlara ek olarak AH'nin ve depresyonun yüksek komorbiditesini açıklayabilecek bir takım örtüşen özellikleri de mevcuttur. Depresyon yks olan AH'nin depresyon öyküsü olmayan hastalara göre daha hızlı bilişsel gerileme gösterdiği bildirilmektedir. Rapp ve ark. klinik olarak tanı almış AH olan 44' yaşam boyu MDB yks bulunan ve 51'i depresyon göstermeyen 95 hastanın ölüm sonrası beyinlerini araştırmıştır. Yapılan çalışmada ömür boyu depresyona maruz kalan Alzheimer hastalarının hipokampuslarında yaklaşık iki kat daha fazla amiloid plak ve NFY olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla depresyon ile AH nropatolojisi arasında bir etkileşim olduğunu bildirmişlerdir (57). Görüntüleme alışmaları sayesinde depresyon süresi ve nüks sayısı ile hipokampusta önemli derecede hacim kaybı ilişkisi olduğu gösterilmektedir (58). Ek olarak demans başlangıcının da depresyonlu Alzheimer hastalarında daha erken gerçekleştiği belirtilmektedir (59). Tüm bunlardan yola çıkarak depresyonun sadece amiloid patolojisini şiddetlendirmekle kalmayarak, aynı zamanda AH'de ki klinik ilerlemeyi de kötüleştirebileceği anlaşılmaktadır. Bu çalışmalardan da AH ve depresyonun karşılıklı bir ilişkisi olduğu görülmektedir.

Bununla birlikte nörotransmitter sistemlerdeki ve HPA aksındaki bozukluklar hem AH hem de depresyon patolojisinde paylaşılan ortak özelliklerdir. Her iki durumun da nöronal disfonksiyonu ve beyin atrofisini indükleyen AH ve depresyonun örtüşen bir başka yönü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nörotrofik faktörler de nöroplastisiteden sorumlu olmasının yanı sıra sinyal iletiminin devamlılığı açısından önem arz etmektedir. Özellikle hipokampus gibi beyin bölümlerinde nörogenез için gerekli sinyalleri üretmektedirler. Bundan dolayı HPA aksındaki disfonksiyonlar ile nörotrofik sinyalizasyondaki bozulmalar da hem AH hem de depresyonda patofizyolojik bir kavşak oluşturmaktadır. Mevcut antidepresan ilaçlar monoaminerjik sistemlere yöneliktir. Ancak depresyonda özellikle ön plana çıkan HPA aksında meydana gelen değişiklikler mevcut tedavi protokolüne dahil edilmemektedir. Depresyon fizyopatolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olmasının bir sebebi de bu değişikliklerin göz ardı edilmesinden kaynaklanmaktadır (55). Monoaminerjik hipoteze ek olarak bu mekanizmaların belirlenmesi yeni nesil antidepresan ilaçların tasarımı için temel bir adım gibi görünmektedir. Son çalışmalarda depresyonun nörobiyolojik temelini tanımlarken azalmış sinaptik plastisite ve bozulmuş hipokampal nörogenез ile çeşitli nörotransmitterlerin eksikliği dışında HPA aktivasyonu gibi faktörlerin de dikkate alınması gerektiği ileri sürülmektedir (55). Depresyon öyküsü olan hastaların farklı beyin bölgelerinde nörodejeneratif bulgulara ek olarak; HPA ekseninin hiperaktivasyonu ve nörotrofik sinyal bozukluğu gibi depresyon patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmaların AH'nin patogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofinlerin sinyalizasyonunda spesifik bir bozulma olduğu belirtilmiştir (55). İnsan post-mortem çalışmaları da intihar eden bireylerde BDNF seviyelerinin azaldığını belirterek nörotrofik sinyalizasyondaki anormalliklerin depresyonda çok önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (57). Ek olarak tekrarlanan veya şiddetli stresin; yüksek glukokortikoid seviyeleri, BDNF azalması ve nörogenезde azalmalar yoluyla hipokampal nöronal fonksiyon üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir (58). Yukarıda açıklandığı gibi HPA ekseninde bir hiperaktivasyon, trofik destekte özellikle BDNF seviyelerinde bir azalma ve nörotransmitter sistemde oluşan bozukluklar hem depresyon hem de AH'de görülen bazı ortak patolojik değişiklikler olarak kabul edilmektedir (7).



Şekil 2.4. Depresyon ile AH arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek fizyopatolojik mekanizmalar (55)

Şekil 2.4.'de açıklandığı üzere AH ve depresyonda mevcut patolojiye ek olarak HPA aksındaki bozuklukların değerlendirilmesi açısından Adrenokortikotropik hormon (ACTH), Kortikosteron (KORT) seviyeleri ve Glukokortikoid (GK) reseptör düzeyleri de ayrıca önemlidir. Ek olarak her iki patogenezin altında yatan mekanizmaların ve kaskadların incelenebilmesi açısından hem uzun süreli bellek hem de nörogenezi değerlendirmek amacıyla nörotrofin sinyal yolağında özellikle BDNF seviyesi de oldukça önem arz etmektedir.

2.2.3.5. Depresyon ve Alzheimer Hastalığının Nöroanatomik İlişkisi

Duygudurum düzenlemesine ve duygusal davranışlara çok sayıda beyin bölgesinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde AH ve depresyon fizyopatolojisinde yer aldığı düşünülen hipokampus, dorsolateral prefrontal korteks, ön singulat korteks, insula ve superior temporal girus önemli beyin bölgeleri arasındadır. Özellikle işlem belleği ve planlamayla ilgili olan dorsolateral prefrontal korteksin azalmış aktivitesinin depresyonda birçok bilişsel sorunlara neden olduğu varsayılmaktadır (7). Bu beyin bölgelerinin fonksiyonlarını yerine getirmesinde aracılık eden önemli nörotransmitter sistemler bulunmaktadır.

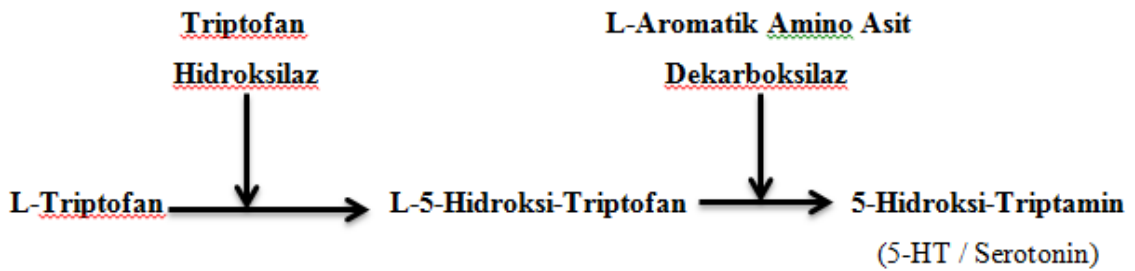
2.2.3.6. Depresyon ve Alzheimer Hastalığında Nörotransmitter

Sistemler

Beynin işlevleri tek bir nörotransmittere veya nöromodülatöre yüklenemez, çünkü etkili bir fonksiyon oluşturmak için tüm sistemler muazzam bir uyum içinde çalışır durumda olmalıdır. Ancak kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik iletimdeki sapmalar sonucu çeşitli nörotransmitter sistemleri arasındaki denge bozularak AH ve depresyon patogenezinin moleküler mekanizmasını oluşturmaktadır. Asetilkolin metabolizmasının hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynadığı (23) ve özellikle Alzheimer hastalarının hipokampus, amigdala ve korteks beyin bölgelerinde NFY'nin yoğunlaştığı ve bu bölgelerde kolinerjik işlev bozukluğunun olduğu (60) uzun zamandır bilinmektedir. Aynı şekilde duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde kolinerjik faktörlerin rol oynadığı özellikle depresyonun kolinerjik bozuklukla ilişkili bir hastalık olduğu yaklaşık 50 yıl önce belirtilmiştir (61). Alzheimer hastalığında hafıza ve diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmanın kolinerjik nöronların dejenerasyonu ile doğrudan ilişkisine atfen ortaya atılan AH için “Kolinerjik Teori” (23) üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu hipoteze göre bilişsel işlev üzerine olumlu etkisinden dolayı özellikle kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımına dayanan çeşitli terapötik stratejilere sahip AH için ilaçlar üretilmiştir (22,23). Ancak AH için mevcut antikolinesteraz ilaçların sadece semptomatik olmasının yanı sıra bazı kişilerde kolinerjik hiperaktivitenin depresyona yol açtığı bildirilmektedir (61). Dolayısıyla kolinerjik teori üzerine geliştirilen bu ilaçlar istenilen etkiyi tam anlamıyla yapamamaktadır. Uzun yıllar geçmesine rağmen depresyon öyküsü olan Alzheimer hastalarında gerek yan etkileri gerekse uygun doz arayışları sebebiyle bu hipoteze dayalı hala tam etkili terapötik bir uygulama bulunamamıştır. Alzheimer hastalığında gelişen NPS'nin monoamin eksikliği veya nörotransmitter dengesizliklerinden kaynaklandığı düşünülerek monoamin hipotezine yönelik mevcut antidepresan ilaçlar üretilmiştir. Faydaları olmasına rağmen yan etkilerinin varlığı ve depresif vakaların %30'nun bu ilaçlara yanıt vermediği bilinmektedir (55). Alzheimer hastalığı ve depresyon arasında köprü oluşturan diğer önemli nörotransmitter sistemlerden biri ise nörotransmitteri serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) olan serotonerjik sistemdir. Serotonerjik sistem, AH ve depresyon arasında köprü oluşturmaya rağmen kolinerjik sisteme nazaran daha az incelemeye konu edilmiş önemli bir nörotransmisyon sistemidir.

2.3. Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem duygu/durum ve öğrenme/bellek gibi birçok psikofizyolojik süreçte rol oynayan ve keza AH ile depresyon arasında köprü oluşturan önemli bir nörotransmitter sistemidir. Serotonin, monoamin grubu bir nörotransmitter olup MSS’de iki aşamada üretilmektedir. İlk aşamada esansiyel bir aminoasit olan triptofan, triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksile edilir. İkinci aşamada ise 5-HTP dekarboksillenerek 5-HT üretilir (şekil 2.5.) ve presinaptik akson terminalinde depolanır. Monoamin oksidaz (MAO) ile metabolize edilerek ana metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) oluşmaktadır (9).



Şekil 2.5. Serotonin sentezi (9)

Nöronal depolarizasyonun ardından serotonin sinaptik aralığa salınır ve 5-HT reseptörlerine veya presinaptik membranda bulunan otoreseptörlerine bağlanabilir. Otoresseptörüne bağlanması, 5-HT’nin sinaptik aralığa aşırı salınmasına karşı negatif bir geri bildirim mekanizması oluşturması ile ilişkilidir. Sinaptik yarıktan 5-HT’nin uzaklaştırılması presinaptik membranda lokalize olan seçici serotonin taşıyıcısı (SERT) ile gerçekleşmektedir. Serotonin presinaptik nörona geri alındığında ya presinaptik veziküllere paketlenir ya da MAO tarafından nöronun sitozolünde metabolize edilerek 5-HIAA’ya dönüştürülmektedir. Serotoninin çeşitli etkilerine 5-HT reseptörleri aracılık etmektedir. Serotoninin bilinen 7 reseptörü (5-HT1-7) bulunmaktadır. Bu reseptörlerden iyonotropik 5-HT3 reseptörü hariç tümü G-protein aracılığıyla etkisini gösterir (9,14). 5-HT1 ve 5-HT5 reseptörleri, adenilat siklaz ile negatif korelasyon göstermektedir; bu reseptörlerin aktivasyonu, siklik AMP’yi (cAMP) azaltarak regülasyon sağlamaktadır. 5-HT2 reseptörü, inositol trifosfat ve diaçilgliserolü ve dolayısıyla da hücre içi Ca^{+2} salınımına neden olarak etkisini gösterir. 5-HT4 ve 5-HT7, cAMP aktivitesini artırır. 5-HT3 ise Na^{+}/K^{+} katyon kanalı ile ilişkili olup plazma membranının depolarizasyonuna neden olmaktadır (9). Postsinaptik serotonin reseptörü

üzerindeki sinyalin gücünü ve süresini belirleyen birkaç önemli faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında sinaptik aralıkta bulunan serotonin miktarı en önemli faktördür. Sinaptik aralıktaki serotonin düzeyi ise her ikisinde presinaptik nöron üzerinde bulunan otoresptör sayısına ve SERT aktivitesine bağlıdır. Otoresptör uyarılması serotonin salınımını azaltırken SERT sinaptik aralıktan serotoninini uzaklaştırarak serotonin düzeyinin regülasyonu yapılmaktadır (9). 5-HT nöronlarının projeksiyonları MSS’de geniş bir şekilde dağılım göstermektedir. Rostral çekirdeklerden hipotalamus ve limbik bölgelere giden 5-HT projeksiyonları sıcaklığı, iştahı, uyku döngülerini, kusmayı, cinsel davranışları düzenlemeye yardımcı olurken kaudal çekirdeklerden kaynaklanan projeksiyonlar ise noisepsiyon ve motor tonusla ilişkili olduğu bilinmektedir (9,62). Ayrıca kortikal 5-HT projeksiyonları, motor fonksiyonlarda ve duyguların şekillendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (62).

2.3.1. Serotonerjik Sistemin Bilişsel ve Psikolojik Bozukluklarla İlişkisi

Hipokampus 5-HT girişi yetişkin nörojenezi için gerekli olup, septum ve kortikal innervasyon ile birlikte, öğrenme, belleğin konsolidasyonu ve depolamasının modülasyonu yoluyla bilişte doğrudan ve temel bir rol oynamaktadır (62). Serotoninin böylesine geniş işlevselliğe sahip olmasına rağmen klinik olarak en alakalı yönü ise biliş ve psikolojik bozukluklardaki rolü olmuştur. Psikolojik bozuklukların fizyopatolojisinde biyojenik aminlerin rolü dikkate alındığında, MSS’de azalmış serotonin ile depresyon ve anksiyete bozukluklarının ilişkisi genel kabul görmektedir (9). Serotoninin kolinerjik, glutamaterjik, GABAerjik ve dopaminerjik iletim sistemleri ile etkileşimi yoluyla, bellek fonksiyonu dahil olmak üzere çok sayıda nörofizyolojik süreçte yer aldığı bilinmektedir (62). Ayrıca anormal 5-HT seviyelerinin yaşlanma, AH, stres, duygudurum bozuklukları ve depresyon dahil diğer nöropatolojilerde bilişsel süreçlerin bozulmasında rol aldığı bildirilmektedir (62). Serotoninin bu olağanüstü fizyolojik çok yönlülüğüne ise 5-HT nöronlarının geniş bir spesifik reseptör ailesi aracılık etmektedir.

2.3.2. Serotonerjik Sistem ve Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığında bilişsel semptomların yanı sıra agresif davranış, aşırı aktivite, depresyon veya psikoz gibi davranışsal ve psikolojik demans sendromları görülmektedir. Alzheimer hastaları ve yakınlarının birçoğu bu durumdan oldukça muzdariptir. Alzheimer hastalığında görülen NPS’lerin tek başına nörodejenerasyonun bir sonucu olmayıp farklı nörotransmitter değişikliklerinden de etkilendiği

bildirilmektedir (11). Serotonin NPS'lerin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. AH ile ilişkisi bu açıdan ele alınarak AH olan bireylerin frontal ve temporal kortekslerinde serotoninin ana metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asit ve serotonin seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (11). Ek olarak BOS'da da azalmış serotonin konsantrasyonları belirlenmiştir (62). Alzheimer hastalığında kolinerjik sistem büyük ölçüde bozulmuştur ve bu durum genellikle AH'de bilişsel aktivite ile ilişkilendirilmektedir. Ancak serotonerjik sistemin de bozulduğu görülerek hem bilişsel hem de bilişsel olmayan semptomlara katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (63). Serotonerjik nöronların dejenerasyonunun klinik belirtiler görülmeden önceki aşamalarda mı yoksa daha sonra AH sırasında mı olduğu bilinmemektedir (64). Ancak serotonerjik yolların kolinerjik, glutamaterjik, GABAerjik ve dopaminerjik iletim sistemleri ile etkileşim içinde olduğu iyi bilinmektedir (11,62). Bu sayede doğrudan ya da dolaylı olarak bellek fonksiyonu dahil olmak üzere çok sayıda nörofizyolojik süreçte rol aldığı düşünülmektedir. Alzheimer hastalığının özellikle ön beyin, hipokampus, neokorteks gibi öğrenme ve bellek ile ilişkili belirli beyin bölgelerini etkilediği bilinmektedir (62). Alzheimer hastalığının ilk evrelerinde etkilenen nöronların; deklaratif (bildirilebilen) belleği destekleyen MTL'nin bir kısmı, hipokampusun CA1 ve subikular (entorinal korteks ile hipokampusun CA1 alt alanı arası) bölgelerindeki büyük piramidal nöronlar olduğu bildirilmektedir (12). Hipokampusun deklaratif bellekten sorumlu MTL'nin önemli bir parçası olması sebebiyle AH'nin klinik semptomları kısa ve uzun süreli bellek dahil olmak üzere bilişsel işlevlerde ilerleyici bir bozulma ile karakterizedir. 5-HT nöronlarının bulunduğu rafe çekirdeklerinden kaynaklanan aksonal projeksiyonlar çoğu beyin alanlarına, özellikle frontal korteks, temporal korteks ve hipokampal oluşum gibi bilişsel işlevler için kritik olan alanlara dağılım gösterdiği bilinmektedir (62). Serotoninin çeşitli etkileri 5-HT'ye özgü reseptörlerin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir.

2.3.3. Alzheimer Hastalığı ile ilişkili Serotonerjik Reseptörler

Hipokampal formasyon (CA1, CA3, dentat girus), entorinal korteks ve rafe çekirdekleri dahil olmak üzere, genellikle bellek ve öğrenme ile ilişkili sıçan beyin bölgelerinde oldukça fazla hem 5-HT_{1A} mRNA seviyeleri hem de 5-HT_{1A} reseptörlerinin yüksek ekspresyonlarının mevcut olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca glutamaterjik olmalarına rağmen büyük piramidal nöronların akson tepeciklerinde yer alan 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığıyla dorsal rafe çekirdeğinden inhibitör serotonerjik girdi aldıkları bilinmektedir

(12). Yapılan alışmalar hipokampusun CA1 alanındaki glutamaterjik piramidal nöronların kaybı ile aynı bölgedeki 5-HT_{1A} reseptör yoğunluklarındaki azalmanın korelasyonunu göstermektedir (12). Buradan yola çıkarak doğrudan ya da dolaylı olarak kısa ve uzun süreli bellek dahil olmak üzere bilişsel aktivitelerde serotonin rolü kabul görmektedir. Alzheimer hastalarında özellikle hipokampus, frontal korteks ve rafe çekirdeklerinde 5-HT_{1A} reseptör ekspresyonu azalmış olup bu hipokampal reseptör azalmasının AH'de kötüleşmiş klinik semptomlarla da korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (12,14). Alzheimer hastalığında en erken değişimlerin entorinal korteks ve hipokampal oluşumlarda meydana geldiği anlaşılmaktadır. NFY'nin bu bölgelerde birikerek hücre kaybına neden olması ve hipokampusu korteksin geri kalanından ayırmak suretiyle bellekteki bozulmaya güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu bilinmektedir. Hipokampusta yüksek düzeyde 5-HT_{1A} reseptörlerinin bulunması AH'de nöronal kayıpların analizi açısından önem arz etmektedir.

5-HT_{1B} reseptörü, hipokampus, entorinal ve frontal korteks gibi önemli beyin bölgelerinde 5-HT sentezini ve salınmasını azaltmak için presinaptik bir otoregülasyon reseptörü olarak işlev göstermektedir. Bundan dolayı MAO ve SERT gibi 5-HT_{1B} reseptörünün de 5-HT homeostazında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (65). 5-HT_{1B} reseptörü aynı zamanda kendi ligandı dışındaki mediyatörlerin sentez ve/veya salınımını düzenleyen bir heteroreseptör olarak işlev göstermektedir. Bu özelliği ile komşu nöronlardan gelen nörotransmitterler tarafından aktive olabilmektedir ve dolayısıyla presinaptik salınımı modüle edici olarak bilinmektedir. 5-HT_{1B} reseptör aktivasyonunun kolinerjik çıkışı inhibe ettiği bildirilmektedir (66). Ayrıca hipokampal 5-HT_{1B} reseptörünün uyarılması ile uzun süreli bellek ve uzaysal bellek performansının bozulduğu 5-HT_{1B} antagonisti uygulaması ile bilişsel aktivitenin iyileştiği belirtilmektedir (65).

5-HT_{2A} reseptörleri, serebral korteks ve hipokampustaki kolinerjik, glutamaterjik ve diğer monoaminerjik nöronlarla ilişkili olup bunların ve diğer nörotransmitterlerin salınımını düzenleyerek bilişsel aktivitede rol oynadığı bilinmektedir. Alzheimer hastalığında 5-HT₂ reseptörlerinin azaldığı bildirilmiştir (13). Alzheimer hastalığında 5-HT_{2A} reseptörünün disfonksiyonu ile sadece NPS'ler değil aynı zamanda bilişsel bozukluklara yol açabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca 5-HT_{2A} reseptörünün amiloid işlenmesine etkisi nedeniyle AH fizyopatolojisinde rolü olabileceği de düşünülmektedir

(13). 5-HT_{2A} reseptörlerinin serebral korteks ve hipokampusta NMDA ile γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörleri ile birlikte lokalize olduğu bilinmektedir. Bu durum 5-HT_{2A} reseptörlerinin glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyonlarda düzenleyici bir rolünün olduğunu desteklemektedir. Bu şekilde 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonunun öğrenmeyi ve belleği pekiştirdiği düşünülmektedir (62). Ayrıca 5-HT_{2A} reseptörlerinin antipsikotik ilaçlara afinite sergilediği belirtilerek bazı antipsikotiklerin bilişsel güçlendirici etkisi de 5-HT_{2A} reseptörlerine atfedilmektedir (62).

5-HT₄ reseptörlerinin beyinde özellikle bazal ganglionlar ve hipokampusta önemli ekspresyon düzeyleri olduğu belirtilmektedir (14). 5-HT₄ reseptörlerinin ACh iletimini modifiye etmesine ek olarak APP'nin amiloidojenik olmayan işlenmesini teşvik ederek sAPP α oluşumunu artırdığı hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. (14,62). 5-HT₄ reseptör agonistlerinin hipokampusta dendritik dallanmanın büyümesini teşvik etmenin yanı sıra muskarinik reseptör blokajı ile ilişkili bilişsel ve bellek bozukluklarını tersine çevirmede etkili olduğu rapor edilmiştir. Böylece 5-HT₄ reseptör aktivasyonunun kemirgenlerde dikkati, öğrenmeyi, belleği ve LTP'yi geliştirdiği belirtilmektedir (62). 5-HT₄ reseptör aktivasyonunun uzaysal hafıza ve öğrenme üzerinde rol oynamasının yanı sıra A β plak oluşumunu engellemeye yönelik sAPP α oluşumunu teşvik etmesi bu reseptörün AH fizyopatolojisinde de yer alabileceğini düşündürmektedir.

5-HT₆ reseptörlerinin esas olarak beynin striatal, hipokampal ve kortikal bölgelerinde öğrenme ve bellek ile yakından ilişkili alanlarda oldukça yaygın lokalizasyonu gösterilmiştir (14,66). 5-HT₆ reseptör seviyelerinin özellikle hipokampusta CA1-3 ve dentat girusta en yüksek olduğu belirtilmiştir. Ek olarak 5-HT₆ reseptörlerinin kolinerjik nöronlar yerine GABAerjik nöronlarla birlikte lokalize olduğu da gösterilmiştir (14). Bu da 5-HT₆ reseptör aktivasyonunun artmış GABAerjik nörotransmisyona yol açabileceğini düşündürmektedir. 5-HT₆ reseptör aktivasyonunun LTP'yi zayıflatarak hem kısa hem de uzun süreli belleği bozduğu bildirilmiştir (62). 5-HT₆ reseptör antagonistlerinin, ACh seviyelerinde bir artış sağlayarak bilişsel işlevleri iyileştirdiği düşünülmekte olup ek olarak post-sinaptik yerleşim göstermesi sebebiyle oto reseptör olmadığı çoğunlukla kabul görmektedir (14). 5-HT₆ reseptör

antagonistlerinin hem frontal kortekste hem de dorsal hipokampusta glutamat salımına neden olarak diğer nörotransmitterleride modüle edebileceği belirtilmektedir (14).

5-HT reseptörlerinin öğrenme ve bellek üzerine rolünü tanımlamak için genel olarak çalışmalarda 5-HT reseptör agonistleri ve antagonistleri kullanılmıştır. Serotonerjik sistemin hem lokalizasyonu hem de modülasyon özelliğinden dolayı öğrenme ve bellek ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (62). Bu ilişki, kolinerjik sistem üzerindeki modüle edici bir aktivite yoluyla veya bellek konsolidasyonu ile ilgili proteinlerle etkileşerek gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle 5-HT_{2A} veya 5-HT₄ reseptör aktivasyonu ve 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} veya 5-HT₆ reseptör inhibisyonunun bellek bozukluğunu hafiflettiği ve yüksek bir bilişsel talep gerektiren koşullar altında öğrenmeyi kolaylaştırdığı görülmektedir. Dahası serotonin iletimindeki değişiklikler AH'de ilgili reseptör seviyelerinin değişmesine neden olabilmektedir. Sonuç olarak serotonerjik sinyalizasyonda geniş çaplı bir bozulmaya reseptör seviyelerinin eşlik edebileceği düşünülmektedir. Özellikle bellek ve öğrenmeye katılımlarından dolayı 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörleri AH'de bilişsel aktivite açısından önem arz etmektedir.

2.3.4. Serotonerjik Sistem ve Depresyon

Çok sayıda beyin bölgesinin duygudurum düzenlemesine ve duygusal davranışlara katkıda bulunduğu düşünülünce (7), depresyon bir bireyin sağlığını etkileyebilecek en önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (5). AH gibi duygudurum bozukluklarının da etiolojisinde kolinerjik faktörlerin rol oynadığı belirtilerek özellikle yaklaşık 50 yıl önce depresyonun kolinerjik bozuklukla ilişkili bir hastalık olduğu belirtilmiştir (61). Ancak azalmış serotonerjik nörotransmisyon ve nöromodülasyonla ortaya çıkan depresif ruh halinin ve komplikasyonlarının SSRI'larla hafifletilmesi; depresyonun “serotonin hipotezi”nin temelini oluşturmaktadır (10). Davranışsal semptomları iyileştirebilen serotonin (14), aynı zamanda nöroplastisite yetenekleri olan önemli bir nöromodulatördür (67). Bu özelliği ile nöronal ağları şekillendirdiği için beyin bozukluklarının fizyopatolojisinde önemli bir yeri olan nörotransmitter olduğu düşünülmektedir (67). Depresyonlu bireylerin prefrontal korteks, hipokampus, talamus ve bazal ganglion gibi beyin dokularında serotonin seviyesinde azalmalar olduğu bilinmektedir. Ek olarak depresyon sürecinin sinaptik plastisite bozukluğu ve NMDA reseptör hiperaktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Sinaptik plastisite öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynamaktadır. Hipokampus ve amigdaladaki korku koşullamasında oluşan öğrenme sırasındaki sinaptik plastisitenin LTP tarafından kontrol

edildiği düşünülmektedir. 5-HT reseptör aktivasyonunun da LTP ve/veya LTD üzerinde modüle edici etkileri bilinmektedir (67).

2.3.5. Depresyon ile ilişkili Serotonerjik Reseptörler

Limbik sistemde lokalize olan üç alt tip serotonin reseptörü, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2A}'nın depresyonda özellikle büyük önem taşıdığı belirtilmektedir (10). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörlerinin de depresyonda rolü olduğu öne sürülmektedir.

Dorsal rafe nukleus (DRN) ve hipokampusta bol miktarda bulunan 5-HT_{1A} reseptörleri anksiyete, depresyon, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmektedir. Dorsal rafe nukleusda bulunan 5-HT_{1A} reseptörleri nöronlardan 5-HT'nin salınmasını düzenleyen otoreseptörler olarak fonksiyon gösterirken, hipokampus'da serotonerjik olmayan nöronların inhibisyonuna aracılık eden heteroreseptör olarak işlev göstermektedirler. 5-HT_{1A} reseptör disfonksiyonunun depresif dönem geliştirme riskini değiştirebileceği belirtilmektedir (10). Somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyondan sonra hızlı bir şekilde duyarsızlaşmaya uğradığı bilinirken, 5-HT_{1A} heteroreseptörleri duyarsızlaşma göstermemektedir (10). Ek olarak 5-HT_{1A} reseptör seviyesinin azalmasının anksiyete ve depresyona yol açabileceği belirtilmektedir (68). Bununla beraber 5-HT_{1A} reseptör agonisti uygulamalarının anksiyolitik benzeri etkilere neden olduğu bildirilmiştir (69).

5-HT_{1B} mRNA seviyesinin DRN, singulat korteks, hipokampus, striatum ve amigdalada önemli ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir (10). Ayrıca 5-HT_{1B} ekspresyonunun depresyonla bağlantılı olan p11 (S100A10) proteini tarafından düzenlendiği rapor edilmiştir. Bu nedenle bu reseptörün duygudurum ile ilgili önemli olduğu düşünülmektedir (65). 5-HT_{1B} agonistlerinin, hayvan depresyon modelinde antidepresan benzeri etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (70). Stres ve depresyonun özellikle DRN ve hipokampusda 5-HT_{1B} reseptörlerini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (10). Antidepresanların DRN'de 5-HT_{1B} mRNA seviyelerini ciddi şekilde azalttığı, bunun da 5-HT salınımının artmasına ve depresif semptomların azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (70). 5-HT_{1A} reseptörü ile birlikte 5-HT_{1B} reseptörü de otoregülasyonda yer almaktadır (65). Ancak somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aksine, 5-HT_{1B} otoreseptörler, tüm beyin alanlarında nörotransmitter salınımını inhibe ettikleri hem serotonerjik hem de serotonerjik olmayan presinaptik terminallerde bulunmaktadır (71).

Buralarda nörotransmitter salınımını inhibe ederler. Bu sayede 5-HT salınımını negatif geri bildirim mekanizmasıyla sınırlayabilmektedir. Anksiyete ve depresyon etiyolojisini açıklamaya çalışan bu mekanizma ile SSRI'ların bu otoresseptörleri duyarsızlaştırması sonucu ancak haftalar sonra tedavi etkinliği görülebilmektedir (71).

5-HT_{2A} reseptörü spesifik olarak entorinal korteks (70), frontal korteks ve DRN gibi beyin yapılarında yaygın olarak gösterilmiştir (10). Nöropsikiyatrik testlerden alınan artmış depresyon ve anksiyete sonuçları ile striatumda azalmış 5-HT_{2A} bağlanması arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Ek olarak 5-HT_{2A} reseptör disfonksiyonunun sadece bilişsel bozulmaya değil nöropsikiyatrik rahatsızlıklara yol açabileceği ifade edilmiştir (13). Depresif hastaların sıklıkla 5-HT_{2A} reseptör yoğunluklarını artırdığı gösterilmiştir ve bu da bu reseptörün depresyon fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (10). Antagonist uygulamalarında görüldüğü gibi bazı SSRI'lar dahil farklı tipteki antidepresanların kronik uygulanması frontal kortekste 5-HT_{2A} reseptörlerinin yoğunluğunda azalmaya neden olmuştur (10,70). 5-HT_{2A} reseptör antagonistlerinin, 5-HT geri alım mekanizmasını inhibe ederek ve prefrontal kortekste diğer nörotransmitterlerin salınımını modüle ederek antidepresan benzeri etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (72). Ayrıca 5-HT_{2A} reseptörlerinin antipsikotik ilaçlara afinite sergilediği gösterilmiş ve bu nedenle atipik antipsikotik ilaçların bilişsel güçlendirici etkisini bu reseptörler üzerinden yaptığı ileri sürülmüştür (62).

5-HT₄ reseptörü beyin limbik bölgelerinde yaygın olarak dağılım göstermektedir. Özellikle hipokampus, amigdala, nigrostriatal ve mezolimbik sistemlerde yoğun olarak yer almakta olduğu rapor edilmiştir (70,71). 5-HT₄ reseptörleri adenilat siklaz aracılığıyla hücre içi cAMP seviyelerini artırarak nöronal aktiviteyi artırmaktadır. Depresif şiddetli intihar kurbanlarının çeşitli beyin bölgelerinde hem 5-HT₄ bağlanması hem de cAMP konsantrasyon seviyelerinde değişiklikler olması ve daha düşük striatal 5-HT₄ bağlanmasının depresyon etiyolojisine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (71). 5-HT₄ reseptörlerin uyarılmasının, kemirgenlerde dikkat, öğrenme, bellek ve LTP'nin artmasına yol açtığı bildirilmiştir (62). 5-HT₄ reseptör agonistinin davranışsal etkilerle uyumlu olarak sadece 3 günde 5-HT_{1A} otoresseptörlerini duyarsızlaştırmayı ve hipokampal nörogenezi artırabildiği gösterilmiştir (70,71). Bundan dolayı bilişsel kolaylaştırıcı etkilerine ek olarak daha hızlı bir antidepresan etkinin başlamasına yol açtığı, dolayısıyla, 5-HT₄ reseptör agonistlerinin benzersiz bir antidepresan yanıt

modeli oluşturabildiği gösterilmiştir (70). Bu sonuçlar duygudurum bozukluklarında 5-HT4 reseptör rolünü ortaya koymakta ve 5-HT4 agonistlerinin şu anda kullanılan antidepresanlardan daha hızlı etkiler sağladığını doğrulamaktadır. Bu yüzden bu reseptörlerin yeni nesil antidepresan tedavi potansiyeli bulunmaktadır.

5-HT6, post-sinaptik heteroreseptörler olarak bilinmektedir. En yüksek ekspresyon yoğunluğunun striatum, nükleus akübens, olfaktör bulbus ve kortekste olduğu, orta düzeyde ise amigdala, hipotalamus, talamus, serebellum ve hipokampusta bulunduğu gösterilmiştir (70,71). 5-HT6 reseptörünün işlevleri, tam olarak açıklanamamıştır. Ancak 5-HT6 reseptör antagonistlerinin glutamaterjik, kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu artırdığı ve kolinerjik aracılı davranışların, anksiyete ve bellek performanslarının potansiyel düzenlemesinde rolü olduğu düşünülmektedir (66). 5-HT6 reseptörleri için seçici olan iki farklı agonistin, kemirgenlerde hem antidepresan hem de anksiyolitik benzeri etkiler ürettiği bulunmuştur ancak paradoksal olarak, 5-HT6 antagonistlerinin de ayrıca kemirgen modellerinde antidepresan ve anksiyolitik benzeri etkilere neden olabildiği gösterilmiştir. Bu benzer davranışsal sonuçların 5-HT6 agonistleri ve antagonistleri ile ilişkili çeşitli nörokimyasal etkilere mi kaynaklandığı yoksa farklı beyin bölgelerinde farklı eylemlere aracılık edip etmediği şu anda belirsizdir (71). 5-HT6 reseptörlerinin ACh, norepinefrin, GABA ve dopamin gibi bir dizi nörotransmitter salınımını düzenleyerek bunların psikiyatrik bozuklukların tedavisindeki etkinlikleri için ek bir mekanizma sağlayabileceği düşünülmektedir (70). Ek olarak 5-HT6 reseptörünün, limbik ve kortikal bölgelerdeki lokalizasyonu ile klopazin gibi atipik antipsikotik ilaçların reseptör için yüksek afinitesi, şizofreni ve depresyon fizyopatolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (66). Bazı antipsikotik ilaçlar (klopazin, olanzapin, ketiypin) ve antidepresanlar (klomipramin, amitriptilin, doksepin) 5-HT6 reseptör antagonistleri olarak hareket ederler ancak bu reseptör için seçicilik göstermedikleri bilinmektedir (70). 5-HT6 reseptör agonistlerinin antidepresan ve anksiyolitik etkiler göstererek hareketsizliği azalttığı gösterilmiştir. Seçici 5-HT6 reseptör agonistlerinin ve antagonistlerinin, kemirgenlerde bilişsel güçlendirici etkiler ürettiği bildirilmiştir (70).

Depresyon fizyopatolojisini açıklamak için yıllardır; monoaminerjik ve glutamaterjik iletimde değişiklikler, nöroplastisite eksiklikleri, spesifik beyin atrofis, HPA ekseninde bir işlev bozukluğu gibi birçok teori geliştirilmiştir (7). Ancak hala etiyojisini tam açıklayabilecek ve bu teorileri birleştirebilecek bir mekanizma tam olarak ifade

edilememiştir. Serotonerjik sistemin öğrenme ve belleği düzenleyen beyin alanları ile anatomik ilişkisinin bir sonucu olarak, davranışsal semptom kontrolü için yararlı olduğu düşünülmektedir (14). Serotonerjik sistem bozuklukları birçok patolojik duruma yol açarken depresyonlu AH'de bilişsel eksiklikler ve depresif ruh hali üzerine etkileri fizyopatolojik açıdan oldukça önem arz etmektedir. Mevcut çalışmalardan serotonerjik sistemin farmakolojik manipülasyonunun sadece bilişsel işlevi değil aynı zamanda demanstaki davranış bozukluklarını da iyileştirebileceği sonucuna varmak mümkündür. Özellikle SSRI'lar beyindeki nöromodülasyon özelliği ve antidepresan etkisi ile dikkat çekmektedir.

2.4. Fluoksetin

Depresyon ve AH'nin ortak bir fizyopatolojik noktası olarak serotonerjik sistem karşımıza çıkmaktadır. Fluoksetin (Flk), MSS'de serotonin geri alımının engellenmesine dayanan, yaygın olarak kullanılan bir antidepresan bileşiktir (15). Bu nedenle ilaçla ilgili bilimsel çalışmaların çoğu depresyon üzerinde yoğunlaşmıştır. SSRI'ların 5-HT olmayan mekanizmalar yoluyla davranışsal yanıtlar üretmesi mümkün olsa da, 5-HT iletimini artırarak depresyon ve anksiyete ile ilgili davranışsal etkileri iyileştirdiği düşünülmektedir. SSRI'lar tüm postsinaptik 5-HT reseptörlerinde hücre dışı 5-HT seviyelerini artırarak işlev göstermektedirler.

2.4.1. Depresyon ve Alzheimer Hastalığı ile Fluoksetin İlişkisi

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri grubundan olan Flk, fizyolojik durumlarda ve bazı nörolojik hastalıklarda hipokampusta nörojenezi artırabilmektedir (15). Aynı zamanda Alzheimer hastalarında depresyon ve anksiyeteyi hafifletmek için kullanılabilecek davranışsal düzenlemeye etkileri olan antidepresanlardan biridir (16). Ancak ilacın AH'nin patogenezi etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir. Alzheimer hastalarının MSS'de A β plakları, NFY'ler ile bilişsel işlevlerle yakından ilişkili olan özellikle hipokampusun büyük bir kısmında hacim ve ağırlık kaybı gibi bir dizi patolojik hasarlar bulunmaktadır. Ayrıca AH'de beyinde dendrit yoğunluğu ile beraber sinaptik plastisite azalarak yapısal ve fonksiyonel hasarlar meydana getirerek AH'de bilişsel işlev bozukluğuna neden olurlar. Yapılan çalışmalarla Flk'nın hipokampal CA1, dentat girus ve korteks bölgelerinin boyutlarını artırarak artan nöron sayısı ile daha yüksek dendrit yoğunluğu geliştirdiği rapor edilmiştir (73). Dentat girustaki nörojenez, uzaysal bellek oluşturmaya katkıda bulunmaktadır. Uzaysal bellek büyük ölçüde hipokampal formasyona bağlı olup Flk'nın dentat girustaki nörojenezi

tetikleyerek, öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli bir rol üstlendiğini düşündürmektedir (15). Bununla beraber özellikle prefrontal korteks ve hipokampusta BDNF ekspresyonunu artırarak sinaptik plastisiteyi iyileştirdiği bildirilmiştir (7,73). Ek olarak Flk'nın beyinde APP bölünmesini azaltarak amiloidojenik olmayan işlenmeyi artırıp A β oluşumunu azalttığı ve bu sayede AH fizyopatolojisinde yer alan A β -40 ve A β -42 düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (16). Fluoksetinin uzamsal hafıza, öğrenme ve duygusal davranışları iyileştirmesine ek olarak plak oluşumunu engelleyememesine rağmen beyin dokusunda, BOS'da ve kan serum düzeyinde A β miktarını önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (75). Fluoksetinin voltaj kapılı kalsiyum kanallarını ve sodyum kanallarını inhibe edebileceği ve dolayısıyla nöronlarda nörotoksik hücre içi kalsiyumun aşırı yüklenmesini önleyebileceği ileri sürülmektedir. Buradan yola çıkarak Flk tedavisinin hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda veya depresyon komplikasyonları olan Alzheimer hastalarında bilişsel eksiklikleri iyileştirebilmesinin yanı sıra her iki hastalık için nörodejenerasyonu engelleyerek fizyopatolojisinde rol alabileceği gösterilmiştir (73).

2.4.2. Fluoksetinin Çoklu Reseptör Aktivasyonu

Fluoksetinin, beyin 5-HT seviyesini artırarak GABA salınımında bir azalmaya neden olabildiği bilinmektedir (74). Fluoksetinin bu özelliğinin SSRI etkisinden bağımsız olarak hipokampustaki GABA salınımını doğrudan modüle ettiğini düşündürmektedir. Fluoksetinin GABAerjik sinapslarda doğrudan etkisi hipokampal devrelerde aşırı inhibisyon durumunun önlenmesine neden olmaktadır. Bu durumun normalleşmesi için de Flk'nın SSRI aktivitesini gösterdiği düşünülmektedir (74).

Alzheimer hastalığı için Flk'nın terapötik değerleri bulunmasına rağmen hastalığı önleyici bir etkisi olup olmadığı hala bilinmemektedir. Yaşam boyu depresyona maruz kalmak hafif bilişsel bozuklukların ilerleyerek demans ya da AH'ye dönüşümünü hızlandırabilmektedir (54,55) bu nedenle Flk ile tedavi, depresyonu olan ergen hastalar için ilerisi açısından iyileştirici etkiler sağlaması yönüyle oldukça önemlidir (15). Bununla beraber AH'nin prodromal durumu olan hafif bilişsel bozukluğu bulunan hastalar için Flk, bellek ve bilişsel işlevleri geliştirebilmektedir (16).

Ancak hücre dışı 5-HT seviyeleri tek bir reseptör alt tipinin aktivasyonu ile artırılabilir. Oysaki Flk ve mevcut diğer SSRI'lar gibi antidepresanların çalışma mekanizmasında çoklu 5-HT reseptörlerinin aktivasyonu söz konusudur. 5-HT reseptör

alt tiplerinin hem bilişsel aktivitede hem de depresyon patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir. Dolayısıyla farklı reseptör tiplerinin farklı etkinliklerinden dolayı çoklu 5-HT reseptör aktivasyonu içeren antidepresanlar risk faktörleri oluşturabilmektedir. Örneğin Flk'nın serotonin seviyelerini artırırken GABA salınımını azalttığı bilinmektedir. Bu hipotez ile tutarlı olarak, 5-HT'nin, 5-HT₁ ve/veya 5-HT₂ reseptör ailelerinin aracılık ettiği presinaptik bir mekanizma yoluyla birkaç beyin bölgesinin internöron alt tiplerinde GABA salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir (74). Fluoksetinin 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin duyarsızlaşmaya başlamasıyla etki gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle Flk tedavisinin davranışsal etkileri çok hızlı ortaya çıkmamaktadır. Bu ilaçlar sinaptik aralıkta monoamin yarı ömrü üzerinde hızlı etkilere sahiptir ve sinaptaki konsantrasyonlarını hızla artırırlar. Ancak gayet başarılı bir antidepresan tedavisi olmasına rağmen ruh hali üzerindeki etkileri birkaç haftayı bulabilmektedir (7). Fakat 5-HT₄ reseptör agonistinin hem 5-HT_{1A} otoreseptörlerini duyarsızlaştırarak hem de hipokampal nörojenezi artırarak uygulama sonrası mevcut antidepresanlardan çok hızlı etki ettiği bildirilmektedir (71). Bundan dolayı bir SSRI'ı 5-HT salınımını modifiye eden başka bir 5-HT reseptör agonisti veya antagonisti ile birleştirmek, depresyon tedavisinde daha büyük yarara sahip olabilecek yeni bir molekül üretebilme potansiyeli sunabilmektedir.

Ancak monoaminerjik sistem modülatörleri olan Flk gibi klasik antidepresanların bazı hastalar için depresyon seyrini değiştirebileceği ve bu ilaçların şu anda bu psikiyatrik bozukluk için standart tedavi olduğu iyi bilinmektedir (7). Özetle, azaltılmış 5-HT nörotransmisyonu öğrenmeyi ve bellek fonksiyonunu bozarken, artan 5-HT nörotransmisyonu sadece kemirgenlerde değil, aynı zamanda insanlarda da gelişmiş bellek ve bilişsel performans ile ilişkilidir. Bu sebeple çalışmamızda AH ve depresyonun önemli bir ortak noktası olan serotonerjik sistem ele alınarak her iki hastalığın fizyopatolojisinde rolü olan diğer faktörlerle beraber incelenmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deneyin Kurgulanması

Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan "Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelinde Serotonerjik Yolak ve Depresyon İlişkisi" isimli bu çalışmamız için 31.10.2019 tarihli 2019/08-5 nolu karar sayısı ile oy birliğiyle etik kurul onayı alındı (Ek-1). Deneysel çalışmamız için, standart laboratuvar koşullarında ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$, nem oranı % 50-60 ve 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadiyan ritimde) tutulan 300 – 400 gr ağırlığında 46 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi.

3.2. Deney Grupları

Çalışmada kullanılan sıçanlar Kontrol (Kon), Fluoksetin (Flk), Alzheimer (Alz) ve Alzheimer+Fluoksetin (Alz+Flk) olmak üzere randomize bir şekilde dört gruba ayrıldı. Oluşabilecek fireler ve istatistiksel anlamlılık göz önünde bulundurularak, kontrol grubunda 10 adet diğer gruplarda 12'şer adet sıçan olmak üzere toplamda 46 adet sıçan kullanıldı. Sıçanların beslenmesinde standart ticari pellet yem ve şehir içme suyu ad-libitum olarak verildi. Sıçanların hepsinin ağırlıkları hassas tartı ile belirlendi ve uygulanacak maddeler hayvan ağırlıklarına göre hazırlandı. Çalışma başında ve sonunda yapılan ağırlık ölçümüne ek olarak her hafta başı tartım yapılarak madde uygulaması yapılırken ağırlık ölçümü dikkate alındı.

Grup I: Kontrol grubu (Kon; n=10) : 4 hafta boyunca intraperitoneal (i.p.) ve peroral (p.o.) yoluyla salın solüsyonu uygulandı.

Grup II: Fluoksetin grubu (Flk; n=12) : 4 hafta boyunca i.p. salın solüsyonu ve p.o. yol ile 20 mg/kg/gün Fluoksetin (etkin maddesi Fluoksetin hidroklorür olan PROZAC likit) uygulandı.

Grup III: Alzheimer (Alz; n=12) : 4 hafta boyunca i.p. yoluyla 10 mg/kg/gün AlCl_3 ve 150 mg/kg/gün D-galaktoz çözeltisi ile beraber p.o. yoluyla salın solüsyonu uygulandı.

Grup IV: Alzheimer + Fluoksetin (Alz+Flk; n=12) : 4 hafta boyunca i.p. yoluyla 10 mg/kg/gün AlCl_3 ve 150 mg/kg/gün D-galaktoz çözeltisi uygulanırken bu süre boyunca p.o. yoluyla 20 mg/kg/gün Fluoksetin (etkin maddesi Fluoksetin hidroklorür olan PROZAC likit) uygulandı.

Tablo 3.1. Deney grupları

Grup	Hayvan Sayısı	Uygulama		
		Uygulanan ilaçlar/kimyasallar ve uygulama yolları		Uygulama süresi
I- Kon	10	İntraperitoneal salin	Peroral salin	4 hafta
II-Flk	12	İntraperitoneal salin	Peroral Fluoksetin (20 mg/kg/gün) (Etkin maddesi Fluoksetin hidroklorür olan PROZAC likit)	4 hafta
III-Alz	12	İntraperitoneal AlCl ₃ (10 mg/kg/gün) ve D-Gal (150 mg/kg/gün)	Peroral salin	4 hafta
IV-Alz + Flk	12	İntraperitoneal AlCl ₃ (10 mg/kg/gün) ve D-Gal (150 mg/kg/gün)	Peroral Fluoksetin (20 mg/kg/gün) (Etkin maddesi Fluoksetin hidroklorür olan PROZAC likit)	4 hafta

Deney süresince i.p. ve p.o. yoluyla yapılan uygulamalar sonrası, deney gruplarındaki tüm hayvanlar planlanan davranış testlerine tabi tutuldular. Davranış deneylerinin tamamlanması sonrasında intraperitoneal uygulanan ketamin/ksilazin (80/12 mg/kg) anestezisi altında kardiyak kan alma yöntemiyle sakrifikasyon gerçekleştirildi ve kuru buz üstünde beyin dokusu çıkartıldı. İmmünokimyasal analizler için diseksiyonu yapılan beyin dokusunun hipokampus kısmı analizler gerçekleştirilene kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklandı.

Diseksiyonu yapılan beyin dokularında Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Alzheimer modelini doğrulamak ve değişiklikleri yorumlayabilmek amacıyla APP, A β (1-42), Total Tau Protein (tTP) ve Fosfo Tau Protein (fTP) düzeyleri belirlendi. Hem AH hem de depresyonda fizyopatolojik bir kavşak oluşturan serotonerjik reseptörler (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, HT_{2A}, 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörleri), uzun

sürekli bellek için önemli bir biyokimyasal nörogenez belirteci olan BDNF ve yine her iki hastalığın mevcut patolojilerine ek olarak HPA aksındaki bozukluklar da önem arz ettiğinden ACTH, Kortikosteron seviyeleri ve Glikokortikoid seviyeleri ELISA yöntemiyle incelendi.

3.3. Deneysel Modelde Kullanılan Maddeler

Deneysel olarak AH modeli oluşturabilmek için $AlCl_3$ (#801081, Merck, Almanya) ve D-Gal (#SLBR8409V, Sigma, Almanya) kullanıldı (49). Depresyon ve AH'nin ortak noktalarından biri olan serotonerjik sistemin pozitif kontrolü amacıyla Flk (20mg/5ml oral çözelti PROZAC, Fransa) kullanıldı. Hayvan ağırlıklarına göre enjeksiyonu yapılan maddelerden $AlCl_3$ ve D-Gal hassas terazide tartıldı. Tartılan maddeler 1 ml salin solüsyonunda 10 mg $AlCl_3$ ve 1 ml salin solüsyonunda 150 mg D-Gal olacak şekilde manyetik karıştırıcı yardımıyla çözüldü (49). Çözeltiler günlük olarak hazırlandı ve intraperitoneal uygulama bölgeleri her gün değiştirildi. Flk'nın minimumun efektif dozu ile toksik dozu arasındaki (10 mg-80mg) optimize dozu 20 mg/kg olarak belirlendi (74).

3.4. Deney Aşamasında Mortalite

Çalışmamız toplam 46 adet sıçan ile başlamıştır. Ancak model oluşturulma aşaması ve yüzme aşamaları olan davranış testlerinde boğulma sonucu ölümler gerçekleşti. Ek olarak bazı gruplarda spontan ölüm sonucu çalışmamız 37 (Kon: 9; Flk: 8; Alz: 12; Alz+Flk: 8) adet sıçan ile tamamlanmıştır.

3.5. Davranış Deneyleri

Uygulamalara müteakip deney gruplarındaki tüm hayvanlar öğrenme bellek ve depresyon/anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla yöntemleri aşağıda detaylandırılan morris su labirenti testi (uzaysal bellek), açık alan testi (lokomotor aktivite), yükseltilmiş artı labirent testi (anksiyete), zorlu yüzme testi (depresyon) ve sükkroz tercihi (depresyon) testlerine tabi tutuldular.

Testler her gün aynı saat aralığında (09:00-12:00) yapıldı. Testler süresince hayvanlar için ekstra bir uyaran oluşmaması açısından uygulamalar hep aynı kişi tarafından yapıldı, deney süresince aynı kıyafetler giyildi ve test odalarında sessiz bir ortam sağlandı.

Davranış testlerinde gözlemlenen davranışların değerlendirilmesi kapsamında manuel ve/veya özel bir yazılım program ile (Noldus EthoVision XT10, Noldus Information Technology, Hollanda) analizler gerçekleştirildi.

3.5.1. Sükroz Tercihi Testi

Sükroz tercihi testi sıçanlarda depresyonun temel semptomlarından biri olan anhedoni'yi değerlendirmek için oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (76). Bu test sıçanın oldukça lezzetli veya ödül sayabileceği kadar haz duyacağı bir maddeye olan iştahını ölçmek üzere zevk alma düzeyini değerlendirmektedir. Bu sayede depresyon benzeri aktivite ile Alzheimer arasındaki ilişkiyi gruplar arasındaki sükroz tüketimi açısından değerlendirdik. Ek olarak Alzheimer grubu ve diğer gruplar arasında depresyon benzeri davranışın görülme sıklığı ile dağılımını tespit etmek amacıyla sükroz tercihi testini kullandık.

Sıçanların sükroz tercihlerini belirlemeden önce yeni bir nesneye (kafeslere yerleştirilecek ikinci bir su şişesi) yanıt olarak oluşabilecek neofobi ve yoksunluk stresini en aza indirmek için aşamalı bir şekilde alıştırma dönemi uygulandı. Üç gün süren bu adaptasyon süreci neofobinin sükroz tercihinin etkilememesi için kademeli bir şekilde sudan mahrum bırakma ve çift suluğa alıştırma şeklinde gerçekleştirildi. Akşamdan çift su şişesi bırakılan kafeslerden ertesi gün sabah (saat 10:00) iki su şişesi çekilerek 4 saat su yoksunluğu, öğlen (saat 14:00) tekrar iki su şişesi kafeslere yerleştirilerek 5 saat suya erişim ve aynı gün akşam (19:00) su şişeleri tekrar uzaklaştırılarak 14 saat yoksunluk oluşturuldu. Ertesi gün sabah (saat 09:00) iki su şişesi tekrar kafeslere yerleştirildi 5 saat suya serbest erişim, öğlen (saat 14:00) su şişeleri tekrar kaldırılarak 19 saat boyunca sıçanlar sudan yoksun bırakıldı. Son yoksunluk döneminin hemen ardından sabah (saat 09:00) sıçanlar tartılarak ayrı kafeslere alındı (77). Akabinde her bir kafese biri musluk suyu ve diğeri % 2 sükroz çözeltisi içeren iki su şişesi bir saat süre ile yerleştirildi. Şişeler kafeslere yerleştirilmeden önce boş ağırlıkları belirlendi sonra 250 mililitre (ml) hacme sahip her kafese biri musluk suyu diğeri %2'lik sükroz olacak şekilde şişeler hazırlanarak son ağırlıkları tartıldı. Bir saat süre sonunda şişeler kafeslerden alınarak tüketilen su ve sükroz miktarları gram (gr) ve ml olarak ölçüldü. Sükroz tercihlerini belirlemek için hem tüketilen sükroz miktarları belirlendi hem de toplam tüketilen sıvı miktarına oranı hesaplandı (Resim 3.1).



Resim 3.1. Sükroz tercihi testi

A: Sıçanların sükroz tercihlerini belirlemeden önce kafeslere ikinci bir su şişesinin yerleştirilmesi

B: Şişelerin kafeslere yerleştirilmeden önce boş ağırlıklarının belirlenmesi ve 250 ml hacme sahip her kafese biri musluk suyu diğeri %2'lik sükroz olacak şekilde şişelerin hazırlanarak son ağırlıkların tartılması

C: Yoksunluk döneminin hemen ardından ayrı kafeslere alınan her bir hayvanın kafesine biri musluk suyu ve diğeri % 2 sükroz çözeltisi içeren iki su şişesinin bir saat süre ile yerleştirilmesi

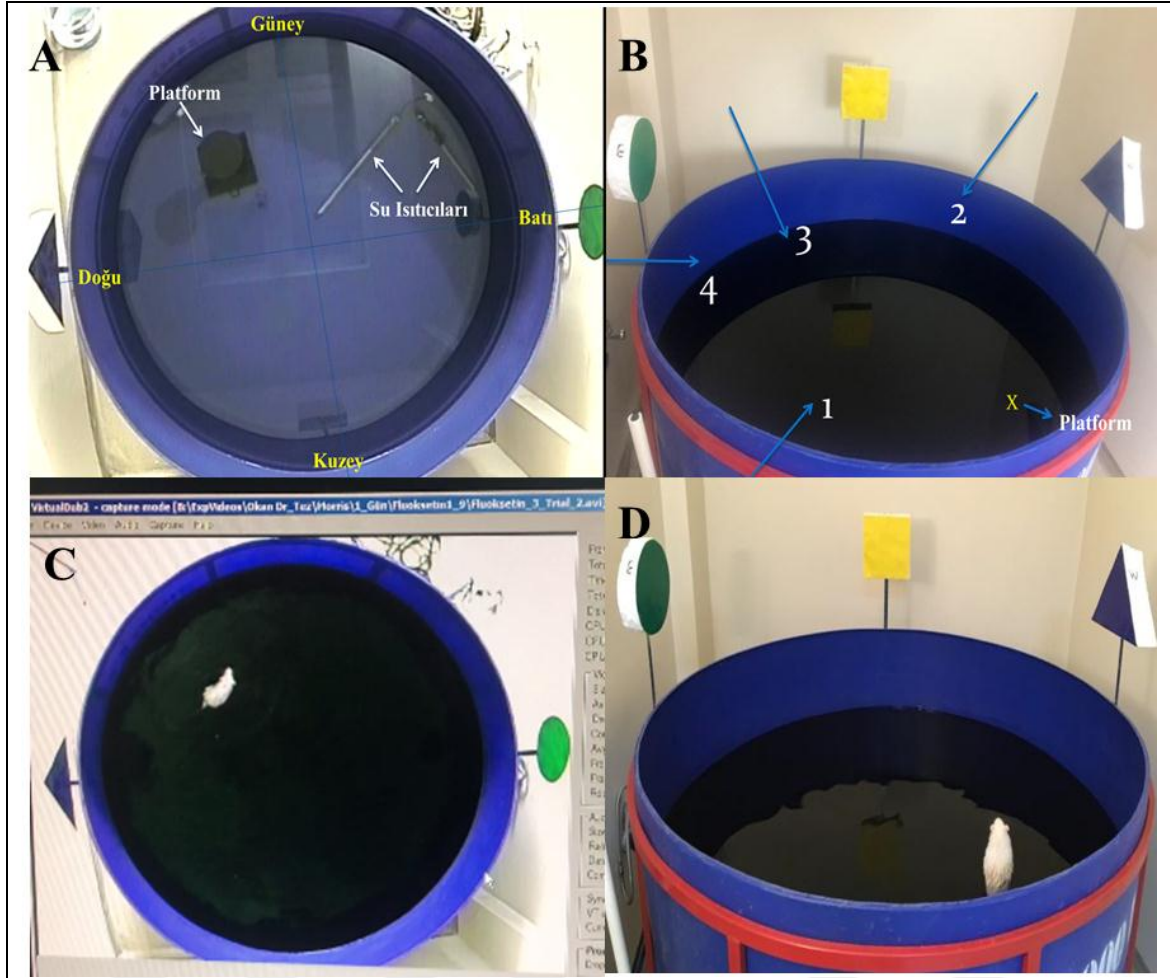
D: Bir saat süre sonunda şişeler kafeslerden alınarak tüketilen su ve sükroz miktarları g ve ml olarak ölçülmesi

3.5.2. Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti testi uzaysal öğrenme ve belleğin değerlendirildiği yaygın olarak kullanılan bir davranış testidir (78). Deneyler 150 cm çapında ve 80 cm yüksekliğinde olan dairesel bir yüzme havuzunda beş gün sürmektedir. İlk dört gün öğrenme seanslarının uygulandığı trial aşamaları son gün ise bellek testinin yapıldığı probe aşamasından oluşmaktadır.

Deneylere başlamadan önce havuzun doğu, batı ve kuzey kenarlarına öğrenme seanslarında uzaysal olarak ilişki kurulabilecek farklı renk ve şekildeki görsel ipuçları yerleştirildi. Bu sayede havuz güneybatı, güneydoğu, kuzeybatı ve kuzeydoğu şeklinde dört kadrana bölünmüş oldu. Havuzun güneydoğu kadrانının merkezine (hedef kadranı) su yüzeyinin 2 cm altında kalacak şekilde 50 cm uzunluğunda (15x15 cm) siyah renkte bir kaçış platformu yerleştirildi. Sıçanlar tarafından bu platformun görülmemesi için toksik olmayan siyah bir gıda boyası (#GR502, KRK Gıda) ile havuz içindeki su boyandı ve suyun sıcaklığı otomatik bir ısıtıcıyla $25\pm1^{\circ}\text{C}$ olarak ayarlandı.

İlk dört gün boyunca tüm sıçanlar her gün ardışık olarak dört kez farklı yönlerden bırakılıp su içerisinde görünmeyen gizli platformun yeri öğretilmeye çalışıldı. Her test gününde sıçanlar gizli platformun bulunmadığı diğer üç kadrان veya yönlerden bırakılarak 90 sn boyunca serbestçe yüzdürüldü. 90 sn içerisinde herhangi bir zamanda platformu bulan sıçanların 30 sn boyunca platform üzerinde kalarak görsel ipuçlarını gözlemlmelerine müsaade edildi. Bu süre içerisinde (90 sn) platformu bulamayan sıçanlar ise platformu tanımaları için 30 sn boyunca görsel ipuçlarını gözlemlmek üzere platform üzerine bırakıldı. Beşinci gün uzaysal öğrenme ve bellek incelemelerinin yapıldığı probe aşamasında platform havuzdan çıkarıldı. Sıçanlar platformun bulunduğu kadrانın tam karşısından (kuzeybatı) bırakılarak 120 sn boyunca yüzmelerine izin verildi. Beş gün boyunca tüm test süreci havuzun merkezi hizasında tavana yerleştirilen video kamera ile kayıt altına alındı. Bilgisayara aktarılan görüntüler sayesinde tüm test süreci incelendi. Platformu bulma süresi (sn), yüzme hızı (cm/sn), toplam kat ettiği mesafe (cm) ve son gün hedef kadranda geçirdiği süre (sn) deney sisteminin özel bir yazılımı olan program ile (Noldus EthoVision XT10, Noldus Information Technology, Hollanda) hesaplanarak analizler gerçekleştirildi (Resim 3.2).



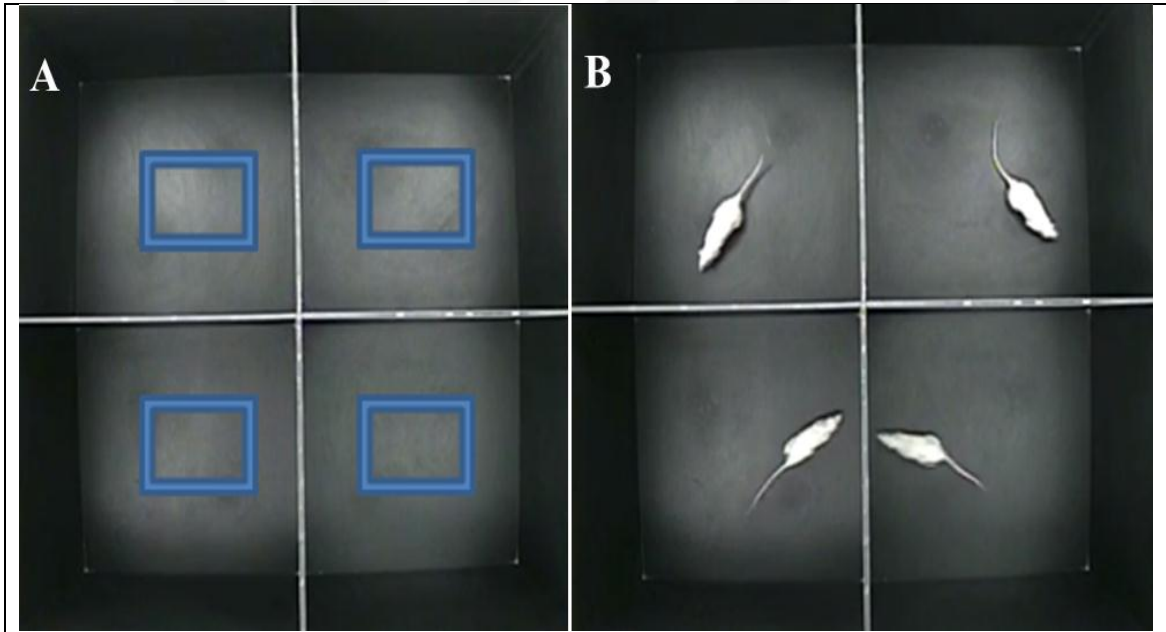
Resim 3.2. Morris su labirenti testi deney düzeneği

- A:** Renklendirme öncesi hedef kadranı oluşturarak platform düzeneğinin kurulması (Tepeden kamera çekimi)
B: Renklendirme sonrası 1. gün sıçanları ardışık bırakma yönleri (Deney ortamından fotoğraf çekimi)
C: Öğrenme seanslarında platform üzerinde 30 sn görsel ipuçlarını izleme anı (EthoVision programından)
D: Öğrenme seanslarında platform üzerinde 30 sn görsel ipuçlarını izleme anı (Deney ortamından)

3.5.3. Açık Alan Testi

Açık alan testi lokomotor aktiviteyi ve anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek üzere yaygın olarak kullanılmaktadır (79). Bu deney 70 cm yüksekliğinde duvarlarla çevrili ve 70 x 70 cm boyutlarında siyah pleksiglastan yapılmış küp şeklindeki kutular içerisinde yapıldı.

Her bir kutuya bir hayvan olacak şekilde sıçanlar kutunun merkezine yavaş bir şekilde bırakıldı ve beş dakika boyunca hayvanların serbest hareketlerine izin verildi. Bu süre video kamera ile kayıt edildi ve her hayvan sonrası kutular %70 etanol ile temizlendi. Kat edilen toplam mesafe (cm), hız (cm/sn) ve kutunun merkezinde geçirdiği süre (sn) gibi parametreler özel bir yazılım programı (Noldus EthoVision XT10, Noldus Information Technology, Hollanda) kullanılarak analizler yapıldı. Ek olarak bu süre zarfında ayağa kalkma ve dışkılama sayıları manuel olarak skorlandı (Resim 3.3).



Resim 3.3. Açık alan testi deney düzeneği

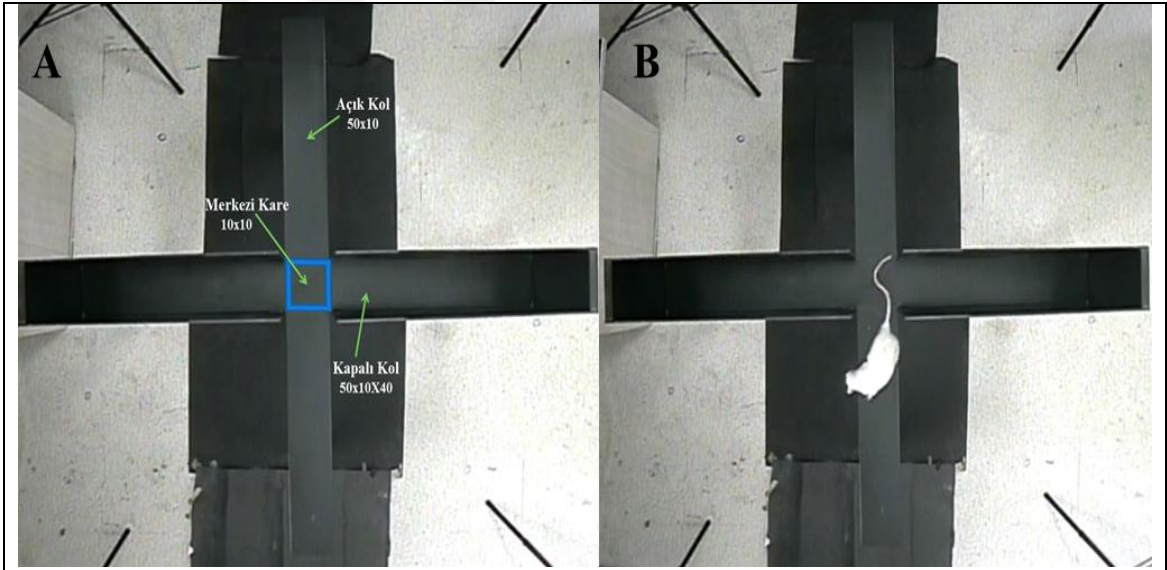
A: Açık alan testi kutularının merkez ve perifer alanlarının belirlenmesi (Tepeden kamera çekimi)

B: Açık alan testi kutularında hayvanların 5 dk süre ile serbest hareket takibi (Tepeden kamera çekimi)

3.5.4. Yükseltilmiş Artı Labirent testi

Anksiyete benzeri davranışları değerlendirerek anksiyolitik aktivite ölçümü yapılabilen yaygın olarak kullanılan bir davranış testidir (80). Bu test yerden 70 cm yüksekte, 50 x 10 cm iki açık kol, 50 x 10 x 40 cm iki kapalı kol ve bu kolların arasında 10 x 10 cm merkez kareden oluşan bir düzenedir.

Her bir sıçan yüzü açık kola bakacak şekilde merkezi kareye yerleştirildi. 5 dk boyunca açık ve kapalı kollarda serbestçe gezmelerine izin verildi ve bu süre video kamera ile kayıt edildi. Dört pençenin tamamı kolun üzerinde olduğu zaman hayvanın o kola girdiği kabul edildi. Her hayvandan sonra test düzeneği %70 etanol ile temizlendi. Test süresince Açık-kapalı kollarda geçirilen süre (sn), kollardan dışarı yere doğru sarkma sayısı ile süresi (sn) ve ayağa kalkma sayısı gibi parametreler özel bir yazılım programı (Noldus EthoVision XT10, Noldus Information Technology, Hollanda) olan video izleme sistemi sayesinde analiz edildi (Resim 3.4).



Resim 3.4. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği

A: Yükseltilmiş artı labirent test alanlarının belirlenmesi (Tepeden kamera çekimi)

B: Test düzeneğinde hayvanların 5 dk süre ile serbest hareket takibi (Tepeden kamera çekimi)

3.5.5. Zorlu Yüzme Testi

Depresyon benzeri davranışları değerlendirmek ve antidepresan benzeri etkiyi ölçmek için en sık kullanılan davranış testlerinden biridir (82). Bu test yüksekliği 50 cm çapı 25 cm olan ve hayvanın kaçacağı hiçbir yer bulunmayan dikey pleksiglas silindir havuzlar içerisinde yapıldı. İki gün süren testin 1.günü adaptasyon aşaması 2.günü ise esas test günü olarak gerçekleştirildi. Suyun sıcaklığı $25\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutuldu ve havuzların suyu her iki hayvanda bir değiştirildi.

Birinci gün kaçamayacakları sınırlı bir alan olan silindir havuzda yüzmeye zorlanan hayvanlar 15 dk boyunca yüzdürüldü. Bu adaptasyon aşamasından 24 saat sonra esas test aşamasında 5 dk yüzdürülen hayvanların davranışları video kamera ile kayıt edildi. Sıçanların başlarını suyun üstünde tutmak için sergilediği gerekli hareketlerin yanı sıra kaçma girişimi gibi davranışsal hareketleri izlendi. Bu sırada hareketsizlik gösteren sıçanların umutsuzluk durumunu yansıttığı ve depresyon ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Bundan dolayı hayvanların yüzmeye, tırmanma ve hareketsizlik gibi durumları körleme yöntemi ile skorlandı. Ayrıca hareketsizlik süreleri ile ilk hareketsiz kaldığı dönemleri gibi parametreler belirlendi ve analizler yapıldı (Resim 3.5.).



Resim 3.5. Zorlu yüzme testi düzenneği

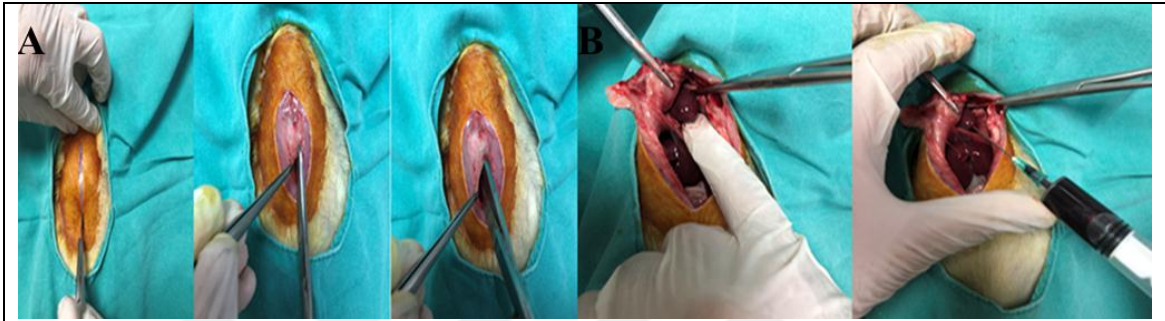
A: Hazırlanmış düzenek / **B:** Zorlu yüzme testi programı üzerinden kamera kaydı

C: Zorlu yüzme test aşaması

3.6. Sakrifikasyon ve Dokuların Alınması

Tüm uygulamalara müteakip sıçanlar intraperitoneal yoldan 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 80 mg/kg ketamin (ketasol, Richter Pharma, Avusturya) kombinasyonu ile anestezi altına alındı. Kardiyak kan alma yöntemiyle sakrifiye edildi (Resim 3.6.).

Kuru buz üstünde beyin dokusu hızlı bir şekilde eksize edildi (Resim 3.7.). İmmünokimyasal analizler için diseksiyonu yapılan beyin dokusunun hipokampus kısmı analizler gerçekleştirilene kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklandı (Resim 3.8.).



Resim 3.6. Sıçanların kardiyak kan alma yöntemiyle sakrifikasyonu

A: Anestezi sonrası abdominal bölgeleri tıraş edilen sıçanların %10'luk polivinilpirolidon iyot kompleksiyle cilt sterilizasyonu yapıldı. İnsizyon ve laparotomi gerçekleştirildi.

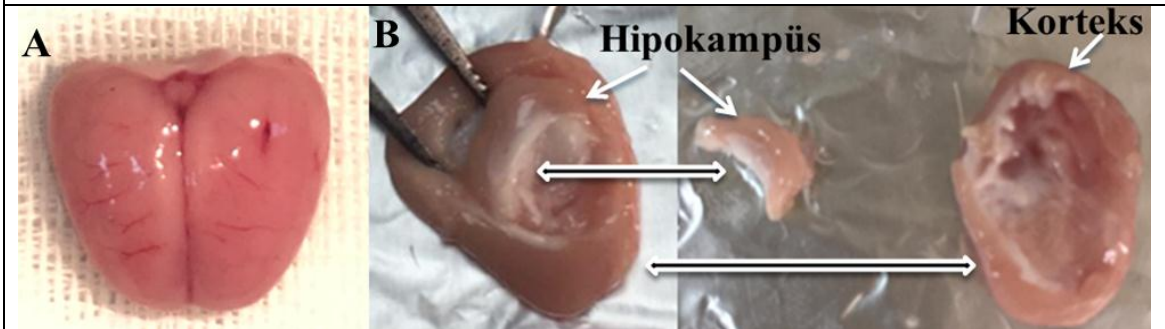
B: Kalp diseke edilerek kardiyak kan alma yöntemiyle sakrifikasyon yapıldı.



Resim 3.7. Sıçan beyninin çıkarılması

A: Anestezi sonrası baş bölgeleri tıraş edilen sıçanların %10'luk polivinilpirolidon iyot kompleksiyle cilt sterilizasyonu yapılarak insizyon gerçekleştirildi.

B: Beyin dokusu diseksiyonu **C:** Tüm beyin dokusu eksizyonu



Resim 3.8. Sıçan beyninden hipokampus ve korteks çıkarılması

A: Eksize edilen beyin hemisferleri / **B:** Eksizyonu yapılan hipokampus ve korteks dokuları

3.7. Biyokimyasal Analizler

Eksizyonu yapılarak derin dondurucuya (-80 °C) alınan sıçan hipokampus dokularından biyokimyasal olarak amiloidojenik parametreler, serotonerjik reseptörler ve HPA aksı değerlendirilmesi için homojenat ve süpernatantlar hazırlandı. Örneklerin protein konsantrasyonları belirlendi ve ELİSA yöntemiyle immünokimyasal analizler gerçekleştirildi.

3.7.1. Doku Homojenizasyonu

Sıçanlardan eksize edilen hipokampus ve korteks dokuları (Resim 3.8.B.) ağırlıkları tartıldıktan sonra 1:10 (gr/ml) oranında lizis reaktanı (T-PER, Tissue Protein Extraction Reagent, Thermo Fisher Scientific, USA) ile 1:100 oranında proteaz ve fosfataz inhibitör kokteyli içeren tampon çözelti içerisinde boncuklu homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Homojenizasyon aşaması soğuk zincire uygun olarak yapıldı. Homojenatlar 9000 g hızla ve 10 dk süreyle +4°C'de soğutmalı santrifüj cihazı ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası çok dikkatli bir şekilde toplanan supernatantlar mikro hacim tüplere aktarıldı ve analiz gününe kadar -80 °C'de saklanmak üzere derin dondurucuya kaldırıldı.

3.7.2. Protein Tayini

Dokulardaki protein miktarı ardışık dilüsyonları hazırlanan sığır serum albüminin (Bovine Serum Albumin, VWR Life Science) standart olarak kullanıldığı Bradford yöntemi ile ölçüldü. 96 kuyucuklu bir mikro plakanın kör dışındaki tüm kuyucuklarına 250 µl Coomassie solüsyonu (Coomassie Plus-The Better Bradford Assay Reagent, ThermoFisher Scientific, USA) eklendi. Daha sonra bu kuyucuklara 10'ar µl standart ve örnekler yüklendi. Akabinde oda sıcaklığında çalkalanarak inkübasyonu sağlanan kuyucuktaki numunelerin 590 nm dalga boyunda bir mikropilaka okuyucu aracılığıyla absorban değerleri ölçüldü. Standartlardan elde edilen absorban konsantrasyon eğrisine göre örneklerin protein konsantrasyonları hesaplandı.

3.7.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Alzheimer hastalığının fizyopatolojisinde yer alan NFY ve amiloidojenik oluşumda önemli parametreler olarak bilinen APP, Aβ(1-42), tTP ve fTP düzeyleri hipokampus ve korteks beyin dokularında ELISA yöntemiyle belirlendi. APP düzeyleri için sıçan APP

ELISA kit (BT, Katalog no: E1859Ra, Çin), A β (1-42) düzeyleri için sıçan A β (1-42) ELISA kit (BT, Katalog no: E0093Ra, Çin), tTP düzeyleri için sıçan Total Tau Protein ELISA kit (BT, Katalog no: E1235Ra, Çin) ve fTP düzeyleri için sıçan Fosfo Tau Protein ELISA kit (Elabscience, Katalog no: E-EL-R1090, ABD) kullanılarak analizler yapıldı.

Hem AH hem de depresyonda fizyopatolojik bir kavşak oluşturan serotonerjik sistemin her iki patoloji ile özellikle ilişkilendirilen 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörlerinin düzeyleri de hipokampus ve korteks beyin dokularında ELISA yöntemiyle belirlendi. 5-HT_{1A} düzeyleri için sıçan 5-Hidroksitriptamin Reseptör 1A ELISA kit (BT, Katalog no: E1824Ra, Çin), 5-HT_{1B} düzeyleri için sıçan 5-Hidroksitriptamin Reseptör 1B ELISA kit (BT, Katalog no: E2863Ra, Çin), 5-HT_{2A} düzeyleri için sıçan 5-Hidroksitriptamin Reseptör 2A ELISA kit (BT, Katalog no: E1825Ra, Çin), 5-HT₄ düzeyleri için sıçan 5-Hidroksitriptamin Reseptör 4 ELISA kit (BT, Katalog no: E2864Ra, Çin) ve 5-HT₆ düzeyleri için sıçan 5-Hidroksitriptamin Reseptör 6 ELISA kit (BT, Katalog no: E2865Ra, Çin) kullanılarak analizler yapıldı.

HPA aksındaki disfonksiyonlar ile nörotrofik sinyalizasyondaki bozulmalar da AH ve depresyonun bir başka fizyopatolojik kavşağını oluşturmaktadır. HPA aksı değerlendirilebilmek için ACTH düzeyleri için sıçan ACTH ELISA kit (BT, Katalog no: E0184Ra, Çin), KORT düzeyleri için sıçan Kortikosteron ELISA kit (BT, Katalog no: E0496Ra, Çin), GK düzeyleri için sıçan Glukokortikoid ELISA kit (BT, Katalog no: E0469Ra, Çin) ve hipokampus ile kortekste sinaptik plastisite ve nöroenez sürecini değerlendirilebilmek için BDNF düzeyleri için BDNF ELISA kit (Elabscience, Katalog no: E-EL-R1235, ABD) kullanılarak analizler yapıldı.

Tüm analizler kitler içinde üretici firmanın belirttiği protokole uygun olarak gerçekleştirildi.

3.8. İstatistiksel Analizler

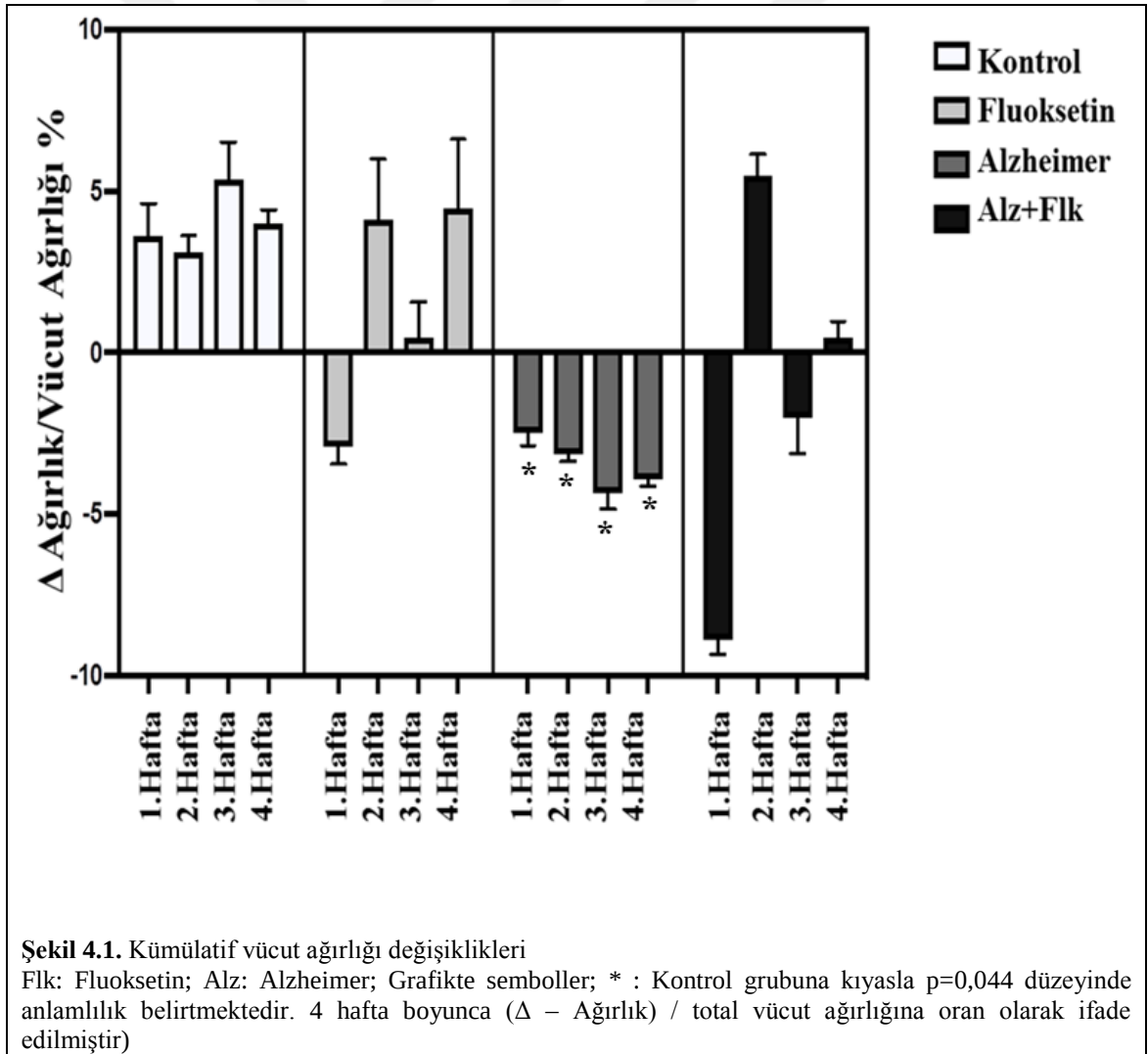
Yapılan davranışsal ve moleküler verilerin analizleri için GraphPad Prism programı kullanıldı. Dağılım analizi sonuçlarına göre normal dağılım gösteren parametrik veriler için tek yönlü ANOVA testi veya tekrarlı veriler için tekrarlı ANOVA testi sonrası Tukey testi ile analizler yapıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen non-parametrik veriler için Kruskal-Wallis testi sonrası Dunn testi kullanıldı ve sonuçlar ortanca(minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kullanılan testlerde istatistiki anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlık Değişimi

Grupların başlangıç ağırlıkları benzer olup gruplar kendi içinde homojen dağılım göstermektedir. Tüm sıçanların çalışma başlangıcında, sonunda ve her hafta başında olmak üzere ağırlık takibi yapıldı.

Vücut ağırlığı analiz sonucuna göre Alzheimer modeli oluşturulan sıçanların istatistiksel olarak anlamlı derecede başlangıç ağırlığına göre her hafta kilo kaybı yaşadığı belirlendi ($p=0,044$). Sadece Flk uygulanan grupta ilk hafta kilo kaybı yaşanıp sonraki haftalarda kilo artışı gözlemlendi. Ancak bu değişimler açısından diğer tüm gruplarla arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Alzheimer grubuna Flk uygulaması da bu grubun dışındaki diğer tüm gruplarla arasında anlamlılık göstermeyen ilk hafta kilo kaybı 2.hafta kilo alımı 3. ve 4.hafta benzer döngüler sergilemiştir (Şekil 4.1.).

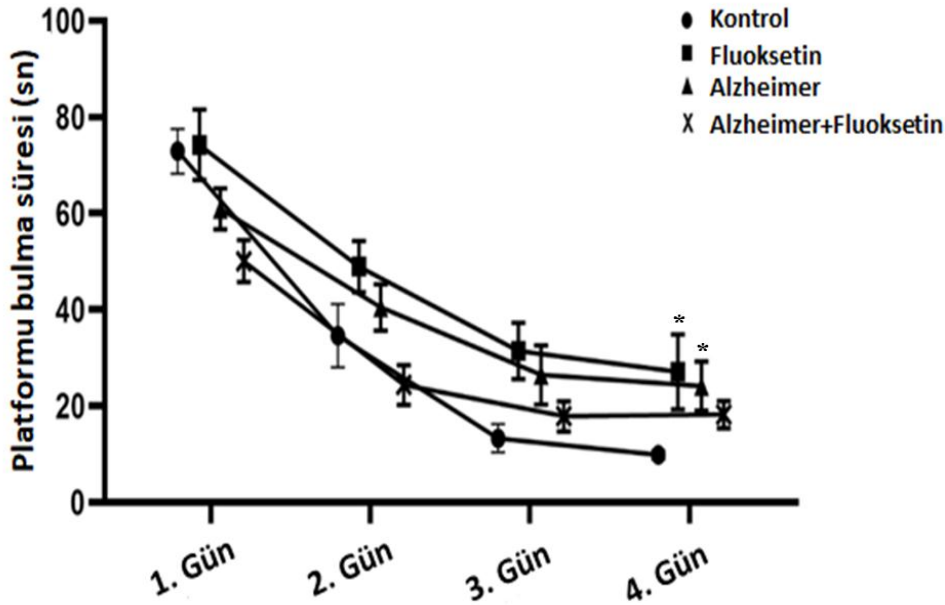


4.2. Davranış Testi Analizleri

4.2.1. Öğrenme ve Bellek – Morris Su Labirenti Testi Analizleri

Çalışmamızda hayvanların uzaysal öğrenme ve bellek performansları Morris su labirenti testi kullanılarak değerlendirildi. Öğrenme aşamalarında (1-4 gün) tüm gruplarda kaçış platformunu bulmak için harcanan zamanın kademeli olarak azaldığı belirlendi. Bu sonuçlar grupların kendi içinde platform yerini öğrendiğini göstermektedir.

Bu öğrenme seanslarının 4. gününde Alz grubunun kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha çok zaman harcadığını belirledik ($p=0,0052$). Bu da bu gruptaki hayvanların öğrenmede zorluk çektiğini göstermektedir. Fluoksetin uyguladığımız grubun da kontrol grubuna kıyasla daha geç öğrendiğini gözlemledik ($p=0,0183$). Ek olarak kontrol grubu ile Alz+Flk grubu arasında anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir ($p=0,0583$) (Şekil 4.2.).

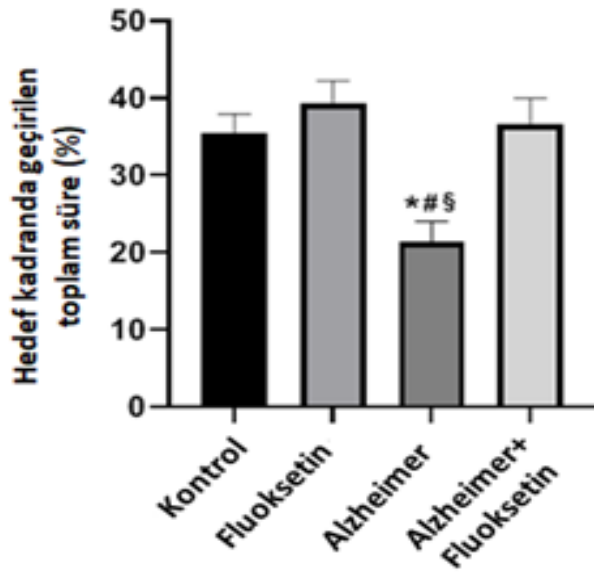


Ortalama ± Std. Hata [Median (Min.-Max.)]	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün
Kontrol	73,1±4,64 [74,3(50,3-90)]	34,8±6,57 [39,4(13,1-55,2)]	13,5±2,92 [11,1(6,71-32,2)]	10±0,956 [9,33(7,17-16)]
Flk	74,2±7,31 [84(42,8-90)]	48,9±5,35 [48,7(30,7-70,1)]	31,5±5,81 [24,1(16,6-58,5)]	27,1±7,79 [17(12,5-76,1)]
Alz	61,1±4,28 [60,6(40,5-84,2)]	40,7±4,81 [37,8(22,1-75,2)]	26,7±6,11 [21,2(9,4-76,1)]	24,4±5,08 [19,5(9,3-64,8)]
Alz+Flk	50,6±4,38 [52,2(29,5-64,5)]	24,9±4,13 [20,5(14,8-42,7)]	18,3±3,13 [15(13,2-39,5)]	18,7±2,87 [14,9(12,2-34,5)]

Şekil 4.2. Morris su labirenti testi platformu bulma süresi

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla Alz grubu $p=0,0052$, Flk grubu $p=0,0183$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

Morris su labirenti testinin son günü gerçekleştirilen bellek performansları analizinde Alzheimer grubunun hedef kadranda geçirdiği sürenin diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (Kon; $p=0,0081$, Flk; $p=0,0006$, Alz+Flk; $p=0,0039$). Ek olarak Alz grubuna kıyasla Flk uyguladığımız Alz grubu sıçanların ise hedef kadranda geçirdiği sürenin anlamlı şekilde artışı tespit edilmiştir ($p=0,0039$). Bununla beraber kontrol grubu ile Alz+Flk grubu arasında anlamlı bir fark oluşmadığı belirlenmiştir ($p=0,993$). Bu sonuçlar Flk uygulamasının bellek üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir (Şekil 4.3.).



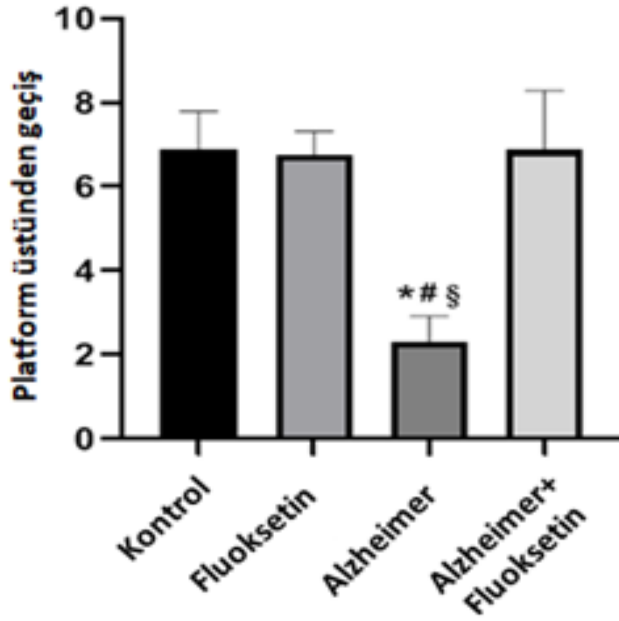
	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	42,5	47,1	25,6	43,8
Std. Hata	3,06	3,61	3,22	4,11

Şekil 4.3. Hedef kadranda geçirilen süre

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0081$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0006$, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0039$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

Alzheimer grubunun platform üzerinden geçiş sayısının diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (Kon; $p=0,0052$, Flk; $p=0,0067$, Alz+Flk; $p=0,0052$). Fluoksetin uyguladığımız Alz grubu sıçanların platform üstünden geçiş sayısı ise kontrol grubuna yaklaşılarak Alz grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır ($p=0,0052$). Hatta kontrol grubu ile Alz+Flk grubu arasında anlamlı bir fark oluşmadığı

tespit edilmiştir ($p>0,9999$). Bu da Flk uygulamasının AH'nin bellek üzerine olumsuz etkisini tersine çevirdiğinin bir göstergesidir (Şekil 4.4.).



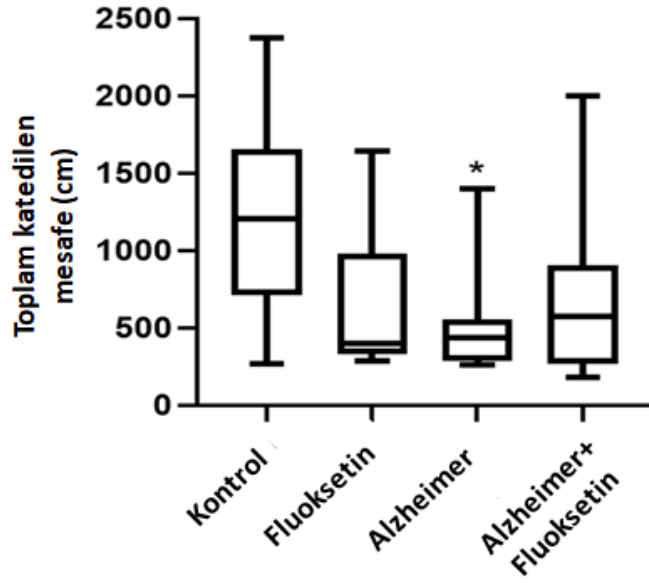
	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	6,88	6,75	2,3	6,88
Std. Hata	0,915	0,559	0,616	1,41

Şekil 4.4. Platform üstünden geçiş

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0052$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0067$, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0052$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.2.2. Açık Alan Testi Analizleri

Lokomotor aktiviteyi belirlemek için yapılan açık alan testinde toplam kat edilen mesafe açısından kontrole kıyasla Alz grubunun hareketliliği belirgin şekilde azalmıştır. Gruplar arası anlamlılık açısından özellikle kontrol grubuna kıyasla Alz grubunun toplam kat edilen mesafe açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu gözlenmiştir ($p=0,0267$). Kontrol grubu ile Alz+Flk grubu sıçanlar arasında ise istatistiki bir fark bulunmamıştır ($p=0,3024$) (Şekil 4.5.).



Toplam Katedilen Mesafe (cm)	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	1203	713 - 1655	269 - 2372
Flk	398	330 - 978	288 - 1643
Alz	438	285 - 554	265 - 1399
Alz+Flk	571	267 - 902	182 - 1997

Şekil 4.5. Toplam katedilen mesafe

Grafikte semboller; * : Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0267$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

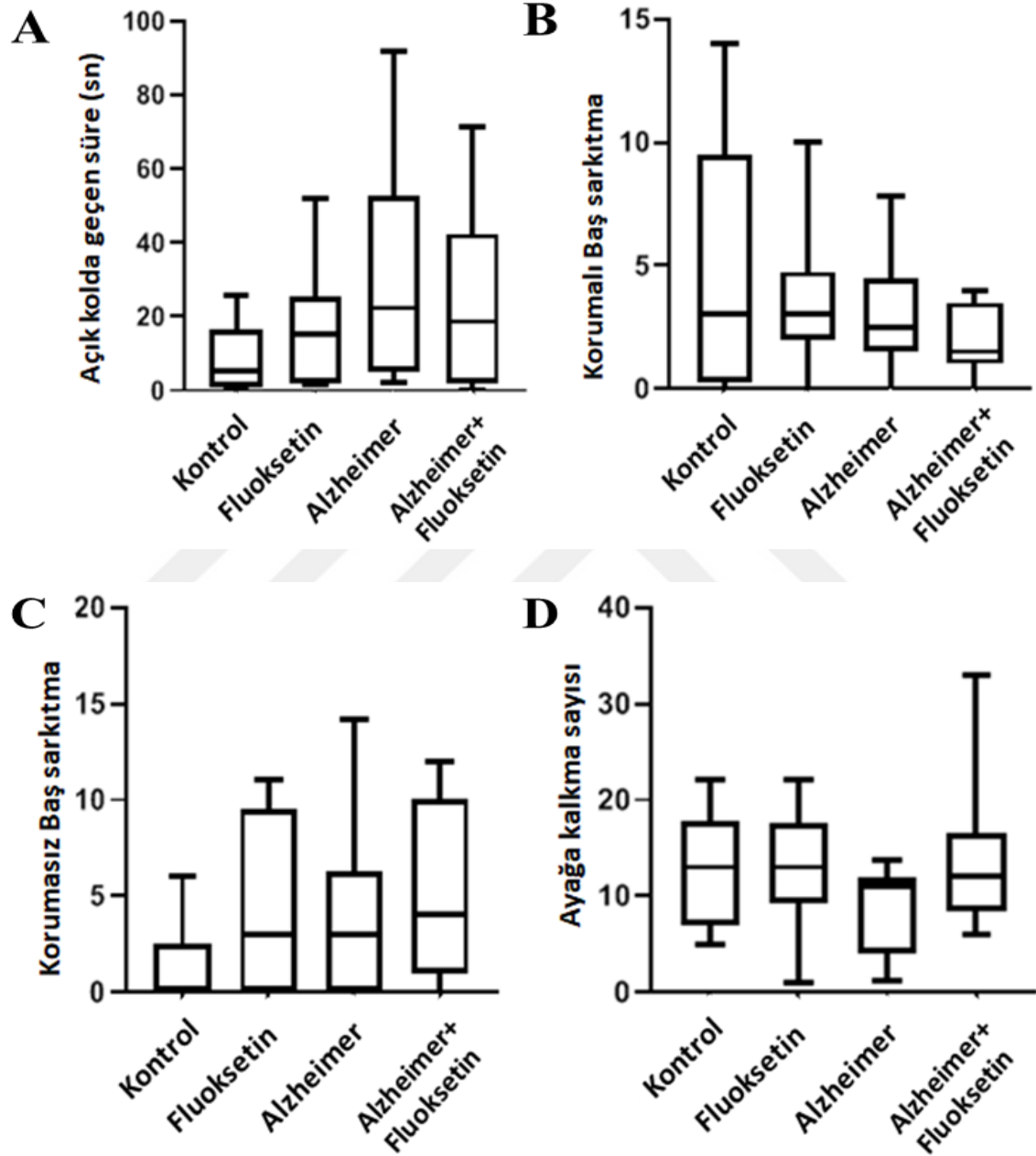
4.2.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Analizleri

Yükseltilmiş artı labirent testi analizlerinde açık-kapalı kollarda geçirilen süre, korumalı-korumasız baş sarkıtma ve ayağa kalkma sayısı gibi tüm parametrelerde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.6.).

Açık Kolda Geçen Süre (sn)	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	5,44	1,07 - 16,4	0 - 25,8
Flk	15	1,92 - 25,3	1,48 - 52,1
Alz	22,3	4,84 - 52,5	1,76 - 93,1
Alz+Flk	18,6	1,71 - 42,4	0 - 71,6

Korumalı Baş Sarkıtma	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	3	0,25 – 9,5	0 – 14
Flk	3	2 – 4,75	0 – 10
Alz	2,5	1,5 – 4,5	0 – 8
Alz+Flk	1,5	1 – 3,5	0 – 4

Korumasız Baş Sarkıtma	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	0	0 – 2,5	0 – 6
Flk	3	0 – 9,5	0 – 11
Alz	3	0 – 6,25	0 – 15
Alz+Flk	4	1 – 10	0 – 12



Şekil 4.6. Yükseltilmiş artı labirent testi analizleri

- A. Açık kolda geçen süre açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,308$).
B. Korumalı baş sarkıtma açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,573$).
C. Korumasız baş sarkıtma açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,203$).
D. Ayağa kalkma sayısı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,425$).

4.2.4. Zorlu Yüzme Testi Analizleri

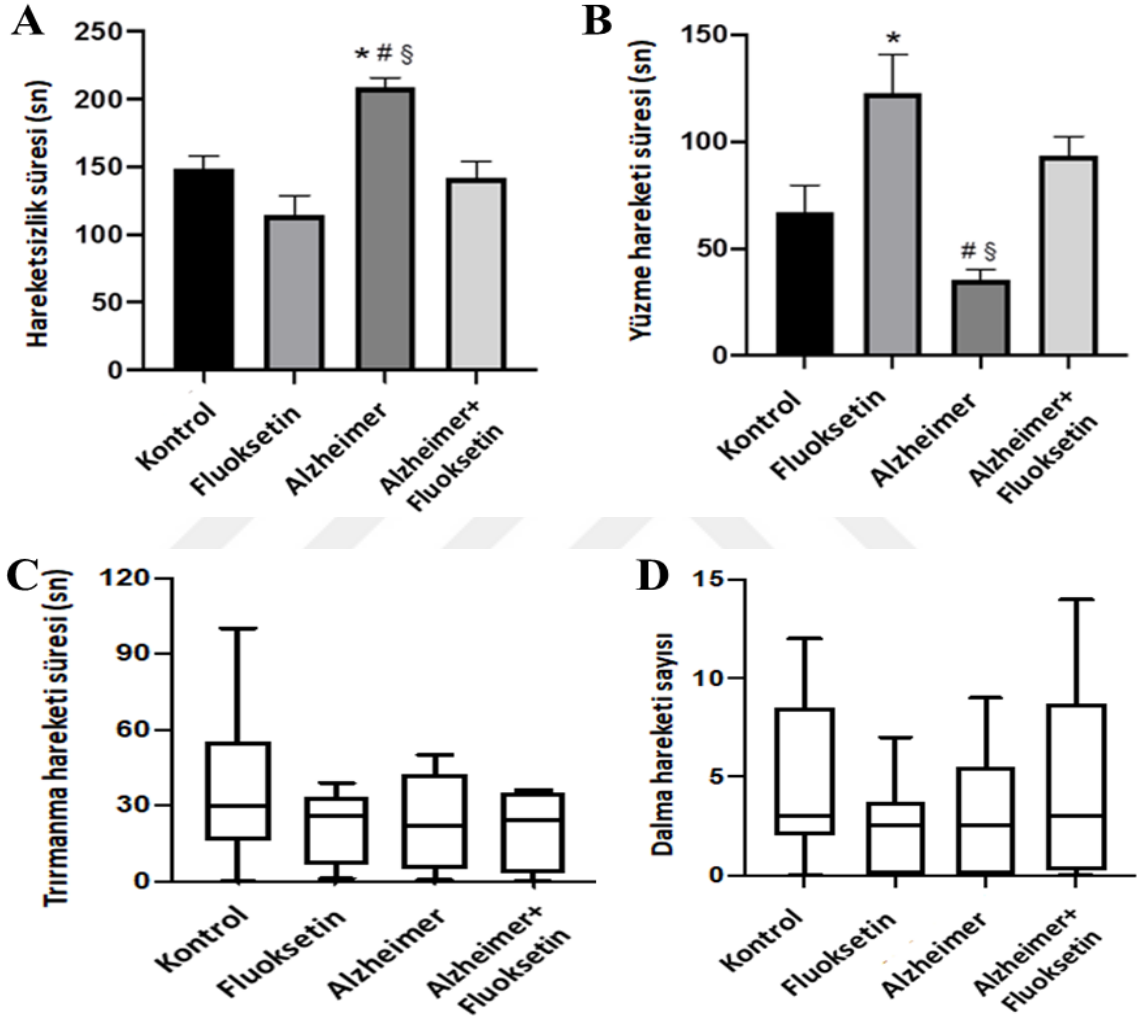
Depresyon benzeri davranışın incelendiği zorlu yüzme testinde hareketsiz geçirilen süre açısından Alzheimer grubu sıçanlarda hareketsiz geçirilen sürenin diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede arttığı görülmüştür (Kon; $p=0,0007$, Flk; $p<0,0001$, Alz+Flk; $p=0,0005$). (Şekil 4.7.A). Alzheimer grubuna kıyasla Alz+Flk grubu sıçanlarda ise antidepresan etkinin ortaya çıkarak hareketsizliğin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p=0,0005$). Ek olarak kontrol grubu ile Alz+Flk grubu arasında anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir ($p=0,9748$). Bu sonuç da Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlarda Flk'nin hareketli geçirilen süreyi artırarak antidepresan etkinliğinin öne çıktığını göstermektedir (Şekil 4.7.A.).

Ayrıca zorlu yüzme testinde noradrenerjik sistem üzerinden antidepresan etkinlik sıçanlarda tırmanış hareketini artırırken, serotonin nörotransmisyonu üzerinden etkileyen ilaçlar yüzme davranışını artırmaktadır (82). Yüzme hareketi süresi açısından gruplar arasında özellikle kontrol ve Alzheimer grubuna kıyasla SSRI grubundan olan Flk uygulanan hayvanlarda yüzme hareketinde anlamlı artış gözlemlenmiştir (Kon; $p=0,0091$, Alz; $p<0,0001$). Alzheimer grubuna kıyasla Alz+Flk grubu sıçanlarda da benzer olarak serotonerjik sistem etkinliği ile antidepresan etki göstergesi olan yüzme hareketi anlamlı derecede artmıştır ($p=0,0048$). Ek olarak kontrol grubu ile Alz+Flk grubu arasında anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir ($p=0,4105$). Bu bulgular Flk'nin Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlarda antidepresan etkinlik gösterdiğini doğrulamaktadır (Şekil 4.7.B.).

Hareketsizlik Süresi (sn)	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	148	115	208	142
Std. Hata	9,93	14,1	7,3	12,2

Yüzme Hareketi Süresi (sn)	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	67,1	123	35,3	93,6
Std. Hata	12,4	18,1	4,87	8,83

Tırmanma Hareketi Süresi (sn)	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	30	16 – 55,5	0 – 100
Flk	26	6,75 – 33,5	1 – 39
Alz	22	4,75 – 42,8	0 – 51
Alz+Flk	24	3 - 35	0 - 36



Şekil 4.7. Zorlu yüzme testi analizleri

A. Hareketsizlik süresi: Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0007$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p<0,0001$, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0005$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

B. Yüzme hareketi süresi: Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0091$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p<0,0001$, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0048$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

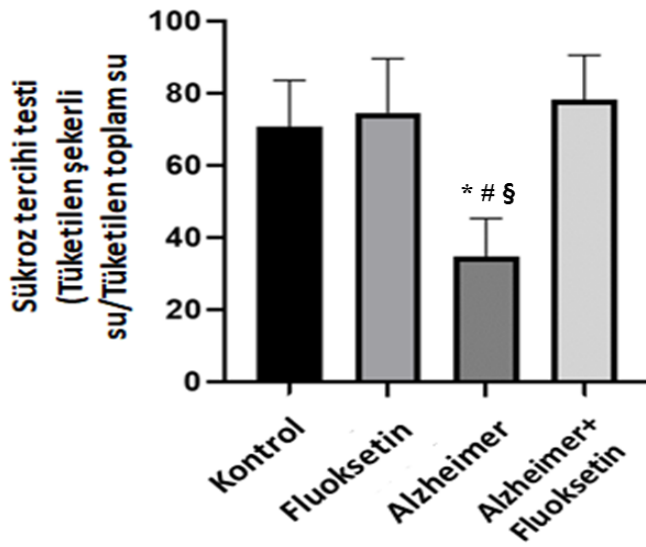
C. Tırmanma hareketi süresi açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,5613$).

D. Dalma hareketi sayısı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,5781$).

4.2.5. Sükroz Tercih Testi Analizleri

Bu testte strese maruz kalan hayvanlarda depresyon ile beraber ortaya çıkan anhedonik davranışın sükroz tüketimi tercihinin etkisi değerlendirilmiştir. Sükroz tercihi testinde tüketilen sükroz çözeltisinin toplam sıvı tüketimine oranı olarak hesaplamalar yapılmıştır.

Depresyon ilişkili anhedonik davranışı değerlendirmek amacıyla yürütülen sükroz tercihi test sonuçlarına göre Alz grubunun diğer tüm gruplara kıyasla sükroz tercihinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Kontrol; $p<0,0001$, Flk; $p<0,0001$, Alz+Flk; $p<0,0001$). Fluoksetin uygulanan Alz grubu sıçanlarda ise anhedonik davranışta azalma gözlenerek kontrol grubu ile arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır ($p=0,615$). Bu bulgular Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlarda gelişen depresyon ile anhedonik davranış geliştiğini göstermektedir. Ek olarak SSRI grubu bir antidepresan olan Flk'nın ise özellikle Alz grubu sıçanlarda depresyon benzeri bu davranışı iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Şekil 4.8.).



Sükroz Tercih (%)	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	70,6	74,5	34,7	78,2
Std. Hata	4,31	5,02	3,05	4,33

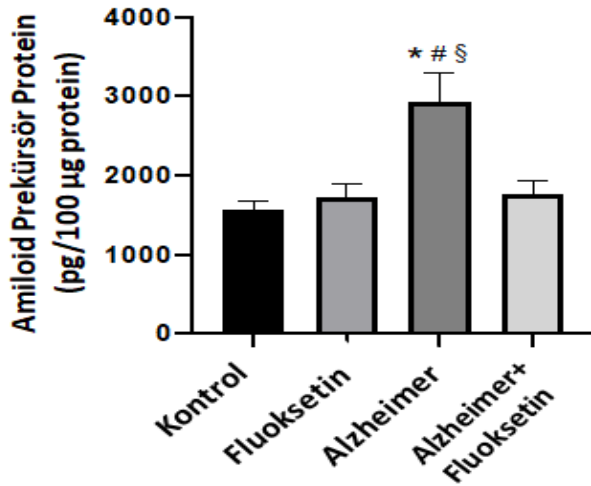
Şekil 4.8. Sükroz tercihi testi analizleri (Tüketilen şekerli su/Tüketilen toplam su)

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p<0,0001$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p<0,0001$, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla $p<0,0001$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3. Biyokimyasal Analizler

4.3.1. Amiloid Prekürsör Protein Analizleri

Amiloid prekürsör protein analiz sonucuna göre AH'nin fizyopatolojisinde yer alan ve amiloid plak oluşumunda ana protein olan APP'nin diğer tüm gruplara kıyasla Alz grubunda anlamlı derecede artışı görülmüştür (Kontrol; $p=0,0023$, Flk; $p=0,0073$, Alz+Flk; $p=0,0097$). Alz+Flk grubu sıçanlarda ise Alz grubuna kıyasla anlamlı olarak azalış gözlemlenmiştir (Alz+Flk; $p=0,0097$). Fluoksetin uygulanan Alz grubu sıçanlarda APP seviyesi azalmış olup kontrol grubu ile arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır ($p=0,9402$). Bu da Flk'nin AH'de gelişen depresyona antidepresan etkinliğinin yanı sıra AH fizyopatolojisinde rolü olan APP üzerindeki etkinliğini göstermektedir (Şekil 4.9.).



APP	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	1572	1731	2931	1769
Std. Hata	108	170	366	173

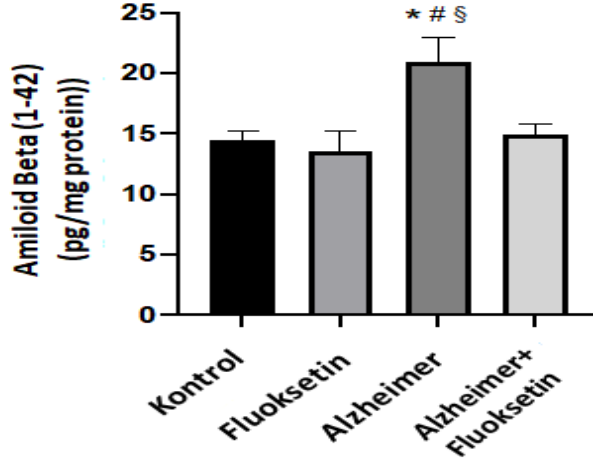
Şekil 4.9. Amiloid prekürsör protein düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0023$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0073$, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla $p<0,0097$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3.2. Amiloid Beta (1-42) Protein Analizleri

Alzheimer hastalığının fizyopatolojisinde yer alan ve amiloid plak oluşumunda görevli bir diğer protein olan A β (1-42) analiz sonucuna göre tüm gruplara kıyasla Alz grubunda anlamlı derecede artış görülmüştür (Kontrol; $p=0,0237$, Flk; $p=0,0087$, Alz+Flk; $p=0,0418$). Alz+Flk grubu sıçanlarda ise Alz grubuna kıyasla anlamlı olarak azalış gözlemlenmiştir (Alz+Flk; $p=0,0418$). Alzheimer+Flk grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır ($p=0,9939$). Bu bulgu da Flk'nin AH

fizyopatolojisinde özellikle amiloid plak oluşumunu önleyici etkisini göstermektedir (Şekil 4.10.).

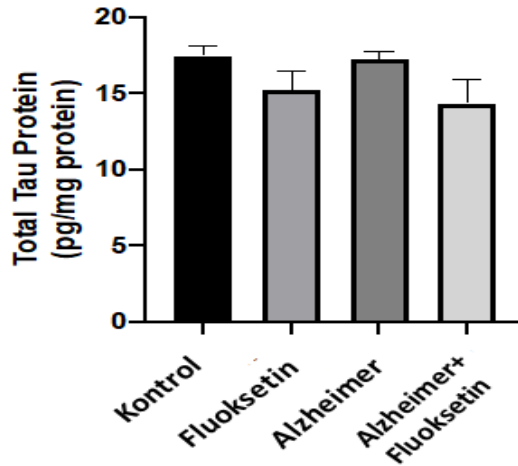


Aβ (1-42)	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	14,4	13,5	20,9	15
Std. Hata	0,739	1,73	2,11	0,847

Şekil 4.10. Aβ (1-42) protein düzeyleri
Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla p=0,0237, #: Fluoksetin grubuna kıyasla p=0,0087, §: Alzheimer+Fluoksetin grubuna kıyasla p=0,0418 düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3.3. Total Tau Protein Analizleri

Alzheimer hastalığı fizyopatolojisinde NFY oluşumunda rol alan fosfo tau protein için önemli olan tTP açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,1509) (Şekil 4.11.).

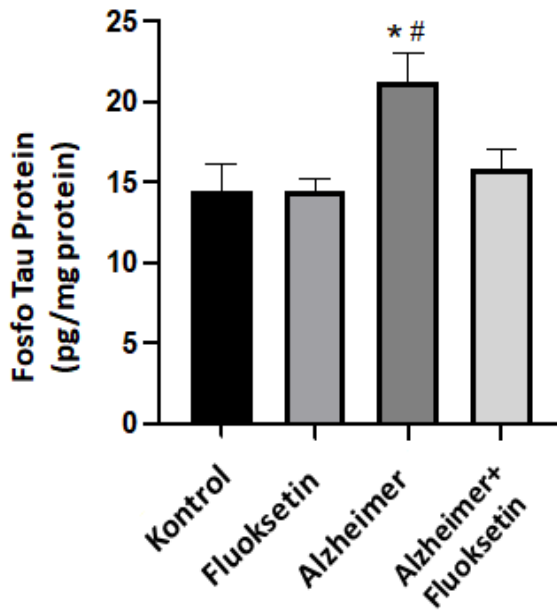


tTP	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	17,5	15,3	17,2	14,3
Std. Hata	0,638	1,22	0,498	1,62

Şekil 4.11. Total tau protein düzeyleri

4.3.4. Fosfo Tau Protein Analizleri

Alzheimer hastalığı fizyopatolojisinde NFY oluşumunda esas rolü üstlenen fTP'nin analiz sonucuna göre kontrol ve Flk grubuna kıyasla Alz grubu sıçanlarda anlamlı derecede fTP artışı gözlemlenmiştir (Kon; $p=0,0125$, Flk; $p=0,0115$). Alz+Flk grubu sıçanlarda Alz grubuna kıyasla azalış olmasına rağmen istatistiki anlama ulaşmamıştır (Alz+Flk; $p= 0,0543$). Ek olarak Alz+Flk grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,9128$) (Şekil 4.12.).



fTP	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	14,5	14,4	21,2	15,8
Std. Hata	1,58	0,842	1,8	1,19

Şekil 4.12. Fosfo tau protein düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0125$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0115$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

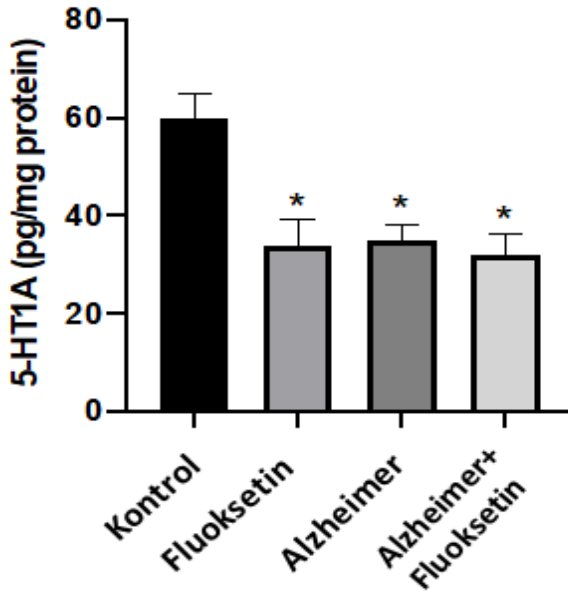
Çalışmamızda D-Gal/ $AlCl_3$ ile oluşturduğumuz AH modeli ile bu hastalığın fizyopatolojisinde yer alan APP, $A\beta$ (1-42) ve fTP'nin artışı gözlemlenmiştir. Bu da sıçanlarda AH modelinin oluştuğunu doğrulamaktadır.

Ek olarak Alz+Flk grubu sıçanlarda ise Flk'nın AH ile gelişen depresyonda olumlu etkisinin yanı sıra bu hastalığın fizyopatolojisinde yer alan APP ve $A\beta$ (1-42) proteinleri üzerine olumlu etkisi görülmektedir. Dolayısıyla her iki hastalığın olası tedavi potansiyelinde serotonerjik sistemin önem arz ettiği görülmektedir.

4.3.5. Serotonerjik Reseptör Analizleri

4.3.5.1. 5-Hidroksitriptamin-1A (5-HT-1A) Analizleri

Serotonin 1A reseptör analizi sonucunda kontrol grubuna kıyasla Flk, Alz ve Alz+Flk gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (Flk; $p=0,0018$, Alz; $p=0,0028$, Alz+Flk; $p=0,0008$) (Şekil 4.13.).



5-HT1A	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	59,7	34,1	35,2	32,2
Std. Hata	4,93	5,26	2,83	3,95

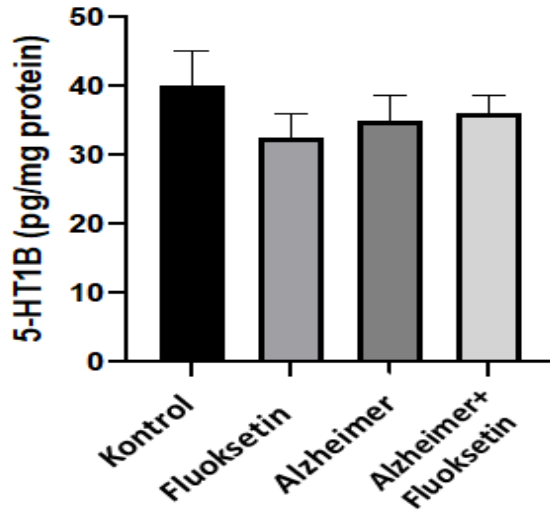
Şekil 4.13. 5-HT-1A reseptör düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla Flk grubu $p=0,0018$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz grubu $p=0,0028$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz+Flk grubu $p=0,0008$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3.5.2. 5-Hidroksitriptamin-1B (5-HT-1B) Analizleri

Serotonin 1B reseptör analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,5706$). (Şekil 4.14.).

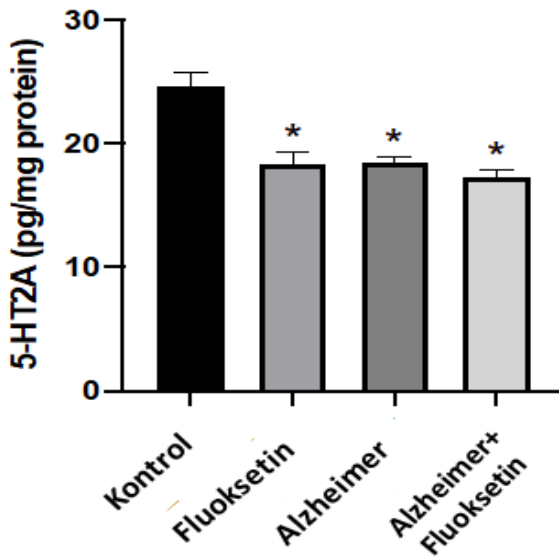
5-HT1B	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	40,1	32,6	35	36,1
Std. Hata	5,09	3,37	3,72	2,51



Şekil 4.14. 5-HT-1B reseptör düzeyleri

4.3.5.3. 5-Hidroksitriptamin-2A (5-HT-2A) Analizleri

Serotonin 2A reseptör analizi sonucuna göre kontrol grubuna kıyasla Flk, Alz ve Alz+Flk gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (Flk; $p=0,0001$, Alz; $p=0,0002$, Alz+Flk; $p<0,0001$) (Şekil 4.15.).



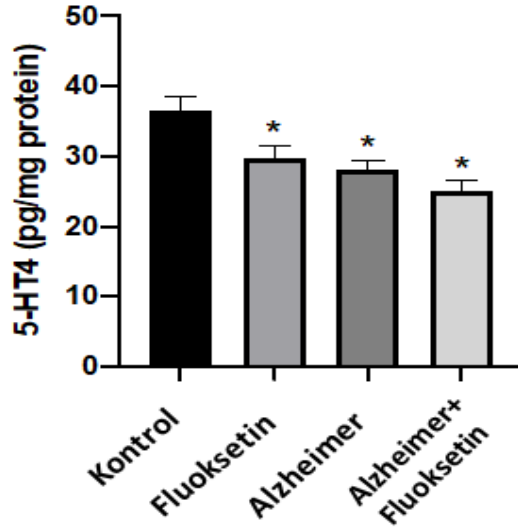
5-HT2A	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	24,7	18,3	18,5	17,2
Std. Hata	1,07	1,07	0,459	0,662

Şekil 4.15. 5-HT-2A reseptör düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla Flk grubu $p=0,0001$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz grubu $p=0,0002$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz+Flk grubu $p<0,0001$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3.5.4. 5-Hidroksitriptamin-4 (5-HT-4) Analizleri

Serotonin 4 reseptör analizi sonucunda kontrol grubuna kıyasla Flk, Alz ve Alz+Flk gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (Flk; $p=0,0232$, Alz; $p=0,0036$, Alz+Flk; $p<0,0001$) (Şekil 4.16).



5-HT4	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	36,7	29,9	28,1	25
Std. Hata	1,81	1,62	1,26	1,48

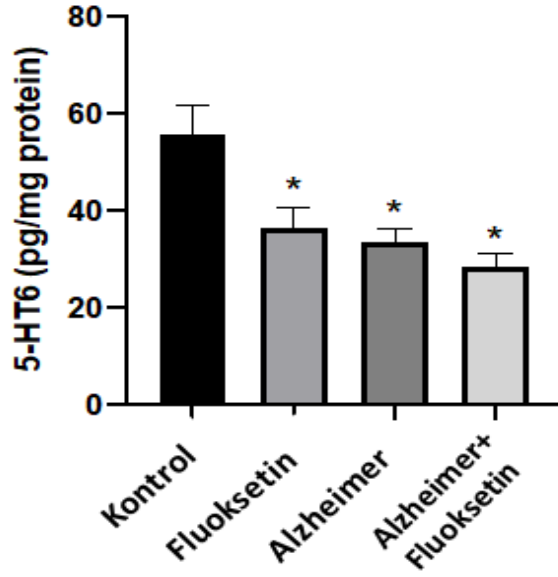
Şekil 4.16. 5-HT-4 reseptör düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla Flk grubu $p=0,0232$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz grubu $p=0,0036$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz+Flk grubu $p=0,0001$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3.5.5. 5-Hidroksitriptamin-6 (5-HT-6) Analizleri

Serotonin 6 reseptör analizi sonucuna göre kontrol grubuna kıyasla Flk, Alz ve Alz+Flk gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (Flk; $p=0,0112$, Alz; $p=0,0031$, Alz+Flk; $p<0,0003$) (Şekil 4.17.).

5-HT6	Kontrol	Flk	Alz	Alz+Flk
Ortalama	55,8	36,7	33,7	28,3
Std. Hata	5,81	3,76	2,54	2,88



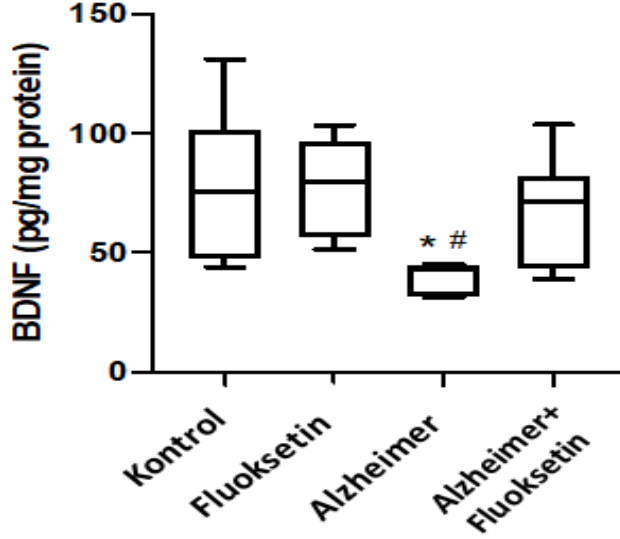
Şekil 4.17. 5-HT-6 reseptör düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla Flk grubu $p=0,0112$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz grubu $p=0,0031$, *: Kontrol grubuna kıyasla Alz+Flk grubu $p=0,0003$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

4.3.6. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör Analizleri

Antidepresanların hipokampal BDNF seviyelerini artırması ve BDNF'nin nörogenezi uyarması hem AH hem de depresyonda ortak önemli başka bir noktadır. BDNF analizi sonucunda Alzheimer grubu sıçanların kontrol ve Flk grubuna göre BDNF seviyeleri anlamlı derecede azalmıştır (Kon; $p=0,0345$, Flk; $p=0,0109$). Alz+Flk grubu sıçanların Alz grubuna kıyasla BDNF seviyeleri istatistiki anlama ulaşmamıştır ($p=0,1498$). Ek olarak Alz+Flk grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,9999$). Fluoksetin grubu ile Alz+Flk grubu arasında da BDNF seviyesi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,9999$) (Şekil 4.18.). Bu bulgu Flk'nın antidepresan etkinliği ve AH fizyopatolojisinde yer alan APP ve A β (1-42) proteinleri üzerine etkisine ek olarak sinaptik plastisitede de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

BDNF	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	75,6	47,1 – 102	43,9 – 131
Flk	79,5	56,7 – 96,8	51,4 – 103
Alz	43,4	31,3 – 44,8	31,2 – 44,8
Alz+Flk	71,5	43,3 – 81,9	38,8 - 104



Şekil 4.18. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri

Grafikte semboller; *: Kontrol grubuna kıyasla $p=0,0345$, #: Fluoksetin grubuna kıyasla $p=0,0109$ düzeyinde anlamlılık belirtmektedir.

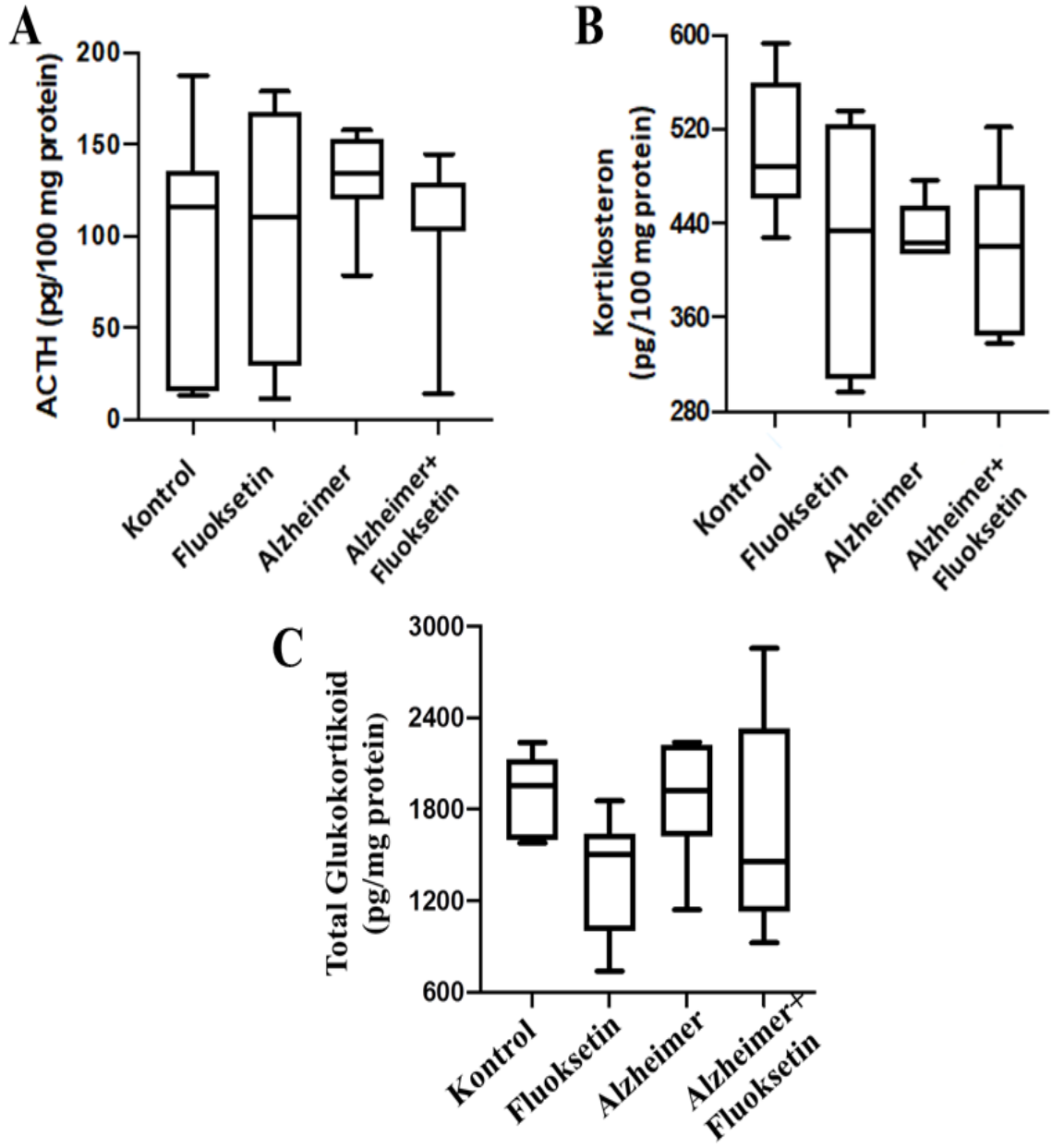
4.3.7. Hipotalamik-Hipofizyal-Adrenal Eksen hormonlarının Analizleri

Hipotalamik-hipofizyal-adrenal (HPA) ekseninde yer alan ACTH, KORT ve GK hormonları için gruplar arası istatistiki bir anlamlılık bulunmamıştır (ACTH: $p=0,5882$; KORT: $p=0,0751$; GK: $p=0,1038$) (Şekil 4.19.).

ACTH	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	116	15,6 – 136	13,5 – 188
Flk	110	29,6 – 168	11,6 – 179
Alz	134	120 – 154	78,7 – 158
Alz+Flk	104	102 - 130	14,3 – 145

KORT	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	488	462 -560	428 – 594
Flk	434	307 – 525	296 – 536
Alz	423	414 – 456	414 – 476
Alz+Flk	421	344 - 473	338 - 522

GK	Median	25-75 Persentil	Min. – Maks.
Kontrol	1952	1597 – 2127	1578 – 2237
Flk	1502	1002 – 1637	736 – 1852
Alz	1922	1624 – 2221	1142 – 2239
Alz+Flk	1456	1130 - 2331	925 – 2855



Şekil 4.19. Hipotalamik-hipofizyal-adrenal ekseninde yer alan hormon düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Genel Değerlendirme

Alzheimer hastalığı bilişsel gerileme, davranışsal değişiklikler ve psikiyatrik belirtiler ile karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir beyin hastalığıdır. Kötü bir prognoza sahip olan AH'nin semptomlar ortaya çıkmadan 20 yıl veya daha uzun süre önce başladığı bilinmektedir. Ancak yıllarca süren beynin düşünme, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler ile ilgili bölümlerindeki sinir hücrelerinin hasar görmesi veya tahrip olması sonucu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalık ilerledikçe beynin diğer bölgelerindeki nöronlar da hasar görür ve semptomlar zamanla artarak ilerler. Ayrıca Alzheimer hastaları hafıza, dil, problem çözme ve diğer bilişsel becerilerindeki düşüş ile karakterize olan tüm demans vakalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Sonuç olarak AH bireyin günlük aktivitelerini gerçekleştirme becerilerinde düşüslere neden olan birey ve toplumun genelini ilgilendiren büyüyen küresel bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (1,28).

Depresyon genel popülasyonda en sık görülen ve AH dahil birçok kronik hastalık ile beraber ortaya çıkabilen psikiyatrik bir bozukluktur (4,5). Depresyon bilişsel bozulmalara neden olabilmektedir. Ancak çoğu zaman bu iki hastalık birbirinden bağımsız gelişmektedir. Buna rağmen bilişsel bozukluk ile benzer davranışsal semptomlar gösterdikleri için kolaylıkla karıştırılabilmektedir (5). Depresyon AH'nin en sık görülen nöropsikiyatrik komorbiditelerinden biridir. Alzheimer hastalarının üçte birinden fazlası depresyona maruz kalmaktadır (1). Yaş, AH için en önemli bireysel risk faktörüdür (1), depresyon ise her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen genel yaşlı sağlığı için dikkate değer bir sorun olup prevalansı yetişkinlerde, özellikle 65-79 yaşları arasında daha yüksektir (6). Ayrıca AH'nin ve depresyonun benzer davranışsal semptomlarının yanı sıra bir takım örtüşen özellikleri de mevcuttur. Tüm bunlardan dolayı çoğu zaman AH ve depresyon tanısı da karıştırılabilmektedir (7). Genel olarak depresyon bir bireyin sağlığını etkileyebilecek en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilir. Bundan dolayı doğrudan ya da dolaylı olarak toplumun genelini ilgilendiren özellikle yaşlılarda ve hastalarda mevcut şartları daha da kötüleştirebilen küresel önemli bir sağlık sorunudur.

Nörotransmitter sistemlerdeki ve hipotalamik-hipofizyal-adrenal akstaki bozukluklar hem AH hem de depresyon patolojisinde paylaşılan genel özelliklerdir (7,11,23). Aynı zamanda serotonerjik sistem de AH ve depresyonda önemli bir rol oynamaktadır (9,62).

Serotoninin depresyonlu Alzheimer hastalarında bilişsel eksiklikleri yatıştırırken depresif ruh halini hafifletebilecek etkileri bilinmektedir. Buradan hareketle bu çalışmada iki yaygın nöropsikiyatrik patolojinin birbirleriyle ilişkilerini ortaya koyması açısından sıçanlarda D-Gal/ $AlCl_3$ uygulaması ile deneysel AH modeli oluşturuldu. Alzheimer hastalığında serotonerjik yolak ve depresyon ilişkisinin incelenmesi amacıyla davranışsal ve biyokimyasal analizler yapıldı.

Davranışsal deneyler kapsamında öğrenme/belleğin değerlendirilmesi amacıyla Morris su labirenti testi (uzaysal bellek) ve depresyon/anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla açık alan testi (lokomotor aktivite- anksiyete), yükseltilmiş artı labirent testi (anksiyete), zorlu yüzme testi (depresyon) ve sükröz tercihi (depresyon) testleri gerçekleştirildi

Depresyon ve AH'nin önemli bir nöroanatomik noktası olan hipokampus homojenatlarından; Alzheimer hastalığında bilişsel gerileme ile ilişkili APP, $A\beta(1-42)$, tTP ve fTP düzeyleri, duygu/durum ve öğrenme/bellek gibi birçok psikofizyolojik olayda yer alan serotonerjik reseptör ($5-HT_{1A-1B-2A-4-6}$) düzeyleri, HPA aksı değerlendirebilmek için ACTH, KORT ve GK düzeyleri, hipokampusta sinaptik plastisite ve nörogenez sürecini değerlendirebilmek için BDNF düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

5.2. Vücut Ağırlık Değişimi

Alzheimer hastalığı olan bireylerde sıklıkla kilo kaybı olduğu bildirilmektedir. Özellikle AH'de meydana gelen koku alma değişiklikleri sonucu yiyeceklerin daha az çekici hale geldiği belirtilmiştir. Alzheimer hastalığına bağlı kilo kaybı hastalığın yükünü artırarak hastanın ve bakımının yaşam kalitesini kötüleştirmesinin yanı sıra sistemik enfeksiyon hastalıklarının gelişme riskini de artırmaktadır (83). Ayrıca Alzheimer hastalarında gelişen disfaji sonucu yetersiz beslenme, dehidrasyon ve yeme/içmeden uzaklaşma sonucu kilo kaybı oluşabileceği bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada ek olarak Alzheimer hastalarında yiyecekleri görsel olarak tanıyamama ve oral-dokunsal agnozi nedeniyle gıda alımı yavaşlayarak kilo kaybı meydana geldiği gösterilmiştir (84). Çalışma süresince (4 hafta boyunca) intraperitoneal olarak günde 10 mg/kg/gün $AlCl_3$ ve 150 mg/kg/gün D-galaktoz uygulaması sonunda AH modeli oluşturulan hayvanların ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Çalışmamızın sonuçlarına uyumlu olarak mevcut literatür bilgisi de AH'de kilo kaybının yaşam kalitesini bozarak zaten kötüleşmiş bilişsel ve işlevsel fonksiyonların daha da olumsuz etkilenmesine yol açtığını doğrulamaktadır.

5.3. Alüminyum/D-Galaktoz ile Alzheimer Hastalığı Hayvan Modeli

Alüminyum yeryüzünde en çok bulunan 3. element olmasıyla beraber ekonomik, hafif ve kolay işlenebilir bir metaldir. Bundan dolayı günlük hayatımızda Al içeren maddeler gıda ürünlerinin işlenmesi, paketlenmesi ve depolanması ile içme suyunun topaklaştırıcı olarak arıtılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (48,85,86). Dolayısıyla son zamanlarda insan vücudundaki Al yükünün artması şaşırtıcı değildir. Araştırmalar nörotoksik bir madde olan Al'nin (48), bilişsel işlev bozukluğuna neden olduğunu bildirmiştir (85,86). Ek olarak Al'nin nörodejenerasyona neden olarak AH'nin ilk ilerlemesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (85,86). Yapılan birçok çalışmada Al aracılı nörodejenerasyon ile bilişsel işlev bozukluğuna neden olan A β birikimi ve intranöronal NFY oluşumu gösterilmiştir (45-49,85,86). Bu ve benzer çalışmalar nedeniyle AH patolojisi ile Al ilişkilendirilmesi genel kabul görmüştür. D-Galaktoz hayvanlarda uzaysal öğrenme ve bellek bozukluğuna neden olan başka bir önemli maddedir. Ek olarak oksidatif stres artışı dahil özellikle yaşlanmaya bağlı oluşan değişiklikleri ortaya çıkarması ile dikkat çekmektedir (51). D-Galaktoz ile indüklenen yaşlanma modeli çalışmalarında bilişsel bozukluk ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere AH'de görülenlere çok benzeyen birçok patolojiyi gösterdiği bildirilmektedir (51,87). Ayrıca D-Gal'un, inflamatuvar bir süreç ile öğrenme/bellek ve sinaptik işlevi bozan bir yaşlanma ajanı olduğu bildirilmektedir (87,88). Son araştırmalar D-Gal/ $AlCl_3$ 'ün birlikte uygulanmasının doğal yaşlanmaya benzer birçok patolojiye katkı sağladığı gibi öğrenme ve bellek üzerine de zarar verdiğini göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada bu kombinasyonun birlikte uygulanması ile sıçan beyninde; oksidatif stres, kolinerjik disfonksiyon, bellek bozukluğu, apoptoz, hipokampal nörodejenerasyon ve tau hiperfosforilasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (50,51). Ek olarak bu kombinasyonun hayvanların serebral korteks ve hipokampusunda daha yüksek seviyede A β 1-42 seviyelerini indüklenmesine ve tau hiperfosforilasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (50,89-91). Dolayısıyla da AH benzeri davranışlar ile öğrenme bellek bozukluğunun ortaya çıktığı belirtilmektedir. Sonuç olarak bizde çalışmamızda AH modeli için tercih ettiğimiz D-Gal/ $AlCl_3$ kombinasyonunun literatürdekine benzer olarak bilişsel işlevleri bozarak davranışsal semptomlar geliştirdiğini gözlemledik. Ayrıca bu kombine model i.p. uygulanan maddeler sayesinde intraserebroventriküler uygulamalara kıyasla manuel oluşabilecek bir beyin hasarının önüne geçmesi açısından oldukça önemlidir. Ek olarak AH patogenezinde yer alan oluşumları sergilemesi açısından daha basit ve ekonomik bir AH hayvan modeli oluşturduğunu düşünmekteyiz.

5.4. Davranış Deneyleri

5.4.1. Morris Su Labirenti Testi

Deneyssel çalışmalarda öğrenme ve bellek bozukluklarının davranışsal değerlendirilmesi için Morris su labirenti testi oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipokampal bağımlı uzaysal öğrenme ve belleğin değerlendirildiği bu test aynı zamanda AH hayvan modellerinin doğrulanması açısından da oldukça önemlidir (78). Morris su labirenti testinde platformu bulma süresi, hedef kadranda geçirdiği süre ve platform üzerinden geçiş gibi parametreler incelenmektedir. Özellikle Alz grubunda uzaysal öğrenme ve bellek performansının bozulmasıyla diğer gruplara kıyasla platformu bulma süresi uzamaktadır. Aynı şekilde hedef kadranda geçirdiği süre ve platform üzerinden geçiş sayısı da diğer gruplara göre oldukça azalmıştır. Yapılan çalışmalarda D-Gal/ $AlCl_3$ indüklemesi ile oluşturulan AH modelinde sıçan hipokampus hasarı sonucu uzaysal öğrenmenin bozulduğu bildirilmiştir (90). Chiroma ve ark. (92) D-Gal'nin yaşlanma ajanı olarak Al'un de nörotoksik etkisiyle bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasında kombine uygulamanın önemini belirtmişlerdir. Çalışmalarında Morris su labirenti testi ile D-Gal/ $AlCl_3$ kombinasyonunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarını bozduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın model uygulamasıyla birebir benzer bir başka çalışmada D-Gal/ $AlCl_3$ maruziyetinin bilişsel bozukluğa yol açtığını Morris su labirenti testi ile doğrulamışlardır. Alzheimer grubunun daha geç öğrendiğini ve hedef kadranda geçirdiği süre açısından da bozulmuş bellek performansı gösterdiğini bildirmişlerdir (49). Alzheimer hastalarında psikiyatrik semptomların tedavisini inceleyen çalışmalarda Flk'nin, bilişsel performansı ve belleği geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca uzun süreli Flk uygulamasının (8 hafta 10 mg/kg) hafif bilişsel bozuklukların tedavisi ile AH oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada Morris su labirenti testi ile kontrol grubuna kıyasla Flk'nin platform bulma süresinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir. Ek olarak transgenik (APP/Presenilin 1) AH modelinde Alz grubuna kıyasla Flk uygulanan Alz grubunda platformu bulma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (93). Benzer başka bir çalışmada da Alz grubuna Flk uygulamasının ortalama platformu bulma sürelerini iyileştirdiği gözlenmiştir. Kontrol grubu ile sadece Flk uygulanan grup arasında fark bulunmamasına rağmen özellikle Alzheimer olan hayvanlara Flk uygulanması ile platformu bulma sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir (94). Bu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak D-Gal/ $AlCl_3$ uygulaması ile Alzheimer modeli oluşturduğumuz sıçanların platformu bulma süresinin uzadığını gözlemledik. Bu veri

sayesinde hipokampal uzaysal öğrenmenin bozulduğu kabul edilmektedir. Ayrıca sıçanların platform üzerinden geçiş sayısı, platform yerini öğrendikleri ve platformu aradıklarının bir göstergesi olup çalışmamızda ek olarak Alz grubunun diğer tüm gruplara kıyasla hedef kadranda geçirdiği süre ve platform üzerinden geçiş sayısının azaldığını belirledik. Bu sonuçlar Alz olan hayvanların platform yerini tam hatırlayamadıkları için bozulmuş bellek fonksiyonları ile tutarlıdır. Fluoksetin uyguladığımız gruptaki sonuçlarımız da literatür ile benzerlik göstermektedir. Özellikle Alz grubuna kıyasla Alz+Flk grubunun hem hedef kadranda geçirdiği süre hem de platform üzerinden geçiş sayısının anlamlı derecede artışı belirlendi. Bu yönüyle bulgularımız Flk'nın AH modeli oluşturulmuş hayvanlarda hipokampal uzaysal öğrenmeyi iyileştirdiğini göstermektedir.

5.4.2. Açık Alan Testi

Lokomotor aktivitenin değerlendirildiği açık alan testi sıçanların toplam kat ettiği mesafe açısından yorumlanmaktadır. Hem AH hem de depresyonda ortaya çıkabilen hareketsizliğin veya azalmış hareketin değerlendirilebilmesi açısından önemli bir davranış testidir. D-Gal/ $AlCl_3$ kombinasyonunun bilişsel performansı bozmasının yanı sıra lokomotor aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (91). Fedotova ve ark. (95) $A\beta_{25-35}$ ile oluşturdukları AH modelinde lokomotor aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Yine $AlCl_3$ ile AH modeli oluşturulan bir çalışmada da uzaysal öğrenme, bellek ve lokomotor aktivitenin bozulduğu bildirilmiştir (96). Modelimize benzer olarak yapılan D-Gal/ $AlCl_3$ uygulaması ile Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlarda uzaysal bellek ve lokomotor aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (97). Depresyon benzeri sıçan modeli oluşturulan bir çalışmada artan hareketsizlikle beraber açık alan testinde toplam katedilen mesafenin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada ek olarak Flk uygulamasının ise açık alan testi parametrelerini geliştirdiği ve depresif benzeri davranışları iyileştirdiği bildirilmiştir (98). Alzheimer hastalığına bağlı psikolojik bozuklukların nörodavranışsal açıdan değerlendirildiği başka bir çalışmada da benzer olarak bilişsel performansın olumsuz etkilenmesine ek olarak lokomotor aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (99). Çalışmamızda lokomotor aktive için önemli olan toplam katedilen mesafe tüm gruplara kıyasla Alz grubunda azalmış olarak bulundu. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda Alzheimer hastalığının ve beraberinde gelişebilen depresyona uygun olarak spontan lokomotor aktivitenin azaldığı

gözlenmiştir. Alzheimer modeli uygulanan sıçanlara Flk uygulaması ise katedilen total mesafe açısından istatistiki anlama ulaşmamıştır.

5.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi kaygı, endişe ve risk değerlendirmesinin incelendiği anksiyete benzeri davranış ve anksiyolitik etkinin gözlemlendiği bir davranış testidir. Test düzeneğinde bulunan açık ve kapalı kollarda gezinme anksiyete ile ilişkilendirilmektedir. Sıçanların açık kolda geçirdikleri sürenin uzaması anksiyolitik etki, kapalı kolda geçirdikleri sürenin uzaması ise anksiyöz davranış olarak değerlendirilmektedir. Ek olarak bu kollardan baş sarkıtma davranışı anksiyete benzeri davranışı yorumlamada tamamlayıcı bir parametre olarak kullanılmaktadır. Açık kollardan baş sarkıtma anksiyolitik etki, kapalı kollardan sarkma ise risk alma davranışı değerlendirmesi açısından araştırıcı bir hareket olarak değerlendirilmektedir. Transgenik fare AH modelinde Alz ve tedavi grupları arasında kapalı kollara girişlerin sayısı artmış olmasına rağmen açık kollara girişler ve baş sarkıtma arasında değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Ek olarak anksiyete ile ilgili davranış testlerinde gruplar arası hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlılık bildirilmemiştir (100). Yine benzer bir çalışmada yükseltilmiş artı labirent testinde davranışta belirgin bir bozulma olmadığını ve gruplar arasında anlamlılık bulunmadığını ifade etmişlerdir (101). Modelimize benzer olan D-Gal/ $AlCl_3$ uygulaması ile Alzheimer modeli oluşturulan sıçanların kontrollere kıyasla açık kollarda daha az zaman geçirdiğini ifade etmişlerdir. Ancak bu parametre ve keşif davranışını temsil eden baş aşağı sarkma için gruplar arasında istatistiksel olarak farklılıklar olmadığını rapor etmişlerdir (49). Stres, anksiyete ve depresyon ilişkisini antidepresan (Flk) ve anksiyolitik (benzodiazepin-lorazepam) açıdan inceleyen bir başka çalışma da gruplar arası anlamlı fark olmadığını belirtmiştir. Hatta bazı çalışmalarda benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisine rağmen açık alan aktivitesini etkilemediğini bildirmişlerdir. Bunu da Flk'nın açık alanda geçirilen süreleri aslında anksiyolitik etki dışında farklı bir yolla sağladığını belirtmişlerdir. Ek olarak daha yüksek veya daha düşük aydınlatmanın da caydırıcı bir etki olduğunu ifade etmişlerdir. Buradan yola çıkarak da antidepresan tedavilerin stresli bir duruma alışmaya daha hızlı yanıt verdiğini daha az stresli koşullarda ise yanıt oluşturmadığını savunmuşlardır. Özetle çalışmalarında kronik antidepresan (Flk) tedavilerinde hayvanların sadece daha stresli ve caydırıcı koşullar altında alışkanlıklarını değiştirdiğini ifade etmişlerdir (102). Açık kollarda geçirilen zamanın fazla olması daha

düşük ansiyete benzeri davranışı ve anksiyolitik etkiyi yansıtmaktadır. Çalışmamızda açık kolda geçirilen süreler incelendiğinde diğer gruplara kıyasla Alz grubunun daha fazla açık kolda gezdiğini belirledik. Açık kolda baş sarkıtma ansiyete benzeri davranışı değerlendirmek için başka bir yardımcı veridir ve bu davranış da anksiyolitik etki şeklinde yorumlanabilmektedir. Açık alanda gezinme sonuçlarına benzer olarak kontrol grubuna kıyasla Alz grubunun açık kolda baş sarkıtma davranışları da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca diğer tüm gruplar arasında da anlamlılık bulunamadı. Kapalı kolda baş sarkıtma ise beklendiği gibi kontrol grubunda daha yüksek olmakla beraber istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır. Bulgularımız literatürdeki sonuçlara benzer olarak istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir.

5.4.4. Zorlu Yüzme Testi

Zorlu yüzme testi depresyon benzeri davranışların değerlendirildiği oldukça yaygın olarak kullanılan bir test olarak bilinmektedir. Hareketsizlik süresi artışı depresyon ile ilişkili en önemli parametreyi oluşturmaktadır. Hareketsizlik süresinin kısalması antidepresan etki olarak bilinmektedir. Test sırasında hayvanın hareketli olduğu esnada 3 ana hareketi yüzme, dalma veya tırmanma şeklinde görülmektedir. Bu hareketlerin yoğunluğu noradrenerjik veya serotonerjik sistem üzerinden antidepresan etkinlik göstermesine bağlı olarak değişmektedir. Zorlu yüzme testinde norepinefrin üzerinden antidepresan etkinlik sıçanlarda tırmanış hareketini artırırken, serotonerjik nörotransmisyon üzerinden etki eden ilaçlar yüzme davranışını artırmaktadır (82). Alzheimer hastalığına bağlı belirteçlerdeki artış ve depresyon kaynaklı anhedoni ilişkisini inceleyen bir çalışmada sıçanların depresyon benzeri davranışla tutarlı olarak hareketsizlik süresinde önemli bir artış olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak antidepresan (venlafaksin) uygulaması ile hareketsizlik süresinin azaldığı rapor edilmiştir (103). Transgenik farelerde oluşturulan başka bir çalışmada zorlu yüzme testinde görülen aşırı hareketsizlikten dolayı AH'nin depresyon benzeri davranış oluşturduğu bildirilmektedir. Ek olarak trisiklik bir antidepresan olan desipramin'in bu depresyon benzeri etkiyi düzeltemediği rapor edilmiştir (104). Modelimize benzer D-Gal/ $AlCl_3$ uygulaması ile Alzheimer modeli oluşturulan bir çalışmada Alz grubundaki sıçanların tüm gruplara kıyasla daha az hareketlilik sergiledikleri ve kontrol grubuna göre istatistiki anlamlılık gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak AH modelinin depresyon benzeri davranışı tetiklediğini rapor etmişlerdir (49). Çalışmamızda tüm gruplara kıyasla Alzheimer grubunda istatistiki açıdan anlamlı olarak artan bir hareketsizlik gözlemledik. Bu da Alz

olan sıçanların depresyon benzeri davranış gösterdiğini desteklemektedir. Hipotezimizin temelinde yer alan bu durum aynı zamanda model doğrulanmasını da desteklemektedir. Literatürde de belirtildiği gibi istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde AH modeli oluşturduğumuz sıçanlarımızda depresyon geliştiğini gözlemledik. Alzheimer grubuna Flk uygulamamız sonucunda ise hareketsizliğin anlamlı derecede azaldığını saptadık. Literatürde trisiklik bir antidepresan olan desipramin'in etki etmemesine (104) rağmen bulgularımızda SSRI grubu olan Flk'nın AH'de oluşan hareketsizlik ile ilişkili depresyon benzeri davranışı azalttığını saptadık. Ek olarak Flk uyguladığımız gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüzme davranışının arttığını gözlemledik. Bu bulgumuz serotonerjik nörotransmisyon üzerinden etki eden ilaçların yüzme davranışını artırarak antidepresan etkinlik gösterdiğini desteklemektedir.

5.4.5. Sükroz Tercihi Testi

Sükroz tercihi testi anhedonik davranışın değerlendirildiği bir başka depresyon benzeri davranış testi olarak bilinmektedir. Özellikle depresyon ile ortaya çıkan anhedoni sonrası sükroz tüketiminin azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak bunun zorlu yüzme testinde artmış hareketsizlikle korelasyonu gösterilmiştir (77,103). Yapılan çalışmalarda strese maruz kalmanın depresyonun temel semptomu olan anhedoniye tetiklediği bildirilmiştir (98,103). Ayrıca depresyonun sükroz tercihinde önemli bir azalmaya neden olduğu bununla birlikte Flk uygulamasının antidepresan etkisiyle bu durumun önüne geçtiği ifade edilmiştir (98). Alzheimer modeli oluşturulan farelerde de anhedoninin bir göstergesi olan sükroz tercihinde önemli bir düşüş olduğu rapor edilmiştir (104). Transgenik AH modeli oluşturulan başka bir çalışmada ise hayvanların depresyon benzeri davranış sergilediği belirtilerek azalmış sükroz tercihi rapor edilmiştir (105). Amani ve ark. (106) A β 1-42 enjeksiyonu ile oluşturdukları AH modelinde sıçanlarda depresyonla ilişkili davranışların arttığını ifade etmişlerdir. Ek olarak özellikle Alz grubundaki sıçanların sükroz tercihinde anlamlı derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatüre benzer olarak Alz grubunun diğer tüm gruplara kıyasla sükroz tercihinde istatistiki anlamda bir azalma olduğu tespit edildi. Alz+Flk grubu sıçanlarda Flk'nın sükroz tüketimini anlamlı düzeyde artırarak depresyon ile ilişkili anhedonik davranışı iyileştirdiğini belirledik.

Tüm davranış deneylerimizin sonuçlarını birlikte ele aldığımızda AH modeli oluşturduğumuz sıçanlarda artmış depresyon benzeri davranış geliştiğini görmekteyiz.

Bu bulgularımız Alzheimer hastalarında artan ilgisizlik ve depresyon bulguları ile uyumlu görünmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar Alzheimer hastalarında depresyonla ilişkili NPS'lerin olduğunu ve bu hastaların üçte birinden fazlasının depresyona maruz kaldığını göstermektedir. Literatürün desteklediği çalışmamızın bulgularına ek olarak SSRI grubundan olan Flk'nin antidepresan etkisi ile depresyon benzeri davranışlarda (anhedoni ve hareketsizlik üzerine) iyileştirme yaptığını söyleyebiliriz.

5.5. Alüminyum/D-Galaktoz ile oluşturulan Alzheimer Hastalığı Fizyopatolojisi

Hücre dışı A β plaklarının birikimi ve intranöronal NFY oluşumu AH'nin en belirgin patolojik özellikleri olup bu hastalığın fizyopatolojisinde yer alan önemli bileşenlerdir. Bu oluşumların sonucunda nöronların hasarı ile sinaps sayısında azalmalar ve nöronlarda ölüm gerçekleşmektedir (2). Nörofibriler yumaklar hiperfosforile tau proteinlerinden oluşmaktadır. A β plakları ise APP'nin proteolizi sonucu çözünemeyen ve kümelenmiş A β peptid formudur. Bu farklılaşımın nöron kayıplarına neden olduğu ve AH fizyopatogenezinin açıklanması açısından genel kabul gördüğü bilinmektedir. Ayrıca bu patolojilerin bilişsel işlevlerle yakından ilişkili olan özellikle hipokampusun büyük bir kısmında nörodejenerasyona yol açtığı anlaşılmıştır. Bu süreçle beraber AH ile bilişsel gerilemenin kademeli ilerlemesi ve birçok klinik semptomunda ortaya çıkmaya başladığı bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda da eksojen olarak intraserebral A β enjeksiyonunun ilerleyen serebral amiloidogenezi indüklediği ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir (32,107-109). Alüminyum'un A β birikimi ve nörotoksitesini ciddi bir şekilde artırdığı anlaşılmıştır. Ek olarak Al birikimiyle Amiloid-Al komplekslerinin çok daha fazla toksik etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bundan dolayı AH etiyojisinde Al'nin anahtar rol oynadığı rapor edilmiştir. Sıçanlarda sistemik Al birikiminin sadece AH benzeri davranış bozukluklarını ortaya çıkarmayıp aynı zamanda APP yükselmesine neden olduğu belirtilmiştir. Bu APP artışının ise α -sekretaz aktivitesinde doygunluk sonucu β ve γ -sekretaz aktivitesinin ön plana çıkmasıyla A β birikimine zemin hazırlaması açısından önem arz ettiği belirtilmektedir. Bundan dolayı Al'un APP artışı ile birlikte artan A β 1-42 seviyelerine yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca pek çok çalışma Al'nin tau protein fosforilasyonunu desteklediğini ve NFY oluşumuna neden olduğunu göstermektedir (85). AlCl₃ uygulaması ile Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlarda Al seviyelerindeki artışa ek olarak APP ve A β 1-42 seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği ifade edilmiştir

(110). D-Gal/ AlCl_3 uygulaması ile Alzheimer modeli oluşturulan sıçanların hipokampusunda daha yüksek seviyede $\text{A}\beta$ 1-42 seviyelerini indüklediği ve dolayısıyla da öğrenme bellek bozukluğuna neden olduğu bildirilmektedir (50). D-Gal/ AlCl_3 birlikte uygulanması ile AH oluşturulan sıçanların hipokampuslarında artan $\text{A}\beta$ 1-40 ve $\text{A}\beta$ 1-42 ekspresyonunun histolojik olarak gözlemlendiği ifade edilmiştir. Bu çalışmada ek olarak hipokampusda $\text{A}\beta$ birikimi ile senil plak oluşumlarının ve NFY'lerin çevresindeki nöronların deforme olduğu gösterilmiştir (91). Li ve ark. (111) D-Gal/ AlCl_3 kombinasyonu ile sıçanlarda AH modeli oluşturduklarını bildirmişler. Bu çalışmalarında Alzheimer oluşturulan sıçanlarda benzer olarak $\text{A}\beta$ 1-42 ve fTP seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini ve bu patolojik değişikliklere davranışsal değişimlerin de eşlik ettiğini rapor etmişlerdir. Modelimize benzer D-Gal/ AlCl_3 uygulaması ile AH oluşturulan bir çalışmada Alz grubundaki sıçanlarda bilişsel bozukluk ve depresif benzeri davranışlara ek olarak patolojik belirteçlerin yüksekliği bildirilmiştir. Ek olarak AH oluşturulan sıçanlarda APP, $\text{A}\beta$ 1-42 ve tTP seviyelerinin yüksekliğini rapor etmişlerdir (49). Kronik Flk tedavisinin Alzheimer hastalarının hipokampuslarında nörojenezi ve sinaptogenezi teşvik ederek hafıza gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (62). Transgenik hayvanlarla yapılan bir çalışmada Flk uygulamasının AH'de hafıza ve bilişsel performansı geliştirdiği ifade edilmiştir. Bu duruma ek olarak AH'de beyinde artan APP bölünmesini yavaşlatarak $\text{A}\beta$ seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir (16). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarla da hipokampusta Flk'nın AH patolojisinde yer alan $\text{A}\beta$ seviyelerinin artışını engellediği de rapor edilmiştir (73,93,94). Fluoksetinin Alzheimer hastalarında gelişen depresyon ve anksiyeteye olumlu etkileri bilinmektedir. Bu durum sıçanlarda da benzerdir ancak AH oluşturulan sıçanlarda Flk'nın patogenezi üzerine etkinliği açık değildir (94). Fluoksetinin uzaysal hafıza, öğrenme ve duygusal davranışları iyileştirmesine ek olarak plak oluşumunu engelleyemediği bildirilmiştir. Ancak beyin dokusunda, BOS'da ve kan serum düzeyinde $\text{A}\beta$ miktarını önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (75). Çalışmamızda Alzheimer modeli oluşturduğumuz sıçanların beyin hipokampus dokularında APP ve $\text{A}\beta$ 1-42 seviyelerinin diğer tüm gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artışlarını gözlemledik. Ek olarak tTP seviyeleri açısından gruplar arası anlamlılık bulunmamıştır. Ancak AH patogenezinde asıl yer alan fTP seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla Alz grubunda istatistiki anlamda artışını gözlemledik. Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlara Flk uygulamamızın literatüre benzer olarak Alz grubuna kıyasla APP ve $\text{A}\beta$ 1-42 seviyelerini istatistiki anlamda azalttığını belirledik. Fakat Alz

grubu hayvanlara Flk uygulamamız tTP ve fTP seviyelerini istatistiki anlamda değiştirmedir.

Çalışmamızda AH oluşturduğumuz sıçanlarda ortaya çıkan APP, Aβ1-42 ve fTP gibi patolojik artışların davranışsal bozuklukları desteklediğini görmekteyiz. Ayrıca AH modeli oluşturduğumuz sıçanlara Flk uygulamamızın ise AH patogeneğinde yer alan bu parametreleri (APP, Aβ1-42, fTP) iyileştirdiğini belirledik. Ek olarak AH modeli oluşturduğumuz sıçanlara Flk uygulamamızın Morris su labirenti testinde bellek fonksiyonlarını iyileştirdiğini de gözlemledik. Bundan dolayı AH oluşturduğumuz sıçan modelinde Flk uygulamasının hem davranışsal hem de AH patogeneğine olumlu etkileri olduğu görüşünü desteklemekteyiz. Alzheimer hastalığında bilişsel işlev bozukluğunun altında yatan ana faktör ACh eksikliği olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigma reseptör ligandları ile sıçan prefrontal korteksinde ACh seviyelerinin yükseltilebildiği gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak tüm SSRI'ların sigma reseptörlerine afinite gösterdiğinden Flk'nin AH'da bilişsel performansı geliştirebildiği varsayılmıştır (112). Fluoksetin uygulamasını takiben artan serotonerjik iletim bilişsel performansı olumlu yönde etkilemektedir (15,73). Alzheimer hastalarında bu olumlu etki özellikle hipokampusta amiloid plak oluşumunu azaltmasıyla da gerçekteşebilir.

5.6. Serotonerjik Reseptörler

Serotonerjik sistem duygu-durum ve öğrenme/bellek gibi birçok psikofizyolojik süreçte rol oynayan ve keza AH ile depresyon arasında köprü oluşturan önemli bir nörotransmitter sistemidir. Serotonerjik sistem bozuklukları çeşitli patolojilere yol açarken depresyonlu AH'da bilişsel zayıflamayla ilişkisi bağlamında da oldukça önem arz etmektedir. Transgenik Alzheimer hayvan modeli oluşturulan çalışmada artan amiloid plaklara yakın olarak artmış serotonerjik lif yoğunluğu gözlenmiştir (104). Bu durum AH nöropatolojisinde amiloid birikimi ile serotonerjik nöronal filizlenme arasında yakından bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Alüminyum'un hipokampusta birikmesine ek olarak Al maruziyetinin serotonin, dopamin ve glutamat gibi nörotransmitterleri azalttığı bildirilmektedir (86). Serotonerjik işlev bozukluğu ile oluşan NPS'ler ve AH'de çok sık görülen depresif semptomlar arasında köklü bir ilişki olduğu belirtilmektedir (13). Bu bulgulardan dolayı AH ve depresyon arasında olası bir mekanizmanın serotonin reseptör aktivasyonunun olduğu belirtilmektedir (113). Serotonin reseptörlerinin aktivasyonu APP'nin çözünür amiloid proteini α (sAPP α)

olarak işlenmesini tetiklediği bunun da toksik A β türevlerinde azalmaya neden olabildiği varsayılmaktadır (114). Serotonin kısa ve uzun süreli bellekteki rolü ile AH'de önemli bir rol oynar. Serotonin etkileri, 5-HT reseptörlerini aktive ederek kolinerjik, glutamaterjik, dopaminerjik ve GABAerjik dahil olmak üzere diğer nörotransmisyon sisteminin modülasyonu yoluyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak ortaya çıkar. Alzheimer hastalarında özellikle hipokampus 5-HT reseptörlerinin ekspresyonunda azalma olduğunu ortaya koymuştur (62). Spesifik 5-HT reseptörlerine etki eden ilaçlar da AH'de bilişsel işlevi arttırmak için terapötik ajanlar olarak önerilmiştir (62). Ayrıca nöronal atrofi ve sinaptik plastisite disfonksiyonunun depresyon fizyopatolojisine katkıda bulunduğu da düşünülmektedir (67). Nöronal plastisite için adezyon moleküllerinin çok önemli olduğu belirtilmektedir. Serotonin ise adezyon moleküllerine bağlı olarak bulunmaktadır. Bundan dolayı SSRI'ların nöronal plastisitede etkinliği olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla serotoninin, nöroplastisite yetenekleri olan önemli bir nöromodülatör olup nöronal ağları şekillendirdiği için bu noktada önemli bir nörotransmitter olduğu düşünülmektedir (67). Ek olarak SSRI'ların depresyonda ortaya çıkan davranışsal semptomların kontrolü için oldukça faydalı olduğu bilinmektedir (14). Serotonerjik sistemin bilişsel işlev, bellek ve depresyon ile yakın ilişkisinden dolayı terapötik ilaç hedefi yaklaşımı ortaya çıkmaktadır. Bunun için spesifik 5-HT reseptörlerinin etkinlikleri önem arz etmektedir. Bilişsel gerileme ile karakterize AH ve depresyon ile ilgili olan serotonin reseptörlerinin önemi bariz olarak görülmektedir. Ayrıca pek çok reseptör agonisti ve antagonistinin etkileri bilinse de reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Dolayısıyla her iki patolojide serotonin reseptör modülasyonunun öneminden dolayı ilgili reseptör seviyelerini inceledik.

5.6.1. Serotonin 1A Reseptörü

Hipokampus'da 5-HT_{1A} reseptörlerinin yüksek konsantrasyonda bulunduğu belirtilmiştir. Kolinerjik ve glutamaterjik nöronların negatif bir modülatörü olarak bilişsel süreci, öğrenmeyi ve hafızayı etkileyebildiği öne sürülmüştür. Ayrıca 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonunun, serotonerjik olmayan nöronların hiperpolarizasyonunu indüklediği bildirilmiştir (115). Hipokampus, postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığıyla korku, anksiyete ve öğrenmeyi düzenleyen beyin sapı serotonerjik nöronlarının önemli bir limbik sistem hedefidir. Aynı zamanda depresyon ve kronik stres gibi duygu durum bozukluklarının hipokampustaki postsinaptik 5-HT_{1A}

reseptörlerini spesifik olarak aşağı regüle ettiği bilinmektedir (116). 5-HT_{1A} reseptör antagonistlerinin, kolinerjik ve glutamaterjik eksikliklerden kaynaklanan hafıza bozukluklarını tersine çevirdiği bildirilmiştir. Bunu da hipokampusta ACh salınımını artırarak yaptığı düşünülmüştür (14,62). Çeşitli çalışmalar ile piramidal (glutamaterjik) (116), GABAerjik ve kolinerjik nöronlar üzerinde 5-HT_{1A} reseptör ortak lokalizasyonu gösterilmiştir (12,62). Özellikle hipokampusun CA1 alanındaki glutamaterjik piramidal nöronların kaybı ile aynı bölgedeki 5-HT_{1A} reseptör yoğunluklarındaki azalma arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (12). Hatta hipokampus 5-HT_{1A} reseptör yoğunluklarının piramidal nöron kaybı indeksi olarak kullanılması önerilmiştir (117,118). Pozitron emisyon tomografisi görüntüleme tekniği ile hem majör depresyon hastalarının hem de canlı Alzheimer hastalarının hipokampuslarında 5-HT_{1A} reseptör yoğunluklarının önemli ölçüde azaldığı (hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda ortalama % 24 ve AH'de % 49 azalma) bildirilmiştir (12,116). Hipokampusta 5-HT_{1A} reseptör azalması ile klinik semptomların kötüleşmesi (Mini Mental Durum Sınavı puanları) arasında da güçlü bir korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir (12). Depresyonlu Alzheimer hastalarının post mortem çalışmalarında da benzer olarak 5-HT_{1A} reseptörlerinin azaldığı gösterilmiştir (13). Literatür referansı az bulunsada AH'nin özellikle ileri aşamalarında 5-HT_{1A} reseptör yoğunluklarının azaldığı gösterilmiştir (64,117). 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyonu, rafe nükleus nöronlarının ateşleme oranını düşürür ve negatif bir geri besleme mekanizması yoluyla sınırlı 5-HT salınımı ile sonuçlanır (71). Serotonin 1A reseptörünün genetik olarak silinmesi (knock-out) ile yapılan bir çalışmada hipokampal bağımlı öğrenme ve bellek bozulurken hipokampal olmayan öğrenme ve bellek fonksiyonlarının etkilenmediği bildirilmiştir (116). Bu reseptörler hem pre- hem de postsinaptik olarak eksprese edilmektedir. Presinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri, rafe serotonerjik nöronlarının dendritleri ve hücre gövdesi üzerinde bulunmaktadır. Bu sayede presinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri 5-HT sisteminin geri bildirim mekanizması oluşturmaktadır (119). Sarneyai ve ark.'nın yaptığı çalışmada 5-HT_{1A} reseptörlerinin yokluğu hipokampus gibi postsinaptik bölgelerde 5-HT salınımını değiştirerek hipokampal öğrenmeye engel olduğu gösterilmiştir (116). Bu sonuçlar aynı zamanda hipokampustaki 5-HT_{1A} reseptörlerinin büyük olasılıkla serotonerjik aferentlere postsinaptik olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca dorsal rafe çekirdeğindeki 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin uyarılmasının kolinerjik antagonist (antimuskarinik) skopolaminin neden olduğu hafıza bozukluğunu tersine çevirdiği bilinmektedir. Ek olarak 5-HT_{1A} reseptör agonistinin (8-OH-DAPT) ise bilişsel bozulmaya yol açtığı

bildirilmektedir (62). Bu sonuçlar 5-HT_{1A} reseptörlerinin bölgeye özgü bir rolü olduğunu da düşündürmektedir. Özellikle agonistinin 5-HT_{1A} heteroreseptör üzerinden aktivasyonu ile presinaptik otoreseptörlerin bu durumda rol oynamadığını göstermektedir. Normal koşullar altında postsinaptik 5-HT_{1A} uyarımı, hipokampusa gelen kolinerjik sinir projeksiyonlarını inhibe etmektedir. Öte yandan, dorsal rafe'de bulunan pre-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri de serotonerjik iletim üzerinde bir etki yapabilmektedir. Bundan dolayı Presinaptik reseptörlerin hem glutamaterjik sinyali hem de adrenerjik sinyali modüle edebildiği bildirilmiştir (14). Özetle 5-HT_{1A} reseptörlerinin hem pre- (otoreseptörleri) hem de postsinaptik olarak antagonize edilmesi sonucu kolinerjik iletimin arttığı bildirilmiştir (120).

Kronik SSRI tedavisi ile presinaptik membran üzerinde bulunan otoreseptörler inaktive olurlar. Serotonin salınımını sınırlayan bu rafe 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin duyarsızlaşması negatif geri bildirim mekanizması olarak bilinmektedir. Haftalar sürebilen bu süreç nihayetinde serotonerjik nöronların ateşleme oranlarındaki değişiklikler ile davranışsal semptomların iyileştiğini göstermektedir (71). Fluoksetinin 5-HT otoreseptörünü aşağı regüle ettiği ve triptofanı 5-HT'ye dönüştürmekten sorumlu enzim olan triptofan hidroksilazı yukarı regüle ettiği bilinmektedir (76). Majör depresyonlu hastalarda 5-HT_{1A} reseptör azalmasının, SSRI grubu bir antidepresan olan fluoksetin ile tersine çevrilemediği bildirilmiştir (121). Transgenik AH modeli oluşturulmuş farelerde Flk'nın 5-HT_{1A} reseptör üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (93). Serotonerjik ilaçlar yaşlılarda yüksek antidepresan etkiye sahipken, AH'de daha az etkili görünmektedirler, bu da AH'ye bağlı serotonerjik değişikliklerin serotonerjik ajanlara yanıtı etkilediğini düşündürmektedir (122).

Çalışmamızın sonuçları literatüre benzer olarak kontrol grubuna kıyasla AH modeli oluşturduğumuz sıçanlarda 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını göstermektedir. Ayrıca yine literatürde belirtildiği üzere Alzheimer olan hayvanlara Flk uygulamasının ise Alz grubu ile benzer reseptör yoğunluğuna sahip olduğunu göstererek istatistiki bir farklılık oluşturmamıştır. Ek olarak sadece Flk uygulanan grupta da kontrol grubu dışındaki diğer gruplar ile istatistiki bir farklılık oluşmadığı görülmüştür.

Genel olarak 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu, hafıza oluşumu ve konsolidasyonuna müdahale ederek bilişsel işlevi olumsuz etkilerken, 5-HT_{1A} reseptörlerinin blokajı, ACh

ve glutamat nörotransmitter salınımını artırarak bilişsel işlevi geliştirir. Hem pre- hem postsinaptik etki mekanizması bulunan 5-HT_{1A} reseptörünün burada olası etkisinin serotonin seviyesi üstünden değil dolaylı olarak diğer nörotransmitterler üzerinden olabileceği düşünülebilir. Ayrıca AH'de hipokampusta NFY'ler ve Aβ patolojisi ile birlikte ortaya çıkan 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğundaki azalma bu reseptörün nöronal kayıp analizinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca PET ile canlı beyinde 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğu ölçümü yapılabilmektedir. Ek olarak MRI görüntüleme tekniği ile hipokampusta hacimsel azalma da tespit edilebilmektedir. Bundan dolayı AH'nin erken evrelerinde hipokampusta hacimsel bir azalma ile beraber 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunun azalması AH için erken teşhis açısından dikkate alınabilir bir durumdur.

5.6.2. Serotonin 1B Reseptörü

Serotonerjik nöronların presinaptik terminalinde yer alan bir diğer reseptör 5-HT_{1B} reseptörüdür. Esas olarak serotonin salınımını modifiye eden reseptörün 5-HT_{1A} reseptörü gibi presinaptik terminalde serotonin modülasyonunda rol alırken serotonerjik olmayan terminallerde de diğer nörotransmitterlerin salınımında modülatör olarak görev aldığı bilinmektedir (117). Ancak ilginç olarak beyinde lezyon oluşturulmuş deneysel çalışmalarda 5-HT_{1B} heteroreseptör sayısının otoresseptörlerden çok daha fazla olduğu belirtilerek 5-HT_{1B} reseptör seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir (117). 5-HT_{1B} reseptörünün 5-HT_{1A} reseptörü ile birlikte, negatif oto-regülasyon mekanizması ile serotonin regülasyonunu düzenlediği belirtilmektedir. Ek olarak 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin bu mekanizma yoluyla SSRI gibi antidepresan ilaçlar tarafından üretilen hücre dışı 5-HT'nin artışına karşı çıktığı bilinmektedir. Hatta SSRI'ların hızlı moleküler ancak geç klinik etkileri arasındaki tutarsızlık da, SSRI'ların hem 5-HT_{1A} hem de 5-HT_{1B} reseptörünü duyarsızlaştırması için gereken süreye ve sonraki postsinaptik sinyal değişikliklerine bağlanmaktadır (65). Post mortem AH çalışmalarında 5-HT_{1B} reseptör ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada 5-HT_{1B} reseptörlerinin serotonerjik nöron akson terminallerinde inhibe edici oto reseptörler olarak ve serotonerjik olmayan nöronlarda inhibe edici heteroreseptörler olarak işlev gördükleri belirtilmektedir (66). Heteroreseptörler olarak temel işlevlerinden biri, asetilkolin salınımının engellenmesidir. Bundan dolayı 5-HT_{1B} reseptörlerindeki azalmaların, bozulmuş bir kolinerjik sistemde kortikal ACh seviyelerini yükseltebildiği rapor edilmiştir (66). Wolff ve ark. 5-HT_{1B} reseptör knock-out fareler üzerinde yaptığı

çalışmalarında bu reseptör agonistlerinin, öğrenmeyi ve hafızayı bozduğunu ve bu reseptörden yoksun farelerde öğrenmenin kolaylaştırdığı bildirilmiştir (123). Antagonistlerinin ise hafıza bozukluklarının tedavisinde potansiyel kullanıma sahip olduğu öne sürülmüştür (66). 5-HT_{1B} reseptörlerinin asetilkolin salınmasındaki rolü göz önüne alındığında, bilişteki etkilerinin kolinerjik sistemin modülasyonu aracılığıyla gerçekleşebileceği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla AH'da 5-HT_{1B} reseptör yoğunluğunun bilişsel gerileme ile pozitif bir korelasyonu olduğu düşünülmektedir. Ancak AH'nin ileri evrelerinde bu reseptörlerin korunduğu varsayımı da başka bir ihtimal olarak bildirilmektedir (66). Hücre membranı yüzeyindeki 5-HT_{1B} reseptör ekspresyonunun depresyon ile bağlantılı olan p11 proteini tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Dolayısıyla kronik antidepresan tedavisi ile ekspresyon seviyelerinin değiştirilebildiği rapor edilmiştir (65). Alzheimer hastalarında özellikle Aβ plaklarının yakınında artan serotonin girişi olduğu bilinmektedir. Bu artışın 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin aracılık ettiği kalsiyum akımlarının ve membran hiperpolarizasyonunun inhibisyonu ile NMDA'nın neden olduğu nörotoksositeye karşı koyduğu düşünülmektedir (124). 5-HT_{1B} reseptörleri ile ilgili oldukça kısıtlı literatür bulunmaktadır. Genetik AH'ye neden olan APP geni ile transfekte edilmiş nöroblastoma hücrelerinde 5-HT_{1B} reseptörlerinin aşırı APP ekspresyon artışından etkilendiği bildirilmiştir (65). Çok sayıda çalışma depresyonda 5-HT_{1B} reseptörü dahil birkaç 5-HT reseptör alt tipinin işlevsiz olabileceğini düşündürmüştür. 5-HT_{1B} reseptör yokluğunda veya blokajında SSRI uygulanması ile hücre dışı 5-HT seviyelerinin artışı ve antidepresan etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Ancak tek başına veya antidepresanlarla birlikte uygulanan 5-HT_{1B} reseptör agonistlerinin de depresyon modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (125).

Bu reseptör için kısıtlı literatür çalışmaları olmakla beraber hastalık sürecinde reseptör yoğunlukları ile ilgili tutarsızlıklar da görülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarında kontrol grubuna kıyasla Alz grubunda 5-HT_{1B} reseptör seviyelerindeki azalma istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır. Ek olarak Alz+Flk grubunda da istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Özellikle Flk gibi SSRI grubu antidepresanların 5-HT_{1B} otoreseptör duyarsızlaştırması zaman alabilmektedir. Bundan dolayı çalışmamızda 4 hafta boyunca kullandığımız Flk uygulamasının bu reseptör üzerindeki etkisi için daha uzun süre kullanımının önem arz edebileceğini düşünmekteyiz.

5.6.3. Serotonin 2A Reseptörü

5-HT_{2A} reseptör aktivasyonunun öğrenmeyi ve belleği geliştirirken, bu reseptör antagonistlerinin öğrenme üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir (13,115,126). Ayrıca kortikal 5-HT_{2A} reseptörlerinin aktivasyonu ile voltaj kapılı K⁺ kanallarının inhibe olduğu bildirilmektedir. Bu sayede presinaptik terminallerden glutamat ve GABA salınımını artırıcı etkisi olduğu ifade edilmiştir (62). 5-HT_{2A} reseptörlerinin bilişsel uyarıcı etkisinin de ACh ve glutamat dahil olmak üzere diğer nörotransmitterlerin artan salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (62). 5-HT_{2A} reseptörleri esas olarak büyük kortikal piramidal nöronların apikal dendritlerinde eksprese edilmektedir. Ancak aynı zamanda daha küçük GABAerjik internöronlar, dopaminerjik nöronlar ve glutamaterjik nöronların presinaptik membranlarında da 5-HT_{2A} reseptörü eksprese edilmektedir (13). Hipokampusta 5-HT_{2A} reseptörlerinin NMDA ve GABA reseptörleri ile birlikte lokalize olduğu bildirilmiştir (62,124). Bir başka çalışma da benzer olarak majör bilişsel bozukluk ile hipokampusta hem 5-HT_{1A} hem de 5-HT_{2A} reseptör seviyelerinin düşüşünü göstermiştir (64). Bu araştırmaların aksine Wang ve ark. (127) presinaptik 5-HT_{2A} reseptörlerinin artan glutamat salınımı ile depresyonu tetiklediğini rapor etmişlerdir. Ancak Wang ve arkadaşları presinaptik sinir terminallerinde çalıştığı için sonuç çelişkili görünmektedir. Çünkü kortikal ve hipokampal 5-HT_{2A} reseptörlerinin büyük çoğunluğunun postsinaptik olduğu bilinmektedir (62). Postmortem AH çalışmaları da Alzheimer hastalarında 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptör düşüklüğünü göstermiştir (13,64). Ayrıca antipsikotik ilaçların 5-HT_{2A} reseptörlerine afinite sergilediği bildirilmiştir (127). Afshar ve ark. (115) STZ indüklü sıçan AH modelinde 5-HT_{1A} reseptör antagonisti (NAD-299) ve 5-HT_{2A} reseptör agonistinin (TCB-2) kombine uygulanmasının oksidatif stresi ve hipokampal nöron kaybını azaltarak AH'nin ilerlemesini önleyebileceğini rapor etmişlerdir (115). Bu reseptörlerin beyinde yaygın yerleşiminden dolayı Alzheimer hastalarında 5-HT_{2A} reseptör kaybının sadece sinaps kaybına değil aynı zamanda nöronal disfonksiyona da yol açtığı düşünülmektedir (13,115). Bundan dolayı bu reseptör disfonksiyonunun sadece nöropsikiyatrik rahatsızlıklara değil, aynı zamanda bilişsel disfonksiyona da yol açabildiği ifade edilmiştir. (13). Ayrıca yapılan çalışmalarda genellikle 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin birlikte uyarıldığı (9,115) ve 5-HT_{2A} reseptör agonistlerinin AH tedavisinde terapötik yararları olduğu gösterilmiştir (115). Jaggar ve ark. (128) akut Flk

uygulamasının anksiyete benzeri davranışa neden olduğunu ancak 5-HT_{2A} reseptör seviyesinin değişmediğini rapor etmişlerdir.

Bizim bulgularımızda kontrol grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğunda istatistiki bir azalma olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer olarak Alz grubundaki sıçanların hem 5-HT_{1A} hem de 5-HT_{2A} seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Özellikle Alzheimer hastalarında Aβ plaklar ve NFY'nin nöronal disfonksiyona yol açtığı düşünüldüğünde 5-HT_{2A} reseptörlerinin AH patolojisinde olası rolü akla gelebilmektedir. Alzheimer grubuna kıyasla Flk uygulanan Alz grubu sıçanlarda ise 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğunda artış görülmemiştir. Ancak burada Flk tedavi süresinin reseptör yoğunluğunu etkileyebileceğini göz önünde bulundurmalıyız. Bundan dolayı da AH olan sıçanlara daha uzun Flk uygulaması ile 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğunun değişebileceğini düşünmekteyiz.

5.6.4. Serotonin 4 Reseptörü

Diğer reseptörler gibi 5-HT₄ reseptörlerinin de ACh nörotransmisyonunu modifiye ettiği bilinmektedir (14,62,70). Ancak buna ek olarak AH patolojisinde önemli olan amiloidojenik olmayan çözünebilir Aβ öncü proteinin (sAPP) düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (14). Bundan dolayı 5-HT₄ reseptör agonistlerinin APP yolu üzerinde sahip olduğu faydalı etkiler nedeniyle AH tedavisinde bir ilaç hedefi olduğu ileri sürülmüştür (129,130). Ayrıca bilişsel işlevi iyileştirme ve bellek oluşumuna katkısından dolayı AH'de 5-HT₄ reseptörlerinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (131,132). Yapılan çalışmalarda 5-HT₄ reseptör uyarılması sonucu dikkat, öğrenme, hafıza ve LTP'yi geliştirdiği bildirilmiştir (62). Yine 5-HT₄ reseptör agonistlerinin muskarinik reseptör blokajı ile ilişkili bilişsel ve hafıza bozukluklarını düzeltebildiği rapor edilmiştir (133). Ayrıca Aβ aracılı hipokampal hasarda 5-HT₄ reseptör agonistlerinin faydalı olduğu bildirilmiştir (134). Başka bir çalışmada Alzheimer hastalarının 5-HT₄ reseptör yoğunluğunun azaldığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada ek olarak 5-HT₄ reseptör knock-out farelerde ACh nörotransmisyonundaki telafi edici artışın görülmediği ve bellek performansında farklılık gözlenmediği rapor edilmiştir (135). 5-HT₄ reseptörünün farmakolojik bloklanması sonucu anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar oluştuğu bildirilmiştir (71). 5-HT₄ reseptör agonistinin (RS67333), kemirgenlerde sadece üç günlük uygulamadan sonra hızlı antidepresan etkiler ürettiği rapor edilmiştir (136). 5-HT₄ reseptör agonistinin (RS67333), Flk ile

karşılaştırıldığı bir çalışmada, RS67333'ün yalnızca 7 gün sonra çeşitli davranış testlerinde anksiyolitik benzeri etkileri indüklediği bulunmuştur. 5-HT4 agonistlerinin şu anda kullanılan antidepresanlardan daha hızlı etkiler sağladığı rapor edilmiştir (137). Ancak 5-HT4 reseptör antagonistlerinin Flk ile kombine uygulamaları sonucu SSRI'ların davranışsal etkilerini bloke etmediği gözlenmiştir. Bundan dolayı 5-HT4 reseptörünün muhtemel farklı bir mekanizma üzerinden antidepresan benzeri etkiye aracılık ettiği düşünülmektedir (138). Ayrıca 5-HT4 reseptör eksikliği olan farelerde kronik SSRI tedavisine oldukça zayıf bir nörojenik yanıt olduğu rapor edilmiştir (139).

Çalışmamızın bulguları da literatüre uyumlu olarak AH ve depresyon ile azalan bir 5-HT4 reseptör yoğunluğunu göstermektedir. Alzheimer grubuna kıyasla Flk uygulanan Alz grubu sıçanlarda ise Flk'nın 5-HT4 reseptör yoğunluğunda artış göstermediği belirlenmiştir. Ancak 5-HT4 reseptörün amiloid patolojisindeki görevi düşünüldüğünde Alz grubuna Flk uygulamasının APP seviyesini anlamlı bir şekilde düşürdüğü görülmektedir. Fluoksetinin bu etkisini 5-HT4 reseptör üzerinden yapmış olma ihtimali bulunmaktadır. 5-HT4 reseptörlerinin manipülasyonu, yalnızca bilişsel eksiklikleri düzeltmek için değil, aynı zamanda AH ile ilişkili APP üzerinden A β yükünü azaltmak için de yararlı olabilir. Ayrıca 5-HT4 reseptörünün depresyon ile ilişkili bazı davranışsal değişimlerle ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Hem amiloidojenik olmayan sAPP üretimi hem de AH tedavisinde bellek oluşumundaki rolü nedeniyle 5-HT4 reseptör agonistlerinin AH tedavisinde kullanılabilir olduğuna işaret etmektedir.

5.6.5. Serotonin 6 Reseptörü

İşlevleri tam olarak açıklanamamış olan 5-HT6 reseptörlerinin de kolinerjik aracılı davranışların, anksiyete ve bellek performanslarının potansiyel düzenlemesinde rol aldığı bilinmektedir. Hipokampusta, 5-HT6 reseptör seviyelerinin CA1-3 ve dentat girusta en yüksek olduğu bulunmuştur (14). Ayrıca 5-HT6 reseptör antagonistlerinin glutamaterjik, kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu arttırdığı da gösterilmiştir. Ek olarak antipsikotik ilaçların da bu reseptöre yüksek afinitesi olduğu belirtilmiştir (66). 5-HT6 reseptör antagonistlerinin ACh ve glutamat salınımını artırdığı bilinmektedir (62). 5-HT6 reseptörlerinin çoğunlukla postsinaptik olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda 5-HT6 reseptör antagonistlerinin kognisyon ve hafıza üzerinde faydalı etkilere sahip olabileceğini gösteren birkaç çalışma nedeniyle AH

tedavisinde dikkat çekmiştir (140,141). 5-HT6 reseptörlerinin kolinerjik nöronlar yerine GABAerjik nöronlarla birlikte lokalize olduğu bildirilmiştir (142). Bundan dolayı 5-HT6 reseptör aktivasyonunun artmış GABAerjik nörotransmisyonu yol açtığı düşünülmektedir. 5-HT6 reseptörüne özgü antagonistin (Ro 04-6790) sıçanlarda skopolamin ile indüklenen bellek bozukluğuna karşı iyileştirici etkisine rağmen dopamin D2 reseptör antagonisti ile oluşturulan bellek bozukluğunu önleyemediği bildirilmiştir (143). Bu da 5-HT6 reseptörlerinin kolinerjik bir bağlantıya sahip olduğunu ve AH'de oluşan bilişsel bozukluklarda uygun mekanizma olabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarla da 5-HT6 reseptör antagonistlerinin, asetilkolin seviyelerinde bir artışa ve bilişsel iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (144). Ek olarak 5-HT6 reseptörlerinin postsinaptik yerleşim gösterdikleri için otoreseptör olmadıkları genel kabul görmektedir (145). Ayrıca sıçan hipokampusunda 5-HT6 reseptörlerinin aktivasyonunun LTP'yi zayıflatabildiği rapor edilmiştir (146). Bu bilgiler ışığında 5-HT6 reseptör inhibisyonunun bellek edinimi, saklanması ve uzaysal öğrenmeyi geliştirdiği düşünülmektedir. Öte yandan sıçan 5-HT6 reseptörlerinin aşırı eksprese olması ile prosedürel hafızada amneziye neden olduğu ve bu durumun spesifik 5-HT6 reseptör antagonisti SB-258585'in uygulanmasıyla tersine çevrildiği bildirilmiştir (147). Ek olarak Morris su labirenti testi öğrenme deneylerinde 5-HT6 reseptör seviyelerinin azalması ile sıçanlarda hafıza tutma üzerinde bir etkiye sahip olduğu bildirilmiş ancak farklılıklar gösterebileceği ifade edilmiştir (148). Benzer olarak başka bir çalışmada da AH oluşturulan sıçanlarda hipokampal 5-HT6 reseptör seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (105). Hem agonist hem de antagonist uygulamasının ardından uzaysal öğrenmenin artmış bulunması, mekanizmanın anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Ancak bu reseptörün bellek işlemlerinde güçlü bir rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca depresyon patogenezinde de benzer şekilde hem 5-HT6 reseptör agonistlerinin (149) hem de 5-HT6 reseptör antagonistlerinin (150) antidepresan ve anksiyolitik benzeri etkiler ürettiği bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları kontrol grubuna kıyasla diğer üç grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede 5-HT6 reseptör seviyesinin azaldığını göstermektedir. Literatürde farklılıklar olmasına rağmen bulgularımız Alzheimer nörodejenerasyonu ile 5-HT6 reseptör seviyesinin azaldığını destekleyen kısımda yer almaktadır. Fluoksetin uygulamalarının da muhtemel diğer serotonin alt tipi reseptörlerine etki ederek (özellikle otoreseptörlere) ortamda serotonin artışını sağladığını ve 5-HT6 reseptör

seviyesini azalttığını düşünmekteyiz. Depresyon üzerine etkinliği düşünüldüğünde Flk uygulanan gruplarda zorlu yüzme testinde antidepresan davranış ile 5-HT₆ reseptör seviyesinin azalmasının ortaya çıktığı görülmektedir. 5-HT₆ reseptör etkinliğindeki farklılıkların sebebi; agonistleri ve antagonistleri ile ilişkili çeşitli nörokimyasal etkilere mi yoksa farklı beyin bölgelerinde farklı etkilere aracılık ettiğinden mi şu anda belirsizdir.

5.7. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Nörotrofinler, nöronal homeostazın sürdürülmesi ve sinaptik plastisitenin modülasyonu için gereklidir (151). Hem depresyon hem de AH'de BDNF düzeylerindeki değişiklikler oldukça dikkat çekmektedir. Depresyon oluşturulmuş hayvan modellerinde (152) ve depresif hastalarda (153) BDNF'de önemli düşüşler, tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda stres, hipokampusta BDNF aracılı sinyali azaltırken, antidepresanlarla kronik tedavi, BDNF aracılı sinyali artırdığı bildirilmiştir (154). Alzheimer hastalarının beyinde BDNF seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmadan dolayı AH'de BDNF eksikliği sinaptik işlev bozukluğu, nörodejenerasyon ve bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilmiştir (155). İntraserebral olarak ventriküllere veya hipokampusa BDNF uygulanmasının nörojenezi indüklediği bildirilmiştir. Bu uygulamanın farklı depresyon modellerinde antidepresan benzeri etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (156). Serotonin nörotrofinlerle bağlantısı ise çoğunlukla BDNF ile ilişkisi incelenerek açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada 5-HT'nin raphe nöronal kültürlerde BDNF mRNA düzeyini artırdığı belirtilmiştir. Bu durum BDNF'nin serotonerjik nöronların işlevi üzerinde bir etkisi olduğunu göstermektedir (67). Hem depresyon hem de AH'de BDNF gibi bazı nörotrofinlerin sinyalleşmesinde spesifik bir bozulma olduğu ifade edilmiştir (55). Depresyonlu hastaların post mortem çalışmaları da azalmış BDNF seviyelerinin varlığını göstermiştir (154). Fluoksetinin A β seviyelerinin artışı engellemenin yanı sıra BDNF seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (16,73). Bu durum Flk'nın beyinde nörojenezi uyarabileceği ve dolayısıyla sinaptik plastisiteyi iyileştirebileceği şeklinde yorumlanabilmektedir. Başka çalışmalarda da Flk gibi klasik antidepresanların prefrontal korteks ve hipokampusta BDNF ekspresyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (7,154)

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kontrol ve Flk grubuna kıyasla AH modeli oluşturulan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede BDNF seviyesi azalmıştır. Bu

durum hem AH hem de beraberinde gelişen depresyon ile uyumlu olarak nörotrofik ekspresyonu azaltmıştır. Fluoksetin uygulanması da literatürde belirtildiği üzere çalışmamızda anlamlı derecede BDNF seviyesini artırmıştır. AH modeli oluşturulan sıçanlara Flk uygulanması da BDNF seviyelerini artırmış ancak istatistiki anlamlılığa ulaşamamıştır. Serotonerjik bozukluk depresyon fizyopatolojisinde çok önemli bir mekanizmadır. Serotoninin ise BDNF üzerinde olumlu bir etkisi bulunduğu görülmektedir. Bu iki olayı birleştirdiğimizde depresyonlu hastalarda özellikle hipokampusta serotonerjik reseptör seviyelerindeki değişiklikler ile depresyondaki bozulmuş nöroplastisiteyi açıklayabiliriz. Ek olarak SSRI'ların 5-HT artışı ile nörogenezi ve sinaptik plastisiteyi arttırdığı anlaşılmaktadır. Dolayısıyla tüm bunlardan yola çıkarak hem serotonerjik sistemin hem de BDNF'nin AH ve depresyonda ortak noktalar olduğu görülmektedir.

5.8. Hipotalamik-Hipofizyal-Adrenal Eksen

Stresli uyaranlar, hipotalamusu aktive ederek kortikotropin salgılatıcı faktörü (CRF) serbest bırakır. Bu da daha sonra ön hipofiz bezinden ACTH'nin dolaşıma salınmasını destekler. Son olarak ACTH, adrenal korteksten glukokortikoid (GK) salınımını uyarır. Glukokortikoidler, kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen glukokortikoid reseptörlerine düşük afiniteli ve mineralokortikoid reseptörlerine yüksek afiniteli bağlanan bir steroid hormondur. Normal hücrel metabolik aktiviteyi düzenlemesinin yanı sıra hipokampusta HPA eksenini üzerinde negatif bir geri bildirim uygulaması ile öğrenme ve bellek gibi birçok MSS fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Hipotalamik-hipofizyal adrenal ekseninin hiperaktivasyonu gibi depresyon patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmaların ve kaskadların aynı zamanda AH'nin patogenezinde rol oynadığı da gösterilmiştir (55). Her iki hastalıkta da HPA ekseninin aktivitesi üzerinde glukokortikoidlerin bozulmuş bir negatif geri bildirimi ile kortizol seviyesinin yükselmesiyle sonuçlanan bir durum söz konusudur (157). Alzheimer hastalığının erken döneminde HPA ekseninin disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir (158). Oluşan yüksek kortizol seviyelerinin de Alzheimer hastalarında daha hızlı bilişsel gerileme ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (159). Ayrıca artan glukokortikoidlerin, hem depresyon hem de AH fizyopatolojisinde merkezi bir role sahip olduğu gösterilmiştir (152). Yüksek glukokortikoid seviyeleri hipokampusta nörogenezi azaltarak hipokampal nöron ölümüne neden olabilmektedir (55). Aynı zamanda artan glukokortikoid seviyeleri nöronların hassaslığını artırarak Aβ

oluşumlarına karşı savunmasız bırakabilir. Alzheimer hastalığı modeli oluşturulan hayvanlarda stres seviyesini artırmak için glukokortikoid uygulamasının APP ve A β oluşumlarını artırdığı bildirilmiştir. Bu durumun ayrıca NFY oluşumunu da teşvik ettiği bildirilmiştir (160). Kronik stres depresyon için önemli bir risk faktörüdür. Alzheimer hastalığı hayvan modellerinde ise A β birikimi, tau hiperfosforilasyonu ve bilişsel gerilemeyi şiddetlendirdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (161,162). Hayvanlarda A β uygulaması ile HPA ekseninde bir düzensizlik ve depresyon benzeri davranışların ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (163). Bu çalışmadan dolayı da AH'deki HPA disfonksiyonunun hastalığın ilerlemesinin bir sonucu olabileceğini düşündürebilmektedir. Bununla birlikte bazı klinik çalışmalar, plazma kortizol konsantrasyonunun, depresyonlu Alzheimer hastalarını tanımlamak için güvenilir bir biyobelirteç olmayabileceğini de ileri sürmüştür (164). Stres nöroendokrin sistemi aktive ederek insanlarda kortizol, sıçan gibi kemirgenlerde ise kortikosteron dahil olmak üzere glukokortikoid hormonların adrenal korteksten salınmasını tetikler (165). Başka bir çalışmada intraserebroventriküler A β 1-42 enjeksiyonu ile oluşturulan AH modelinde, sıçanlarda depresif benzeri davranış görüldüğü ancak anksiyojenik benzeri davranışların görülmediği belirtilmiştir. Aynı deneysel modelde, kortikosteron seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (166). Hipokampus, HPA ekseninin glukokortikoid negatif geri bildirim düzenlemesi için çok önemli bir bölgedir (167). Artmış glukokortikoid ve stres düzeyinin AH gelişimine veya şiddetlenmesine neden olabildiği belirtilmiştir. Ayrıca farklı stres çalışmalarında gösterilen bilişsel eksikliklerin artan glukokortikoid seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (103).

Çalışmamızın sonuçlarında Morgese ve ark.'nın (166) sonuçlarına benzer olarak zorlu yüzme testinde artmış depresyon benzeri hareket saptanmışken anksiyete benzeri davranış görülmedi. Bu davranış çalışmalarına uyumlu olarak HPA eksen parametreleri olan ACTH, KORT ve GK seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığı belirlendi. Çok sayıda beyin bölgesinin duygudurum düzenlemesine ve duygusal davranışlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı depresyonun seyri boyunca birkaç beyin bölgesinde farklı değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (7). Depresyon fizyopatolojisinde ise özellikle dorsolateral prefrontal korteks, hipokampus, ön singulat korteks, insula ve superior temporal girus gibi bazı önemli beyin bölgelerinin yer aldığı düşünülmektedir (7). Bu çalışmada hem AH hem de depresyon ile ilişkisinden dolayı özellikle beyin bölgesi olarak hipokampus homojenatlarından analizler gerçekleştirildi.

Bundan dolayı hipokampusta HPA eksen parametreleri olan ACTH, KORT ve GK'nin istatistiksel bir anlam göstermemiş olması diğer beyin bölgeleri için aynı anlama geleceği şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu her iki nöropsikiyatrik rahatsızlık ile ilgili ortak olan diğer beyin bölgelerinde depresyon şiddeti ile ilişkili olarak HPA eksen parametrelerinde farklılık oluşturabilme ihtimali bulunduğunu düşündürmektedir.

5.9. Sonuç

Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla bireysel ve toplumsal yaşantıda doğrudan ya da dolaylı olarak toplumun her bireyini etkileyen iki yaygın nöropsikiyatrik patolojinin birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koymaya çalıştık. Dört hafta boyunca uyguladığımız Alüminyum klorür/D-galaktoz ile oluşturduğumuz deneysel Alzheimer hastalığı modelinde öğrenme/bellek fonksiyonlarının bozulduğunu ve depresyon benzeri davranış geliştiğini gözlemledik. Hem Alzheimer hastalığı hem de depresyonun ortak fizyopatolojik noktaları olan parametreleri inceledikten sonra analizlerimizi tamamladık. Gerek model doğrulanması gerekse öğrenme/bellek ve depresyon analizi için davranış testleri yapıldı. AH modeli oluşturulan sıçanlarda hipokampal uzaysal öğrenme/bellek bozuldu. İmmobilizasyon ve anhedoni ile karakterize depresyon davranışları gözlemlendi. Fluoksetin uyguladığımız Alz grubu sıçanlarda ise bu davranış testi (Morris su labirenti, Sükroz tercihi ve zorlu yüzme testleri) sonuçlarının anlamlı şekilde iyileştiği görüldü. Alzheimer hastalığı patolojisinde yer alan APP, A β 1-42 ve fTP düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. Fluoksetin uygulamamız sonucu bu parametrelerin azaldığını belirledik. Hem AH hem de depresyonun ortak bir fizyopatolojik noktası olan serotonerjik reseptör yoğunlukları incelendiğinde; AH oluşturulan sıçanlarda 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptör seviyelerinin azaldığını gözlemledik. Bu sonuçlar depresyonda azalmış serotonerjik aktivite ile uyumlu görünmektedir. Ancak Flk uygulaması deneysel AH modeli tesis edilen deneklerde serotonin reseptör düzeylerinde istatistiki anlamlılık teşkil eden bir değişikliğe neden olmadı. Bu noktada Flk'nın çoklu reseptör aktivasyonu yoluyla çalışıyor olmasının sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. Her iki hastalığın bir başka ortak noktası olan nörotrofik belirteç BDNF seviyelerinin Alz grubu sıçanlarda azaldığı görülmüştür. Fluoksetin uygulaması ile anlamlı derecede artışı gözlenmiştir. Bundan dolayı Flk'nın nörogenizde olası rolü bulgularımızla da desteklenmiştir.

Fluoksetinin AH patolojisinde yer alan NFY ile amiloid plakların oluşumundan sorumlu tau ve A β protein düzeylerini azaltarak davranışsal iyileştirme sağladığı çalışmamız tarafından da desteklenmiştir. Serotonerjik reseptörlerin bilişsel işlev ve depresyonda önemli rolü olduğu görülmüş olup 5-HT artışının semptomatik ve patolojik iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca Flk'nın BDNF üzerinden nörogenez ve nöroplastiside rolü olduğu anlaşılmıştır. Deneysel AH modellerinde Flk'nın farklı doz ve sürelerdeki etkinliğinin de ayrıca araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu alışmada AH ve bu temelde gelişen depresyon ve bilişsel bozulmanın serotonin reseptör ekspresyonunda değişiklikler ile birliktelik sergilediği ortaya konulmuştur. Alzheimer hastalığı ve ilişkili depresyonun fizyopatolojik özelliklerinin netleştirilmesi ve AH bulunan bireylerde serotonerjik sistem değişimlerinin tayin edilmesi hem AH hem depresyon açısından tedavi cephesinde ilerlemeye vesile olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Alzheimer's Association. (2016) 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 12(4):1–80
2. Kang S, Lee YH, Lee JE. (2017) Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Yonsei Med J.* 58(3): p. 479-488.
3. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. (2017) Hypoxia/ischemia activate processing of amyloid precursor protein: Impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 140(4):536–49.
4. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. (2018) Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* Dec;8(1):2861.
5. Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. (2019) Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. *Front Psychol.* Mar;10:543.
6. Ulrike E. M. Ulfert H. Steffi G. R.H., Markus A. B. Ronald C. K. (2017) Respondents' report of a cliniciandiagnosed depression in health surveys: comparison with DSM-IV mental disorders in the general adult population in Germany. *BMC Psychiatry.* 17:39
7. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, et al. (2019) Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev.* Jul;102:56–84.
8. Lyketsos CG. (2007) Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatrics.* Jun;19(3):409–20.
9. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. (2008) Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* Jun;31(3):187–99.
10. Fakhoury M. (2016) Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Mol Neurobiol.* Jul;53(5):2778–86.
11. Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M, Chen CPL-H, Francis PT, Lasheras B, et al. (2005) Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* Jan;43(3):442–9.

12. Kepe V, Barrio JR, Huang S-C, Ercoli L, Siddarth P, Shoghi-Jadid K, et al. (2006) Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci.* Jan;103(3):702–7.
13. Hasselbalch SG, Madsen K, Svarer C, Pinborg LH, Holm S, Paulson OB, et al. (2008) Reduced 5-HT_{2A} receptor binding in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* Dec;29(12):1830–8.
14. Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. (2011) Role of Serotonin in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs.* Sep;25(9):765–81.
15. Wen-Lei Li, Hui-Hui Cai, Bin Wang, Ling Chen, Qi-Gang Zhou, Chun-Xia Luo, et al. (2009) Chronic Fluoxetine Treatment Improves Ischemia-Induced Spatial Cognitive Deficits Through Increasing Hippocampal Neurogenesis After Stroke. *Journal of Neuroscience Research* 87:112–122
16. Min Huang , Yubin Liang , Hongda Chen , Binchu Xu ,Cuicui Chai. (2018) The Role of Fluoxetine in Activating Wnt/ β -Catenin Signaling and Repressing β -Amyloid Production in an Alzheimer Mouse Model. *Front Aging Neurosci.* 10: 164
17. M.W. Bondi, E.C. Edmonds, D.P. Salmon (2017) Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.* Oct; 23(9-10): 818–831.
18. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* May;202(5):329–35.
19. Guerreiro R, Bras J. (2015) The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med.* ;7:106.
20. Hanns Hippus MGN, MD. (2003) The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5(1):101-8.
21. Möller HJ, Graeber MB. (1998) The case described by Alois Alzheimer 1911. *Eur. Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 248:111 –127.
22. Berchtold NC, Cotman CW. (1998) Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging.* May-Jun;19(3):173-89.
23. F. Boller, F. Forette (1989) Alzheimer's disease and THA: A review of the cholinergic theory and of preliminary results. *Biomed. Pharmacother.* 43 pp. 487-491

24. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. (2013) Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* ;12:357–367
25. Zhu X, Tan L, Wang H, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2015;3(3):38.
26. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):664–70.
27. Alzheimer's Association. (2017) 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*,13(4): p. 325-373.
28. Alzheimer's Association. (2019) 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*,15(3): p. 321-387
29. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. (2007) The epidemiology of the dementias: An update. *Curr Opin Psychiatry.* Jul;20(4):380–5.
30. Michael A. DeTure and Dennis W. Dickson (2019) The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 14:32
31. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. (2007) Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia.* 3(3):186–191.
32. Omar Š. Jana P. Ivan M. Lukáš P. Vladimír J. (2013). Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol* 51 (1): 1-9
33. Kobayashi D, Zeller M, Cole T, Buttini M, McConlogue L, Sinha S, Freedman S, Morris RG, Chen KS. (2008) BACE1 gene deletion: impact on behavioral function in a model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 29: 861-873.
34. M Goedert (1996) Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* Jan 17;777:121-31.
35. Mesulam MM. (2000) Alzheimer Dementia. *Principles Of Behavioral And Cognitive Neurology*;8:228-246.
36. Mishan MA, Kanavi MR, Shahpasand K, and Ahmadi H. (2019) Pathogenic Tau Protein Species: Promising Therapeutic Targets for Ocular

- Neurodegenerative Diseases. *Journal Of Ophthalmic And Vision Research*. Oct 24;14(4):491-505.
37. index di neurologia. https://www.gastroepato.it/en_alzheimer.htm
 38. Clive B. Serge G. Anne C. Carol B. Dag A. Emma J. (2011) Alzheimer's disease. *The Lancet*. Volume 377, Issue 9770, P: 1019-1031
 39. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. May;63(5):530–8.
 40. Marta CB, Carolina M, Nina G and José LM. (2017) Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy* 9:71
 41. Koppel J, Goldberg TE, Gordon ML, Huey E, Davies P, Keehlisen L, Huet S, Christen E, Greenwald BS. (2012) Relationships between behavioral syndromes and cognitive domains in Alzheimer's disease: the impact of mood and psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 20(11):994-1000.
 42. Hochang B.L. Constantine G.L. (2003) Depression in Alzheimer's Disease: Heterogeneity and Related Issues. *BIOL PSYCHIATRY* 54:353–362
 43. Jason W., Andrew B. (2018) Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res*. Jul 31;7:F1000 Faculty Rev-1161.
 44. Francis T. H., Morgan R., Brenda Y. L. , Owen B., Zoya L. and Mitchell S. A.(2017) Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's Disease Review*;57 645–665
 45. Jing S. (2018) Animal Model of Aluminum-Induced Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol. Neurotoxicity of Aluminum* ;1091 pp 113-127
 46. Obulesu M, Rao DM (2010) Animal models of Alzheimer's disease: an understanding of pathology and therapeutic avenues. *Int J Neurosci* 120(8):531–537
 47. Yan L. Michel N. Anne R. Bernard M. (2019) Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc. Chem. Res.* 52, 7, 2026–2035
 48. CHEN J., WANG M., RUAN D., SHE J. (2002) EARLY CHRONIC ALUMINIUM EXPOSURE IMPAIRS LONG-TERMPOTENTIATION AND DEPRESSION TO THE RAT DENTATE GYRUS IN VIVO *Neuroscience* Vol. 112, No. 4, pp. 879-887

49. Bilgic Y, Demir EA, Bilgic N, Dogan H, Tutuk O, Tumer C. (2018) Detrimental effects of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on learning and memory in aluminum chloride-induced experimental Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. ;78(4):322–31.
50. Yang, W.N. Han, H. Hu, X.D. Feng, G.F. Qian, Y.H. (2013) The effects of perindopril on cognitive impairment induced by D-galactose and aluminum trichloride via inhibition of acetylcholinesterase activity and oxidative stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* v:114–115, p: 31–36.
51. Samaila M.C., Mohamad T.H.B., Che N.M.T., Zulkhairi A., Saravanan J., Mohd I.A., Onesimus M., Mohamad A.M.M. (2019) Centella asiatica Protects d-Galactose/ AlCl_3 Mediated Alzheimer's Disease-Like Rats via PP2A/GSK-3 β Signaling Pathway in Their Hippocampus. *Int. J. Mol. Sci.* 20(8), 1871.
52. Liu Y, Tang X. (2018) Depressive syndromes in autoimmune disorders of the Nervous System: Prevalence, etiology and influence. *Front Psychiatry*. Sep;9:451.
53. Alex J.M. Hari S (2005) Prognosis of Depression in Old Age Compared to Middle Age: A Systematic Review of Comparative Studies. *Am J Psychiatry*. Sep;162(9):1588-601.
54. B.S. Diniz, M.A. Butters, S.M. Albert, M.A. Dew, C.F. Reynolds (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br. J. Psychiatry*;202
55. F. Caraci, A. Copani, F. Nicoletti, F. Drago (2010) Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 626; pp. 64-71
56. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. (2002) Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: Rationale and background. *Am J Geriatr. Psychiatry*. 10(2):129–41.
57. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, et al. (2006) Increased Hippocampal Plaques and Tangles in Patients With Alzheimer Disease With a Lifetime History of Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. Feb;63(2):161.

58. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*.160(8);1516- 1518
59. Brunnström H, Passant U, Englund E, Gustafson L. (2013) History of depression prior to Alzheimer's disease and vascular dementia verified post-mortem. *Arch Gerontol Geriatr*. Jan;56(1):80–4.
60. Davies P, Maloney AJ. (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. Dec;2(8000):1403.
61. Janowsky D, Davis J, El-Yousef MK, Sekerke HJ. (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. Sep;300(7778):632–5.
62. Rodríguez JJ, Noristani HN, Verkhatsky A. (2012) The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*. 99 (1) Pages 15-41
63. Porter R.J. , Lunn B.S. , O'Brien J.T. (2003) Effects of acute tryptophan depletion on cognitive function in Alzheimer's disease and in the healthy elderly. *Psychological Medicine*. 33 (2003), pp. 41-49
64. Smith GS, Barrett FS, Joo JH, Nassery N, Savonenko A, Sodums DJ, et al. (2017) Molecular imaging of serotonin degeneration in mild cognitive impairment. *Neurobiol Dis*. Sep;105:33–41.
65. Tajeddinn W, Persson T, Calvo-Garrido J, Seed A.M, Maioli S, Vijayaraghavan S, Kazokoglu MS, Parrado-Fernández C, Yoshitake T, Kehr J, Francis P, Winblad B, Höglund K, Cedazo-Minguez A, Aarsland D.J (2016) Pharmacological Modulations of the Serotonergic System in a Cell-Model of Familial Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dis*. May 7;53(1):349-61.
66. Garcia-Alloza M, Hirst WD, Chen CP, Lasheras B, Francis PT, Ramirez MJ (2004) Differential involvement of 5-HT(1B/1D) and 5-HT6 receptors in cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 29, 410-416.
67. Christoph K, Eero C, Siegfried K, Rupert L. (2017) Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* V:77 Pages 317-326
68. Nataliya G, Monika B, Sonal P, Alexander W, Dalia A.G, Andre Z, Daria B, Elena K, Elizabeth K. et all. (2019) Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors. *Nat Commun*. 10: 3924.

69. Hesselgrave N, Parsey RV (2013) Imaging the serotonin 1A receptor using [11C]WAY100635 in healthy controls and major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368:20120004
70. Carr GV, Lucki I (2011) The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology (Berl)* 213:265–287
71. Christine N.Y. Mark M.G. and Benjamin A.S. (2017) The role of 5-HT receptors in depression *Molecular Brain* 10:28
72. Pehek EA, Nocjar C, Roth BL, Byrd TA, Mabrouk OS (2006) Evidence for the preferential involvement of 5-HT_{2A} serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 31:265–277
73. Sun DS, Gao LF, Jin L, Wu H, Wang Q, Zhou Y, Fan S, Jiang X, Ke D, Lei H, Wang JZ, Liu GP. (2017) Fluoxetine administration during adolescence attenuates cognitive and synaptic deficits in adult 3×TgAD mice. *Neuropharmacology*. 126:200-212.
74. T. Begenisic, L. Baroncelli, G. Sansevero, M. Milanese, T. Bonifacino, G. Bonanno, G. Cioni, L. Maffei, A. Sale (2014) Fluoxetine in adulthood normalizes GABA release and rescues hippocampal synaptic plasticity and spatial memory in a mouse model of Down syndrome *Neurobiol. Dis.* 63;pp. 12-19
75. J. Wang, Y. Zhang, H. Xu, S. Zhu, H. Wang, J. He, H. Zhang, H. Guo, J. Kong, Q. Huang, X.M. Li (2014) Fluoxetine improves behavioral performance by suppressing the production of soluble beta-amyloid in APP/PS1 mice. *Curr. Alzheimer Res.* 11;pp. 672-680
76. B.M. Navarre, J.D. Laggart, R.M. Craft (2010) Anhedonia in postpartum rats. *Physiol Behav.* 99 pp. 59-66
77. Fernandez JW. Grizzell JA. Philpot RM. Wecker L. (2014) Postpartum depression in rats: Differences in swim test immobility, sucrose preference and nurturing behaviors. *Behavioural Brain Research* 272,75–82
78. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* ;297(5868):681–3.
79. Nakagawa H. Matsunagav D. Ishiwata T. (2020) Effect of heat acclimation on anxiety-like behavior of rats in an open field. *Journal of Thermal Biology.* v:87 102458

80. Ari C. D'Agostino DP. Diamond DM. Kindy M. Park C. Kovács Z. (2019) Elevated Plus Maze Test Combined with Video Tracking Software to Investigate the Anxiolytic Effect of Exogenous Ketogenic Supplements. *J Vis Exp.* Jan 7;(143).
81. Antunes M. Biala G. (2012) The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process.*13:93–110.
82. Bogdanova OV. Kanekar S. D'Anci KE. Renshaw PF. (2013) Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav.* Jun 13;118:227-39.
83. Tamura BK, Masaki KH, Blanchette PL. (2008). Weight Loss in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Nutrition For the Elderly.* 26(3-4), 21–38.
84. Virginia B, Carmelinda R, Alberto P, Luigi M. (2016) Diagnostic Assessment and Management of Dysphagia in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 50(4):947-55.
85. Nie J. (2018) Exposure to Aluminum in Daily Life and Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity of Aluminum, Adv Exp Med Biol.* 1091:99–111.
86. Colomina MT, Peris SF. (2017) Aluminum and Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity of Metals, Adv Neurobiol.* 18:183–197.
87. Kamel AS, Abdelkader NF, Abd El-Rahman SS, Emara M, Zaki HF, Khattab MM. (2018) Stimulation of ACE2/ANG(1–7)/Mas Axis by Diminazene Ameliorates Alzheimer's Disease in the D-Galactose-Ovariectomized Rat Model: Role of PI3K/Akt Pathway. *Molecular Neurobiology.* 55(10):8188-8202.
88. Yu CC, Wang J, Ye SS, Gao S, Li J, Wang L, Kong LH. (2020) Preventive Electroacupuncture Ameliorates D-Galactose-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathology and Memory Deficits Probably via Inhibition of GSK3 β /mTOR Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 23:1428752,1–12.
89. Wang C, Cai X, Hu W, Li Z, Kong F, Chen X, Wang D. (2018) Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Medicine.* 43(2):956-966.
90. Zhang Y, Pi Z, Song F, Liu Z. (2016) Ginsenosides attenuate d-galactose- and AlCl₃-induced spatial memory impairment by restoring the dysfunction of the neurotransmitter systems in the rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Ethnopharmacology.* 194; 188–195.

91. Xiao F, Li XG, Zhang XY, Hou JD, Lin LF, Gao Q, Luo HM. (2011) Combined administration of D-galactose and aluminium induces Alzheimerlike lesions in brain. *Neuroscience Bulletin*. 27(3);143–155.
92. Chiroma SM, Moklas MAM, Mat Taib CN, Baharuldin MTH, Amon Z. (2018) d -galactose and aluminium chloride induced rat model with cognitive impairments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 103; 1602–1608.
93. Chao, FL, Zhang, Y, Zhang, L, Jiang, L, Zhou, CN, Tang, J, Liang X, Fan, JH, Dou, XY, Tang Y. (2021) Fluoxetine Promotes Hippocampal Oligodendrocyte Maturation and Delays Learning and Memory Decline in APP/PS1 Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 13;12:627362
94. Zhou, C., Chao, F., Zhang, Y., Jiang, L., Zhang, L., Fan, J., Tang, Y. (2019). Fluoxetine Delays the Cognitive Function Decline and Synaptic Changes in a Transgenic Mouse Model of Early Alzheimer's Disease. *Journal of Comparative Neurology*. 527:1378–1387
95. Fedotova, J., Soultanov, V., Nikitina, T., Roschin, V., Ordyan, N., & Hritcu, L. (2016) Cognitive-enhancing activities of the polyprenol preparation Ropren® in gonadectomized β -amyloid (25–35) rat model of Alzheimer's disease. *Physiology & Behavior*, 157, 55–62.
96. Justin Thenmozhi, A., Dhivyabharathi, M., William Raja, T. R., Manivasagam, T., & Essa, M. M. (2015). Tannoid principles of *Emblica officinalis* renovate cognitive deficits and attenuate amyloid pathologies against aluminum chloride induced rat model of Alzheimer's disease. *Nutritional Neuroscience*, 19(6), 269–278.
97. Belviranlı, M., & Okudan, N. (2019). Voluntary, involuntary and forced exercises almost equally reverse behavioral impairment by regulating hippocampal neurotrophic factors and oxidative stress in experimental Alzheimer's disease model. *Behavioural Brain Research*. 17;364:245-255.
98. Wang, H., Xiao, L., Wang, H., & Wang, G. (2019). Involvement of chronic unpredictable mild stress-induced hippocampal LRP1 up-regulation in microtubule instability and depressive-like behavior in a depressive-like adult male rat model. *Physiology & Behavior*, 112749.
99. Navabi, S. P., Sarkaki, A., Mansouri, E., Badavi, M., Ghadiri, A., & Farbood, Y. (2018). The effects of betulinic acid on neurobehavioral activity,

- electrophysiology and histological changes in an animal model of the Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 337, 99–106.
100. Sosna, J., Philipp, S., Albay, R., Reyes-Ruiz, J. M., Baglietto-Vargas, D., LaFerla, F. M., & Glabe, C. G. (2018). Early long-term administration of the CSF1R inhibitor PLX3397 ablates microglia and reduces accumulation of intraneuronal amyloid, neuritic plaque deposition and pre-fibrillar oligomers in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 13(1).
 101. Hou, T., Zhou, Y., Zhu, L., Wang, X., Pang, P., Wang, D., Liu, D. (2020). Correcting abnormalities in miR-124/PTPN1 signaling rescues tau pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 154:441–457.
 102. Mar, A. Spreekmeester, E. Rochford J. (2002) Fluoxetine-induced increases in open-field habituation in the olfactory bulbectomized rat depend on test aversiveness but not on anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(3), 703–712.
 103. Briones, A., Gagno, S., Martisova, E., Dobarro, M., Aisa, B., Solas, M., Ramírez, M. (2012). Stress-induced anhedonia is associated with an increase in Alzheimer's disease-related markers. *British Journal of Pharmacology*, 165(4), 897–907.
 104. Romano, A., Pace, L., Tempesta, B., Lavecchia, A. M., Macheda, T., Bedse, G., Cassano, T. (2014). Depressive-Like Behavior Is Paired to Monoaminergic Alteration in a Murine Model of Alzheimer's Disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 31;18(4):pyu020.
 105. Wu, C., Yang, L., Li, Y., Dong, Y., Yang, B., Tucker, L. D., Zhang, Q. (2020). Effects of Exercise Training on Anxious–Depressive-like Behavior in Alzheimer Rat. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 52(7)1456-146.
 106. Amani, M., Shokouhi, G., Salari, A.A. (2019). Minocycline prevents the development of depression-like behavior and hippocampal inflammation in a rat model of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*. 236;1281-1292
 107. Karthick, C., Nithiyanandan, S., Essa, M. M., Guillemín, G. J., Jayachandran, S. K., & Anusuyadevi, M. (2018). Time-dependent effect of oligomeric amyloid- β (1–42)-induced hippocampal neurodegeneration in rat model of Alzheimer's disease. *Neurological Research*, 1–12.

108. Facchinetti, R., Bronzuoli, M. R., & Scuderi, C. (2018). An Animal Model of Alzheimer Disease Based on the Intrahippocampal Injection of Amyloid β -Peptide (1–42). *Methods in Molecular Biology*, 1727:343-352.
109. Elibol, B., Beker, M., Terzioglu-Usak, S., Dalli, T., & Kilic, U. (2020). Thymoquinone administration ameliorates Alzheimer's disease-like phenotype by promoting cell survival in the hippocampus of amyloid beta1–42 infused rat model. *Phytomedicine*, 79, 153324.
110. Rather MA.,ThenmozhiAJ., Manivasagam T., Bharathi MD., Essa M, G uillemin GJ. (2018) Neuroprotective role of Asiatic acid in aluminium chloride induced rat model of Alzheimer's disease. *Front Biosci.* ;10:262-275.
111. Li, H., Song, J., Zhang, J., Wang, T., Yan, Y., Tao, Z., Yang, J. (2017). Ginseng Protein Reverses Amyloid Beta Peptide and H₂O₂Cytotoxicity in Neurons, and Ameliorates Cognitive Impairment in AD Rats Induced by a Combination of D-Galactose and AlCl₃. *Phytotherapy Research*, 31(2), 284–295.
112. Ivković M, Damjanović A, Jasović-Gasić M, Paunović VR (2004) The effects of fluoxetine on cognitive functions in animal model of Alzheimer's disease. *Psychiatria Danubina*10:262-275.
113. Nitsch RM Deng M, Growdon JH, Wurtman RJ. (1996) Serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J Biol Chem*.271(8);4188- 4194
114. Buxbaum JD, Koo EH, Greengard P. (1993) Protein phosphorylation inhibits production of Alzheimer amyloid beta/A4 peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90(19);9195- 9198.
115. Afshar, S., Shahidi, S., Rohani, A. H., Soleimani Asl, S., Komaki, A. (2019). Protective effects of 5-HT_{1A} receptor antagonist and 5-HT_{2A} receptor agonist on the biochemical and histological features in a rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 96, 140–147.
116. Sarnyai, Z., Sibille, E.L., Pavlides, C., Fenster, R.J., McEwen, B.S., Toth, M.(2000). Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 14731– 14736

117. Palmer AM., Sims NR., Francis PT. (2011) David Bowen, 1940–2011. *Journal Of Neurochemistry*. 119:1151-1153
118. Palacios, J. M., Waeber, C., Hoyer, D., Mengod, G. (1990) Distribution of Serotonin Receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600(1 The Neurophar), 36–52.
119. Blier P, Piñeyro G, el Mansari M, Bergeron R, de Montigny C (1998) Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci*. 15; 861():204-16.
120. Millan MJ, Gobert A, Roux S, et al. (2004) The serotonin1A receptor partial agonist S15535 [4-(benzodioxan-5-yl)1- (indan-2-yl)piperazine] enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: a combined neurochemical and behavioral analysis. *J Pharmacol Exp Ther*. 311 (1): 190-203
121. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, Gunn RN, Grasby PM, Cowen PJ (2000) Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 57(2):174-80.
122. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, Knapp M, Lawton C, Lindesay J, Livingston G, McCrae N, MonizCook E, Murray J, Nurock S, Orrell M, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Burns A (2011) Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 378, 403-411.
123. Wolff M, Savova M, Malleret G, Hen R, Segu L, Buhot MC (2003) Serotonin 1B knockout mice exhibit a task-dependent selective learning facilitation. *Neurosci Lett* 338: 1–4.
124. Peddie, C.J., Davies, H.A., Colyer, F.M., Stewart, M.G., Rodriguez, J.J., (2008) Dendritic colocalisation of serotonin1B receptors and the glutamate NMDA receptor subunit NR1 within the hippocampal dentate gyrus: an ultrastructural study. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 36, 17–26
125. Ruf, B., Bhagwagar, Z. (2009) The 5-HT1B Receptor: A Novel Target for the Pathophysiology of Depression (Supplementary Tables). *Current Drug Targets*, 10(11), 1118–1138.
126. Harvey J.A. (2003) Role of the serotonin 5-HT2A receptor in learning. *Learning & Memory*. 10 pp. 355-362

127. Wang S.J. , Wang K.Y. , Wang W.C. , Sihra T.S. (2006) Unexpected inhibitory regulation of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by presynaptic 5-hydroxytryptamine-2A receptors. *The Journal of Neuroscience Research*. 84 pp. 1528-1542
128. Jaggar, M., Banerjee, T., Weisstaub, N., Gingrich, J. A., & Vaidya, V. A. (2019) 5-HT_{2A} receptor loss does not alter acute fluoxetine-induced anxiety and exhibit sex-dependent regulation of cortical immediate early gene expression. *Neuronal Signaling*, 3(1), NS20180205.
129. Robert SJ, Zugaza JL, Fischmeister R, et al. (2001) The human serotonin 5-HT₄ receptor regulates secretion of non amyloidogenic precursor protein. *J Biol Chem*. 30; 276 (48): 44881-8.
130. Cachard-Chastel M, Lezoualc'h F, Dewachter I, et al. (2007) 5-HT₄ receptor agonists increase sAPP α levels in the cortex and hippocampus of male C57BL/6j mice. *Br J Pharmacol*. 150 (7): 883-92
131. Manuel-Apolinar L, Rocha L, Pascoe D, et al. (2005) Modifications of 5-HT₄ receptor expression in rat brain during memory consolidation. *Brain Res*. 25; 1042 (1): 73-81 56.
132. Moser PC, Bergis OE, Jegham S, et al. (2002) SL65.0155, a novel 5-hydroxytryptamine(4) receptor partial agonist with potent cognition-enhancing properties. *J Pharmacol Exp Ther* . 302 (2): 731-41
133. Hille C., Bate S., Davis J., Gonzalez M.I. (2008) 5-HT₄ receptor agonism in the five-choice serial reaction time task. *Behavioural Brain Research*. 195, pp. 180-186
134. Micale V., Leggio G.M., Mazzola C., Drago F. (2006) Cognitive effects of SL65.0155, a serotonin 5-HT₄ receptor partial agonist, in animal models of amnesia. *Brain Research*. 1121, pp. 207-215
135. Segu L. , Lecomte M.J. , Wolff M. , Santamaria J. , Hen R. , Dumuis A. , Berrard S. , Bockaert J. , Buhot M.C. , Compan V. (2010) Hyperfunction of muscarinic receptor maintains long-term memory in 5-HT₄ receptor knock-out mice. *PLoS One*. 5; p. e9529
136. Lucas G, Rymar VV, Du J, Mnie-Filali O, Bisgaard C, Manta S, et al. (2007) Serotonin(4) (5-HT(4)) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron*. 55(5):712–25.

137. Mendez-David I, David DJ, Darcet F, Wu MV, Kerdine-Romer S, Gardier AM, et al. (2014) Rapid anxiolytic effects of a 5-HT₄ receptor agonist are mediated by a neurogenesis-independent mechanism. *Neuropsychopharmacology*. 39(6):1366–78.
138. Cryan JF, Lucki I. (2000) 5-HT₄ receptors do not mediate the antidepressant-like behavioral effects of fluoxetine in a modified forced swim test. *Eur J Pharmacol*. 409(3):295–9.
139. Imoto Y, Kira T, Sueno M, Nishitani N, Nagayasu K, Nakagawa T, et al. (2015) Role of the 5-HT₄ receptor in chronic fluoxetine treatment-induced neurogenic activity and granule cell dematuration in the dentate gyrus. *Mol Brain*. 8:29.
140. Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. (2009) The serotonin 5-HT₆ receptor: a viable drug target for treating cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* Jul; 9 (7): 1073-85
141. Marcos B, Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, et al. (2008) Involvement of an altered 5-HT₆ receptor function in behavioral symptoms of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* May; 14 (1): 43-50
142. Woolley ML, Marsden CA, Fone KC. (2004) 5-HT₆ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* Feb; 3 (1): 59-79
143. Woolley ML, Marsden CA, Sleight AJ, et al. (2003) Reversal of a cholinergic-induced deficit in a rodent model of recognition memory by the selective 5-HT₆ receptor antagonist, Ro 04- 6790. *Psychopharmacology (Berl)* Dec; 170 (4): 358-67
144. Riemer C, Borroni E, Levet-Trafit B, et al. (2003) Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6- pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist. *J Med Chem* Mar 27; 46 (7): 1273-6
145. Gerard C, Martres MP, Lefevre K, et al. (1997) Immunolocalization of serotonin 5-HT₆ receptor-like material in the rat central nervous system. *Brain Res* Jan 23; 746 (1-2): 207-19
146. West P.J. Marcy V.R. Marino M.J. Schaffhauser H. (2009) Activation of the 5-HT₆ receptor attenuates long-term potentiation and facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. *Neuroscience*, 164 pp. 692-701

147. Mitchell E.S, Sexton T, Neumaier J.F. (2007) Increased expression of 5-HT6 receptors in the rat dorsomedial striatum impairs instrumental learning. *Neuropsychopharmacology*, 32pp. 1520-1530
148. Woolley ML, Bentley JC, Sleight AJ, et al. (2001) A role for 5-HT6 receptors in retention of spatial learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology* Aug; 41 (2): 210-9
149. Carr GV, Schechter LE, Lucki I. (2011) Antidepressant and anxiolytic effects of selective 5-HT6 receptor agonists in rats. *Psychopharmacology*.213(2–3):499–507.
150. Wesolowska A. (2010) Potential role of the 5-HT6 receptor in depression and anxiety: an overview of preclinical data. *Pharmacol Rep*.62(4):564–77.
151. Fumagalli, F., Molteni, R., Calabrese, F., Maj, P.F., Racagni, G., Riva, M.A., 2008 Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy. *CNS Drugs* 22, 1005–1019.
152. Krishnan, V., Nestler, E.J., 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902
153. Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., La Harpe, R., 2005. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 136, 29–37
154. Duman, R.S., Monteggia, L.M., 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 59, 1116–1127.
155. Murer, M.G., Yan, Q., Raisman-Vozari, R., 2001. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 63, 71–124
156. Malberg, J.E., Blendy, J.A., 2005. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 631–638.
157. Krishnan, V., Nestler, E.J., 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902
158. Belanoff, J.K., Gross, K., Yager, A., Schatzberg, A.F., 2001. Corticosteroids and cognition. *J. Psychiatr. Res.* 35, 127–145
159. Carlson, E., Sherwin, B.B., Chertkow, H.M., 1999. Relationships between dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and cortisol (CRT) plasma

- levels and everyday memory in Alzheimer's disease patients compared to healthy controls. *Horm. Behav.* 35, 254–263
160. Green, K.N., Billings, L.M., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., LaFerla, F.M., 2006. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 26, 9047–9056
 161. Carroll, J.C., Iba, M., Bangasser, D.A., Valentino, R.J., James, M.J., Brunden, K.R., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q. 2011. Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *J. Neurosci.* 31, 14436–14449.
 162. Dong, H., Murphy, K.M., Meng, L., Montalvo-Ortiz, J., Zeng, Z., Kolber, B.J., Zhang, S., Muglia, L.J., Csernansky, J.G., 2012. Corticotrophin releasing factor accelerates neuropathology and cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 28, 579–592.
 163. Du, X., Pang, T.Y., 2015. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? *Front. Psychiatry.*
 164. Zvěřová, M., Fišar, Z., Jiráček, R., Kitzlerová, E., Hroudová, J., Raboch, J., 2013. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. *Med. Sci. Monit.* 19, 681–689
 165. A. Brureau, C. Zussy, B. Delair, C. Ogier, G. Ixart, T. Maurice, L. Givalois. (2013) Deregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions in an Alzheimer's disease rat model. *Neurobiol. Aging*, 34 pp. 1426-1439
 166. Morgese GM., Tucci P. Colaianna M. Zotti M. Cuomo V. Schiavone S. Trabace L. (2014) Modulatory activity of soluble beta amyloid on HPA axis function in rats. *Curr. Pharm. Des.* 20 pp. 2539-2546
 167. Smith S.M. Vale W.W. (2006) The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* 8 (2006), p. 383

EK 1: Çalışmanın Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'u Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 05/11/2019-E.64294

GİZLİ



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı :40595970-604.02-
Konu :Prof. Dr. Cemil TÜMER

SAYIN PROF.DR. CEMİL TÜMER
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYESİ

İlgi : 14/10/2019 tarihli 32849964-604.02-60031 sayılı yazı.

Kurulunuzun 31/10/2019 tarihli toplantısında almış olduğu 2019/08-5 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bulgularınıza rica ederim.

Prof.Dr. İlker YAVAŞ
Kurul Başkanı

KARAR 2019/8-5 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Cemil TÜMER'in (Fizyoloji AD) yürütücüsü olduğu Prof. Dr. Ramazan BAL (Gaziantep Üniv. Fizyoloji AD), Dr. Öğretim Üyesi Enver Ahmet DEMİR (Fizyoloji AD), ve Arş. Gör. Okan TUTUK'un (Fizyoloji AD) ortak çalışmaları "*Deneyisel Alzheimer Hastalığı Modelinde Serotonerjik Yolak ve Depresyon İlişkisi*" adlı proje Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına oybirliğiyle karar verilmiştir.

Mevcut Elektronik İmzalar

İLKER YAVAŞ (Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 05/11/2019 12:25

GİZLİ

T: F:
E-Posta : Web:
İletişim: Hükümet Andii (Dahili: 3262455845)



ÖZGEÇMİŞ

Araş. Gör. Okan TUTUK

Doğum Tarihi: [REDACTED]

Doğum Yeri: [REDACTED]

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medenî Hâli: Evli, 1(bir) çocuk

Tel: + [REDACTED]

E – posta: [REDACTED]

EĞİTİM DURUMU:

2006 - 2010: İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Biyoloji Bölümü

2013 – 2016: Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fizyoloji (Tezli Y.Lisans)

2017 – Günümüz : Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fizyoloji Doktora Programı

ÖDÜLLER:

1. Poster İkincilik Ödülü, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2018, Belek/Antalya – TÜRKİYE

YABANCI DİL PUANI:

2017 YÖKDİL: 70.

YAYINLAR:

a. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. GÖZÜKARA KEREMHAN,ÖZCAN OĞUZHAN,ÖZGÜR TÜMAY,KAYA YUSUF SELİM,TUTUK OKAN (2020). Protective effects of colchicine on testicular torsion/detorsion-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Urol J*, 17(3), 294-300. (Yayın No: 5775078)
2. DEMİR ENVER AHMET,OZTURK ATAKAN,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,TÜMER CEMİL (2019). Anticonvulsive and behavior modulating effects of sophoretin and rutoside. *Biologia Futura*, 70(3), 251-259., Doi: 10.1556/019.70.2019.29 (Yayın No: 5312271)
3. KARATEKE ATİLLA,DOKUYUCU RECEP,DOĞAN HATİCE,ÖZGÜR TÜMAY,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,TUTUK OKAN,AĞTÜRK GÖKHAN,TÜMER CEMİL (2018). Investigation of Therapeutic Effects of Erdosteine on Polycystic Ovary Syndrome in a Rat Model. *Medical Principles and Practice*, Doi: 10.1159/000494300 (Yayın No: 4732467)
4. BİLGİÇ YASEMİN,DEMİR ENVER AHMET,BİLGİÇ NİLÜFER,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,TÜMER CEMİL (2018). Detrimental effects of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on learning and memory in aluminum chloride-induced experimental Alzheimer's disease. *ACTA NEUROBIOLOGIAE EXPERIMENTALIS*, 78(4), 322-331., Doi: 10.21307/ane-2018-031 (Yayın No: 4647432)
5. DEMİR ENVER AHMET,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,EĞELİ DUYGU,TÜMER CEMİL (2017). Lecture attendance improves success in medical physiology. *Advances in Physiology Education*, 41(4), 599-603., Doi: 10.1152/advan.00119.2017 (Yayın No: 3836531)
6. DOKUYUCU RECEP,GÖKÇE HASAN,Sahan Mustafa,SEFİL FATİH,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,TUTUK OKAN,Öztürk A,TÜMER CEMİL,ÇEVİK CENGİZ (2015). Systemic side effects of locally used oxymetazoline. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(2), 2674-2678. (Yayın No: 2022014)
7. SEFİL FATİH,Kahraman İbrahim,DOKUYUCU RECEP,Gökce Hasan,Öztürk A,TUTUK OKAN,Aydın M,Ozkan U,PINAR NESLİHAN (2014). Ameliorating effect of quercetin on acute pentyleneetetrazole induced seizures in rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(9), 2471-2477. (Yayın No: 1873041)

b. Yazılan Uluslararası Kitaplar veya Kitaplardaki Bölümler:

1. Alzheimer's Disease, Bölüm adı:(Depression in Alzheimer's Disease: The Roles of Cholinergic and Serotonergic Systems) (2019)., DEMİR ENVER AHMET, TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,TÜMER CEMİL, Codon Publications, Editör:Wisniewski, Thomas, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 13, ISBN:978-0-646-80968-7, İngilizce(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 5475806)

c. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :

1. TUTUK OKAN, BAL RAMAZAN, DOĞAN HATİCE, DEMİR ENVER AHMET, TÜMER CEMİL (2021). DENEYSEL ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA FLUOKSETİN VE DUYGUDURUM İLİŞKİSİ. Uluslararası Tıp Bilimleri ve Multidisipliner Yaklaşımlar Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:6992592)
2. EGELİ DUYGU,AÇIK MURAT,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,DEMİR ENVER AHMET,TÜMER CEMİL (2018). The Relation Between Visceral Adiposity Index (VIA) and Cardiometabolic Risk Factors in Adults. International Health Sciences Conference (IHSC 2018), 1-9. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4648288)
3. AÇIK MURAT,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,DEMİR ENVER AHMET,TÜMER CEMİL (2018). THE RELATION BETWEEN VISCERAL ADIPOSITY INDEX (VIA) AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN ADULTS. International Health Sciences Conference (IHSC 2018) (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4336347)
4. DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,DEMİR ENVER AHMET,ÖZCAN OĞUZHAN,Tutuk Sümeyye,URHAN KÜÇÜK MERAL,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,TÜMER CEMİL (2018). The effects of erdosteine and D vitamin on oxidativestress in renal ischemia reperfusion injury. 7th World Congress of Oxidative Stress,Calcium Signaling and TRP Channels,, 10(2), 746-746. (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4759867)
5. TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,DEMİR ENVER AHMET,Tutuk Sümeyye,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,TÜMER CEMİL (2018). The effect of alpha-lipoic acid on transient receptorpotential melastatin (TRPM) 2, 8 ion channels invaricocele model rats. 7th World Congress of Oxidative Stress,Calcium Signaling and TRP Channels, 10(2), 758-759. (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4759906)

6. AĞTÜRK GÖKHAN,DEMİR ENVER AHMET,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,GÜLBOL DURAN GÜLAY,TEMİZ MUHYİTTİN,TÜMER CEMİL (2018). INVESTIGATION OF THE EFFECT OF VITAMIN D IN EXPERİMENTAL VARRICOCELE MODEL IN RATS. 7TH WORLD CONGRESS OF OXIDATIVE STRESS,CALCIUM SIGNALING AND TRP CHANNELS, 10(2), 759-760. (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4759934)
7. DOKUYUCU RECEP,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,Bilgiç Nilüfer,GÖGEBAKAN BÜLENT,SEFİL FATİH,TÜMER CEMİL (2016). The role of caffeic acid phenethyl ester CAPE on transient receptor potential melastatin TRPM 6 7 ion channels on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels (Özet Bildiri/)(Yayın No:2824820)
8. TUTUK OKAN,DOKUYUCU RECEP,DOĞAN HATİCE,TUTUK Sümeyye,BİLGİÇ Nilüfer,AĞTÜRK Gökhan,GÖGEBAKAN BÜLENT,SEFİL FATİH,TÜMER CEMİL (2016). Effects of erdosteine on transient receptor potential melastatin TRPM 2 8 ion channels on liver ischemia and reperfusion model in rats. 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels (Özet Bildiri/)(Yayın No:2824834)
9. DOKUYUCU RECEP,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,Bilgiç Nilüfer,Ağtürk Gökhan,GÖGEBAKAN BÜLENT,İZMİRLİ MÜZEYYEN,SEFİL FATİH,TÜMER CEMİL (2016). Investigation of the effects of lidocaine on transient receptor potential melastatin TRPM 2 8 cation channels on experimental hepatic ischemia reperfusion injury model in rats. 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels (Özet Bildiri/)(Yayın No:2824827)
10. Karateke Atilla,DOKUYUCU RECEP,Sarı Ali,ÖZCAN OĞUZHAN,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,Baloğlu Ali (2016). Investigation of effects of vitamin D and mannitol in rat ovary induced by experimental ischemia reperfusion injury. XI. Turkish German Gynecology Congress (/)(Yayın No:2824812)
11. GERGERLİOĞLU HASAN SERDAR,Öztürk A,SEFİL FATİH,TÜMER CEMİL,DOKUYUCU RECEP,KAHRAMAN İBRAHİM,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE (2015). Antiepileptic effects of rutin on picrotoxin induced seizures in female rats. Society for Neuroscience 2015 (/)(Yayın No:2036428)
12. DOKUYUCU RECEP,SEFİL FATİH,TUTUK OKAN,Öztürk A,GÖKÇE HASAN,Akdağ A,URUÇ VEDAT,ÖZCAN OĞUZHAN,Öztürk S (2014). Effect of lipoic acid on steroid induced osteonecrosis in rats. 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels, 6(1) (/)(Yayın No:2048322)

13. DOKUYUCU RECEP,URUÇ VEDAT,GÖKÇE HASAN,SEFİL FATİH,ÖZCAN OĞUZHAN,TUTUK OKAN,Öztürk A,Öztürk S (2014). CAPE Could be a promising treatment in steroid induced osteonecrosis. 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels, 6(1) (/)(Yayın No:2048623)

d. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. DEMİR ENVER AHMET,GÜLBOL DURAN GÜLAY,URHAN KÜÇÜK MERAL,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,ÇİMEN FUNDA,BAYIRLI MÜCELLA,TÜMER CEMİL,DURAN NİZAMİ (2020). OBEZ EBEVEYNLERDEN DOĞMUŞ SIÇANLARDA DAVRANIŞSAL VE BİLİŞSEL ÖZELLİKLER. 18. ULUSAL SİNİRBİLİM KONGRESİ (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:6600618)
2. DEMİR ENVER AHMET,ÖZTÜRK ATAKAN,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,TÜMER CEMİL (2019). Tek bir nöbette yaygın flavonoidler: davranışsal ve bilişsel yönler. 17. Türk Sinirbilim Kongresi, 13(Supp.1), 31-32., Doi: 10.2399/ana.19.001s (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5285842)
3. Çağlar Kerem,Bilgiç N,DOĞAN HATİCE,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,TUTUK OKAN,GÖGEBAKAN BÜLENT,DOKUYUCU RECEP (2015). Sıçanlarda Karaciğer İskemi Reperfüzyon Modelinde Timokinon un Transient Receptor Potential Melastatin TRPM Kanalları Üzerine Etkisi. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi (Uluslararası Katılımlı) (/)(Yayın No:2049190)
4. DOKUYUCU RECEP,ÖZCAN OĞUZHAN,SEFİL FATİH,Öztürk A,TUTUK OKAN (2014). Diyabetik Sıçanlarda Bongardia Chrysogonum un Antioksidan Etkisi. 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi (/)(Yayın No:2049869)
5. DOKUYUCU RECEP,SEFİL FATİH,GÖKÇE HASAN,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,TUTUK OKAN,Öztürk A,TÜMER CEMİL (2014). Lokal Olarak Kullanılan Oksimetazolinin Sistemik Yan Etkileri. 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi (/)(Yayın No:2050098)
6. SEFİL FATİH,KAHRAMAN İBRAHİM,Öztürk A,TUTUK OKAN,Aydın M,Özkan Ö (2013). Pentilentetrazol ile Oluşturulan Akut Epilepsi Modelinde Quarcetinin Antiepileptik Etkisi. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi (/)(Yayın No:2050387)

e. Diğer Yayınlar:

1. Kutlu İshakoğlu Özlem,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,DEMİR ENVER AHMET,SEÇİNTİ İLKE EVRİM,KARA MİKAİL,KAHRAMAN İBRAHİM,TEMİZ MUHYİTTİN,TÜMER CEMİL (2019). Capparis Spinosa L. in an Animal Model of Sciatic Crush Injury. Acta Physiologica, 227(S722), 92-92., Doi: 10.1111/apha.13424 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 5836550)
2. Kasırğa Büşra,DEMİR ENVER AHMET,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,TÜMER CEMİL (2019). Determining the Ideal Object Size in the Novel Object Recognition Test. Acta Physiologica, 227(S722), Doi: 10.1111/apha.13424 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet)
3. Egeli Açık Duygu,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,AÇIK MURAT,DEMİR ENVER AHMET,ÖZSAN YILMAZ MÜGE,TÜMER CEMİL (2019). Visceral Adipose Index and SIRT1 Gene Expression Relationship with Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Physiologica, 227(S722), 112-112., Doi: 10.1111/apha.13424 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 5836596)
4. Egeli Açık Duygu,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,AÇIK MURAT,DEMİR ENVER AHMET,ÖZSAN YILMAZ MÜGE,TÜMER CEMİL (2019). Investigation of Apelin Hormone Levels According to Body Mass Index and Waist Height Ratio Classification in Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Physiologica, 227(S722), 112-112., Doi: 10.1111/apha.13424 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 5836575)
5. TÜMER CEMİL,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,DEMİR ENVER AHMET (2019). How Do Curcumin and Rutin Affect Locomotor Activity in Lipopolysaccharide Administered Rats?. Acta Physiologica, 227(S722), 125-125., Doi: 10.1111/apha.13424 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 5836607)
6. AĞTÜRK GÖKHAN,DEMİR ENVER AHMET,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,GÜLBOL DURAN GÜLAY,TEMİZ MUHYİTTİN,TÜMER CEMİL (2018). Investigation of the effect of vitamin D in experimental varicocele model in rats. Acta Physiologica, 10(2), 759-760. (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 6745448)
7. DEMİR ENVER AHMET,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,ÖZCAN OĞUZHAN,ÖZGÜR TUMAY,TÜMER CEMİL (2017). The Effects of Erdosteine and Vitamin D on Liver Damage After Renal Ischemia Reperfusion. Acta Physiologica, 221, 88-89., Doi: 10.1111/apha.12969 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3930940)

8. DEMİR ENVER AHMET,TÜMER CEMİL,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,Tutuk Sümeyye,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ (2017). Oxidative Status and Varicocele: The Effect of Lipoate. *Acta Physiologica*, 221, 116-117., Doi: 10.1111/apha.12969 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3931465)
9. DOĞAN HATİCE,DEMİR ENVER AHMET,TUTUK OKAN,ÖZGÜR TÜMAY,URHAN KÜÇÜK MERAL,ÖZCAN OĞUZHAN,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,TEMİZ MUHYİTTİN,GÜLBOL DURAN GÜLAY,TÜMER CEMİL (2017). Effects of Erdosteine and Vitamin D in Experimental Rat Kidney Ischemia/Reperfusion Model. *Acta Physiologica*, 221, 28-29., Doi: 10.1111/apha.12968 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3934081)
10. DEMİR ENVER AHMET,TÜMER CEMİL,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,Egeli Duygu (2017). The Importance of Lecture Attendance for Academic Success in the Medical Physiology. *Acta Physiologica*, 221, 119-119., Doi: 10.1111/apha.12969 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3931639)
11. DEMİR ENVER AHMET,TÜMER CEMİL,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,Egeli Duygu,Kahraman Ünal (2017). The Relation Between Physiology Learning Medium and Course Success in Medical Students of the Mustafa Kemal University. *Acta Physiologica*, 221, 120-120., Doi: 10.1111/apha.12969 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3932055)
12. Tutuk Sümeyye,ÖZCAN OĞUZHAN,TUTUK OKAN,ÖZGÜR TÜMAY,DOĞAN HATİCE,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,TÜMER CEMİL (2017). Effects of Lipoic Acid on Testicular Cell Damage Induced by Experimental Varicocele Model. *Acta Physiologica*, 221, 96-96., Doi: 10.1111/apha.12969 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3931161)
13. DOĞAN HATİCE,DEMİR ENVER AHMET,TUTUK OKAN,ÖZGÜR TÜMAY,URHAN KÜÇÜK MERAL,ÖZCAN OĞUZHAN,BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ,TEMİZ MUHYİTTİN,DURAN GÜLAY GÜLBOL,TÜMER CEMİL (2017). Effects of Erdosteine and Vitamin D in experimental rat kidney ischemia-reperfusion model. *Acta Physiologica*, 221, 88-89. (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3973684)
14. DOKUYUCU RECEP,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,İZMİRLİ MÜZEYYEN,Bilgiç Nilüfer,GÖKÇE HASAN (2016). The Role of Lidocaine on Transient Receptor Potential Melastatin TRPM 6 7 Channels in Hepatic Ischemia Reperfusion RatModel. *Acta Physiologica*, 218, 64-64., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3191629)
15. DOKUYUCU RECEP,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,Bilgiç Nilüfer,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,SEFİL FATİH,GÖGEBAKAN BÜLENT,TÜMER CEMİL (2016).

- Effects of Alpha Lipoic Acid on Urotensin II and TGF β 1 on Steroid induced Osteonecrosis in Rats. *Acta Physiologica*, 218, 19-19., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3190822)
16. DOKUYUCU RECEP, TUTUK OKAN, GÖGEBAKAN BÜLENT, DOĞAN HATİCE, Bilgiç Nilüfer, TAŞ ZEYNEL ABİDİN, SEFİL FATİH, TÜMER CEMİL (2016). Investigation of the Effect of CAPE on Urotensin II and TGF β 1 Levels on Experimental Osteonecrosis Rat Model. *Acta Physiologica*, 218, 37-37., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3190975)
17. DOKUYUCU RECEP, DOĞAN HATİCE, TUTUK OKAN, SEFİL FATİH, GÖGEBAKAN BÜLENT, GÖKÇE HASAN, TÜMER CEMİL (2016). The Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester CAPE on TRPM 2 Channels in Hepatic Ischemia Reperfusion Model. *Acta Physiologica*, 218, 64-65., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3191749)
18. TÜMER CEMİL, GÜLBOL DURAN GÜLAY, Yıldırım Yunus, DEMİR ENVER AHMET, TUTUK OKAN, SEFİL FATİH, DURAN NİZAMİ (2016). Investigation of NRF 1 Genotypes and ACE Gene Polymorphism in Elite Athletes. *Acta Physiologica*, 218, 43-43., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3191174)
19. Yarım Zehra, DOKUYUCU RECEP, TUTUK OKAN, DOĞAN HATİCE, HÜZMELİ İREM, ÖZCAN OĞUZHAN, TÜMER CEMİL, Aktar Reyhanoğlu Duygu (2016). Investigation of the Effects of Olive Leaf Extract on Liver Enzymes in Streptozotocin induced Diabetic Rats. *Acta Physiologica*, 218, 63-63., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3191449)
20. Kutlu İshakoğlu Özlem, DOKUYUCU RECEP, DOĞAN HATİCE, TUTUK OKAN, TÜMER CEMİL, DUMAN FATMA (2016). The Relationship Between Incidence of Deformity in the Lower Limbs of Cases with Cerebral Palsy with Ambulation and without Ambulation. *Acta Physiologica*, 218, 46-46., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3191297)
21. DOKUYUCU RECEP, DOĞAN HATİCE, TUTUK OKAN, Yiğit Ayşegül, Karaca Merve, YENGİL ERHAN, TÜMER CEMİL (2016). Smoking and Alcohol Consumption of Medical Students. *Acta Physiologica*, 218, 90-90., Doi: 10.1111/apha.12779 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 3191872)
22. TUTUK OKAN, DOKUYUCU RECEP, GÖKÇE HASAN, ÖZCAN OĞUZHAN, TAŞ ZEYNEL ABİDİN, DOĞAN HATİCE, Ağtürk Gökhan, Tutuk Sümeyye, BAYRAKTAR HAMDULLAH SUPHİ, SEFİL FATİH, TÜMER CEMİL (2015). Histopathological Effects of Erdosteine in Rat Hepatic Ischemia Reperfusion Model. *Acta*

Physiologica, 215, 57-57., Doi: 10.1111/apha.12591 (Uluslararası) (Hakemli)
(MAKALE Özet) (Yayın No: 2026348

23. TEMEL METİN,DOKUYUCU RECEP,GÖKÇE HASAN,TAŞ ZEYNEL ABİDİN,TUTUK OKAN,DOĞAN HATİCE,Ağtürk Gökhan (2015). Wound Healing Effect of Centaury Oil Treatment in Diabetic Wound Model. Acta Physiologica, 215, 54-54., Doi: 10.1111/apha.12591 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 2025912
24. HÜZMELİ İREM,DOKUYUCU RECEP,ÖZCAN OĞUZHAN,DOĞAN HATİCE,TUTUK OKAN,Öztürk Atakan,SEFİL FATİH,TÜMER CEMİL (2015). Effects on Learning and Memory of Olive Leaf Extract in Streptozotocin induced Diabetic Rats. Acta Physiologica, 215, 48-48., Doi: 10.1111/apha.12591 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 2025468