



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALÜMİNYUM KLORÜR (AlCl₃) İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL ALZHEIMER HASTALIĞI MODELİNDE
İRİSİN HORMONU DÜZEYLERİNİN DIŞI VE ERKEK
SIÇANLARDA ARAŞTIRILMASI**

Metehan ŞEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI KAHRAMANMARAŞ 2020

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**ALÜMİNYUM KLORÜR (AlCl₃) İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL
ALZHEIMER HASTALIĞI MODELİNDE İRİSİN HORMONU
DÜZEYLERİNİN DIŞI VE ERKEK SIÇANLARDA ARAŞTIRILMASI**

Metehan ŞEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Mehmet BOŞNAK**

**Jüri Üyesi
Prof.Dr. Durmuş DEVECİ**

**Jüri Üyesi
Doç.Dr. Behiye Nurten AKKEÇECİ**

KAHRAMANMARAŞ-2020

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Metehan ŞEN



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Kurulu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2019/3-11 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi, öneri ve deneyimleriyle katkıda bulunan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam ve tez yöneticim Prof.Dr. Mehmet BOŞNAK'a, bilgileriyle ve tecrübeleriyle her zaman yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Durmuş DEVECİ'ye, ders ve tez döneminde bilgilerini benimle paylaşan Fizyoloji Anabilim Dalındaki değerli hocalarımdan Doç.Dr. Behiye Nurten AKKEÇECİ'ye, bu süreç boyunca maddi ve manevi yardım ve desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan değerli annem ve babam Namiye ve Musa ŞEN ile ablamlarım Şeyda ŞEN ve Ayşegül KIZILDAĞ'a, bu süreçte beni destekleyen ağabeyim Fatih ŞEN'e, bilgisayar mühendisi yeğenim Hüseyin Kaan KIZILDAĞ'a, yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda bana destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli dostlarım Ar.Gör Arif ÇUTAY'a, Saadet BEKERECİOĞLU'na, deney aşamasında yardımını aldığım Öğr.Gör.Dr. Mustafa ÇİÇEK'e ve bilgileriyle ve tecrübesiyle yardımcı olan Dr.Öğr.Üyesi Adem DOĞANER'e KSÜ DETAB çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Kasım 2020

Metehan ŞEN

ALÜMİNYUM KLORÜR (AlCl₃) İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİNDE İRİSİN HORMONU DÜZEYLERİNİN DIŞI VE ERKEK SIÇANLARDA ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Metehan ŞEN

ÖZET

Alzheimer hastalığının patogeneğinde yer alan önemli etkenler; bozulmuş bir kan beyin bariyeri, oksidatif stres ve bağışıklık sisteminin bozulmasıdır. İrisinin oksidatif stresin neden olduğu nöronal hücre hasarını önlediği bilinmektedir. İrisin'in beynin prefrontal korteksinde enerji metabolizmasını düzenleyerek anti-depresan benzeri etkiyi indüklemeye önemli rolü olduğu belirtilmiştir. İrisin'in, insülin hormonunu yenilediği ve pankreas beta hücrelerinin oluşumu ile sayılarını arttırabildiği görülmüştür.

Bu çalışmada oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen Alzheimer hastalığının iris ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla dişi ve erkek sıçanların serum ve beyin dokusunda iris, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), malondialdehit (MDA), protein karbonil (PC) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada Wistar-albino türü dişi (kontrol grubu (n=10), sham grubu (n=10), Alzheimer grubu (n=10)) ve erkek (kontrol grubu (n=10), sham grubu (n=10), Alzheimer grubu (n=10)) sıçanlar kullanıldı. Sıçanlarda Alzheimer hastalığı modeli alüminyum klorür (AlCl₃) ile oluşturuldu. Beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak iris, amiloid-beta protein (1-42) [A β (1-42)] düzeyleri incelendi. Hematoksilen-eozin ve kristal viyole boyanarak beyin dokusunda hücrelerdeki değişimler incelendi.

Serumda hem dişi hem de erkek sıçanların kontrol ve sham grubuna kıyasla Alzheimer grubunda SOD (p<0,001) ve GSH-Px (p<0,001) seviyelerinde azalma, MDA (p<0,001) ve PC (p<0,001) seviyelerinde ise artış görüldü. Tüm deney gruplarında dişilerde serum SOD seviyesi erkeklere göre daha yüksek bulundu. Beyinde hem dişi hem erkek sıçanların Alzheimer grubunda diğer gruplara kıyasla SOD (p<0,001) seviyelerinde azalma, MDA

($p < 0,001$), PC ($p < 0,001$) ve GSH-Px ($p < 0,001$) seviyelerinde ise artış görüldü. Tüm deney gruplarında dişilerde beyin MDA seviyesi erkeklere göre düşük bulundu. Tüm sıçanların serum ve beyin TNF- α seviyelerinin Alzheimer grubunda diğer gruplara kıyasla arttığı görüldü. Ayrıca dişilerde serumda irisin hormonunun kontrol ve sham grubuna kıyasla Alzheimer grubunda arttığı görüldü. Erkeklerde ise serum irisinin kontrol ve sham grubuna kıyasla Alzheimer grubunda azaldığı görüldü. Alzheimer hastalığında irisin hormonunun etkin olduğu aynı zamanda dişi ve erkek cinsiyetler arasında önemli farklılıkların olduğu tespit edilmiştir.



Anahtar Kelimeler : Alzheimer hastalığı, antioksidan, beyin, cinsiyet, irisin.

Sayfa Adedi : 82

Danışman : Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

INVESTIGATION OF IRISIN HORMONE LEVELS IN FEMALE AND MALE RATS IN ALUMINUM CHLORIDE (AlCl₃)-INDUCED EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE MODEL

Master Thesis

Metehan ŞEN

ABSTRACT

Important factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease; oxidative stress is a disturbed blood brain barrier, oxidative stress and immune system impairment. It is known that iris prevents neuronal cell damage caused by oxidative stress. It has been stated that irisin plays an important role in inducing an antidepressant-like effect by regulating energy metabolism in the prefrontal cortex of the brain. It has been observed that irisin regenerates the insulin hormone and can increase their number with the formation of pancreatic beta cells.

In our study, we measured the serum and brain levels of irisin, in order to reveal the relation of Alzheimer's disease with irisin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), superoxide in serum and brain. It was aimed to investigate the levels of dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), protein carbonyl (PC), irisin.

Wistar-albino type male (control group (n=10), sham group (n=10), Alzheimer group (n=10)) and female (control group (n=10), sham group (n=10), Alzheimer group (n=10)) rats were used in the study. Alzheimer's disease model in rats was created with aluminium chloride (AlCl₃). Irisin, amyloid-beta protein (1-42) [A β (1-42)] levels were examined immunohistochemically in the brain tissue. Haematoxylin-eosin and crystal violet staining examined changes in the cells of the brain tissue.

In serum, all rats showed a decrease in SOD (p<0.001), GSH-Px (p<0.001) levels, and an increase in MDA (p<0.001), PC (p<0.001) levels in the Alzheimer group compared to the other groups. Serum SOD levels in females were higher than males in all experimental groups. In all rats in the brain, a decrease in SOD (p<0.001) levels and an increase in MDA (p<0.001), PC (p<0.001), GSH-Px (p<0.001) levels were observed in the Alzheimer group compared to other groups. Brain MDA level was found to be lower in females than males in

all experimental groups. Increase in GSH-Px ($p < 0.05$) levels in Alzheimer group compared to other groups in all rats in pancreas, higher GSH-Px level in Alzheimer group compared to males in females ($p < 0.05$), a decrease in SOD ($p < 0.05$) level in females in the Alzheimer group compared to other groups, in males PC ($p < 0.001$) level increased in Alzheimer group compared to other groups, a higher PC ($p < 0.05$) level was found in males in the Alzheimer group than in females. Serum, brain TNF- α levels of all rats increased in the Alzheimer group compared to the other groups, and pancreatic TNF- α ($p < 0.05$) levels were increased in the Alzheimer group compared to the other groups. In addition, in serum, it was observed that the hormone of irisin in females increased in the Alzheimer group compared to the control and sham groups. In men, serum irisin decreased in the Alzheimer group compared to the control and sham groups. It has been determined that the hormone irisin is effective in Alzheimer's disease and that there are significant differences between the male and female genders.

Key Words : Alzheimer's disease, antioxidant, brain, gender, irisin.

Page Number: 82

Supervisor : Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	3
2.1.1. Alzheimer hastalığının tarihçesi ve yaygınlığı.....	4
2.1.2. Alzheimer hastalığında rol oynayan etmenler.....	4
2.1.3. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi.....	5
2.2. Alzheimer Hastalığı ve Egzersiz Arasındaki İlişki	5
2.3. Diyabet, İnsülin ve Alzheimer Hastalığı	6
2.4 İrisin Hormonu.....	7
2.4.1. İrisin'in yapısı ve sentezlenmesi	8
2.4.2. İrisin'in metabolik etkileri.....	9
2.4.3. İrisin'in egzersizle ilişkisi	10
2.4.4. İrisin'in diabetes mellitus ile ilişkisi.....	11
2.4.5. İrisin'in Alzheimer hastalığı ile ilişkisi.....	12
2.4.6. İrisinin cinsiyet ile ilişkisi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Deney Hayvanları ve Uygulanan Prosedürler	14
3.2. Biyokimyasal Analizler	16
3.2.1. Dokuların homojenizasyonu	16
3.2.2. Doku ve serum irisin düzeyinin ölçümü	16
3.2.3. Doku ve serum TNF- α düzeyinin ölçümü	17
3.2.4. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivite tayini	18
3.2.5. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyinin tayini.....	18
3.2.6. N-Butanol ekstraksiyonu ile malondialdehit MDA düzeylerinin tayini.....	19
3.3. Histolojik Çalışmalar.....	20
3.3.1. Işık mikroskopik işlemler.....	20
3.3.2. Parafin kesitlerde histopatolojik ışık mikroskopisi işlemleri	21
3.3.3. Parafin kesitlerde immünohistokimyasal ışık mikroskopisi işlemleri	22

3.3.4. İstatistiksel Yöntem	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7.KAYNAKLAR.....	67
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	77
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	79
10. EKLER.....	80
11. ÖZGEÇMİŞ	82



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Aβ	: Amiloid-Beta
AH	: Alzheimer Hastalığı
AlCl₃	: Alüminyum Klorür
AMP	: Adenozin Monofosfat
APP	: Amiloid Öncü Protein
APOE	: Apolipoprotein-E
ATP	: Adenozin Trifosfat
BNDF	: Beyinde Türetilmiş Sinir Hücresi Büyüme Faktörü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Camp	: Siklik Adenozin Monofosfat
EOAD	: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
FNDC5	: Fibronektin Tip III Alanı İçeren Protein 5
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSL	: Hormona Duyarlı Lipaz
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
LTP	: Long Term Potentiation (Uzun Süreli Güçlendirme)
LOAD	: Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MCA	: Orta Serebral Arter
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MDA	: Malondialdehit

PC	: Protein Karbonil
PGC1 – α	: Peroksizom Çoğaltıcı – Aktive Edilmiş Reseptör gama koaktivator 1-alfa
PKA	: Protein Kinaz A
PPAR– γ	: Peroksizom Çoğaltıcı – Aktive Edilmiş Reseptör – γ
SOD	: Süperoksit Dismutaz
UCP1	: Uncoupling Protein1; Ayırıcı Protein1
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör – Alfa



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığının sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber; ileri yaş, kalıtsal faktörler, beyin hücrelerinin ölümü, sinirsel iletimin bozulması ve çeşitli zehirli maddelerin hastalığa yol açtığı düşünülmektedir. Sinir hücrelerinin çalışırken oluşturdukları beta-amiloid ve tau gibi protein birikintilerinin beyinden temizlenememesi Alzheimer'ın temel nedenleri arasında sayılmaktadır (1). Beyinde, detoksifiye edilemeyen bu protein birikintileri, sinir hücrelerinin kendi aralarında iletim bozukluğu yaşamasına neden olmakta ve beyinde sinir hücreleri arasındaki elektriksel bağlantıları azaltarak Alzheimer'ın belirtilerini ortaya çıkarmaktadır (2). Bu yüzden Alzheimer'ın nedeni ve tedavisi için yapılan çalışmalar, beyinde bulunan protein birikintilerinin temizlenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Ancak yaşlanmanın olduğu her bireyde bu tür protein birikintileri görülmediği için bu birikimin olduğu Alzheimer hastalarında bu durumun ortaya çıkış nedeni araştırılmaktadır.

İrisin ilk kez 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. İrisin oluşumu temel olarak peroksizom çoğaltıcı – aktive edilmiş reseptör – γ – koaktivatör 1 – α (peroxisome proliferator-activated receptor – γ – coactivator 1 – α ; PPAR– γ – PGC1 – α) adlı bir gen tarafından indüklenmektedir. PPAR – γ – PGC1 – α enerji harcamasına neden olur ve kas tabakasında egzersizle uyarılmaktadır. Egzersiz sonrası kas hücrelerinde FNDC5 (fibronektin tip III alanı içeren protein 5) geninin aktive olduğu; FNDC5'in proteolizi sonucu irisin oluştuğu ve dolaşıma salındığı saptanmıştır. İrisin'in ilk kez kas dokusundan izole edilmiş ve 12 kDa ağırlığında, 112 amino asitten oluşan glikoprotein yapılı bir hormon olduğu bulunmuştur. İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir protein olarak işlev görmektedir (3).

İrisin pek çok dokuda sentezlenip salgılanmakla beraber en çok iskelet kası ve yağ dokusundan sentezlenmektedir. Ayrıca miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir ve punkinje hücrelerinin irisin sentezleyen diğer dokular olduğu bilinmektedir (4). FNDC5'in, dayanıklılık egzersiziyle farelerin hipokampusunda arttığı gösterilmiştir (5). İrisin, kan beyin bariyerini geçebilmekte ve dayanıklılık egzersizi sırasında beynin işlevini korumak için nörokinin hormonları gibi davranabilmektedir (6). İrisin, MSS'deki metabolik cevapları düzenleyerek nöral farklılaşmaya katkıda bulunmakta ve ilgili nükleuslardan kalbe gelen parasempatik nöronların nöronal depolarizasyonunu teşvik ederek bradikardiye neden olmaktadır (7). Alzheimer hastalığında (AH) da beynin çeşitli bölgelerinde beyinde türetilmiş sinir hücresi

büyüme faktörü (Brain Derived Neurotrophic Factor; BDNF) gibi diğer nörotrofin seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, deneysel AH fare modelinde FNDC5/İrisin düzeylerinin hipokampus ve beyin omurilik sıvısında azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, beyindeki irisin düzeyinin düşmesinin uzun süreli güçlendirmeyi (long term potentiation; LTP) ve yeni nesne tanıma hafızasını bozduğu bildirilmiştir (8).

Oksidatif stres, nörodejeneratif hasarla ilerleyen Alzheimer hastalığının patogenezinde yer alan önemli bir etkidir (9). Yapılan bir çalışmada orta serebellar artere kan akışı durdurularak yapılan deneysel iskemik fare modelinde oksijen ve glikozdan yoksun bırakılan nöron hücrelerinde irisinin hücre hasarını önlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada irisin tedavisinin beyin enfarktüsünün hacmini, nörolojik hasarları, beyin ödemini ve vücut ağırlığındaki düşüşü azalttığı da belirtilmiştir (10). Ayrıca, irisin'in beynin prefrontal korteksinde enerji metabolizmasını düzenleyerek anti-depresan benzeri etkiyi indüklemeye önemli rolü olduğu belirtilmiştir (11).

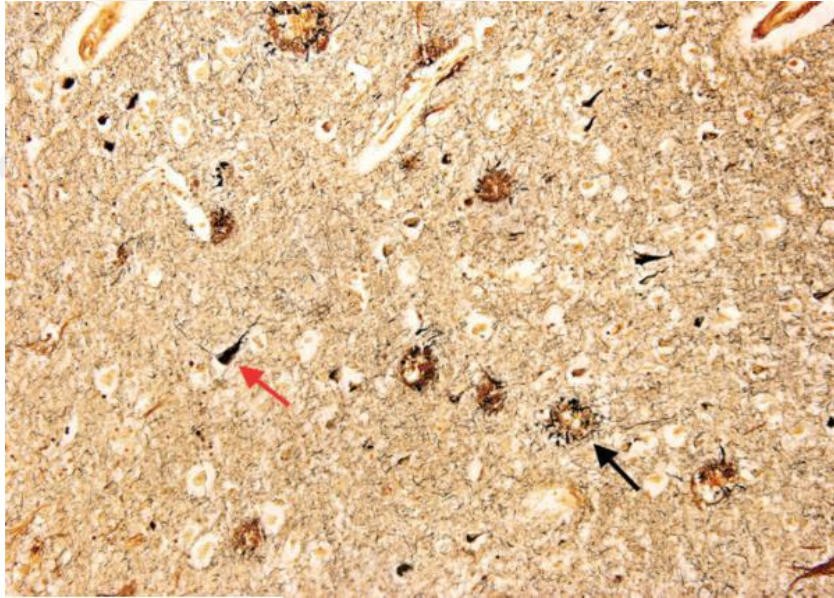
Avrupa'da yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının kadınlarda, erkeklerden daha fazla oranda olduğu tespit edilmiştir (12). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 65 yaş üstü insanların topluluğa dayalı iki çalışmasından elde edilen verilerde Alzheimer insidansının, 1000 kişi başına 15.05 (erkek, 13.0; kadın, 16.9) olduğu saptanmıştır (13,14). Sağlıklı insanların beyin omurilik sıvısındaki (BOS) irisin düzeylerinde yaşa bağlı bir artış olmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan bir araştırmada; dolaşımdaki plazma irisin düzeylerinin, sağlıklı erkeklerde sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (15).

Bu çalışma glikoz ve enerji metabolizmasında önemli miyokinlerden olan irisinin, alüminyum klorür ($AlCl_3$) ile deneysel olarak oluşturulmuş Alzheimer hastalığı sıçan modelinde; dişi ve erkek sıçanlardaki doku ve serum düzeyleri ile oksidan/antioksidan parametreler ve inflamatuvar sitokinlerin beyindeki seviyelerinin tespit edilmesi ve Alzheimer hastalığı ile irisin düzeyi arasındaki ilişkiyi cinsiyet farklılıklarını göz önüne alarak fizyolojik, biyokimyasal, histokimyasal, moleküler ve immunohistokimyasal olarak ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH); ilerleyici hafıza disfonksiyonu, oksidatif stres ve beyinde amiloid beta ($A\beta$) birikimi ile oluşan yaşlılık plaklarının varlığı ile karakterizedir. Alzheimer patolojisine sebep olan $A\beta$ plakları, β – ve γ – sekretaz’lar tarafından $A\beta$ öncüsü olan amiloid prekürsör proteinin (APP) proteolizi ve intranöronal amiloid plakların birikmesiyle oluşur. $A\beta$ plakları mikrogliozis, distrofik nörit ve astrositik süreçlere eşlik eder. Alzheimer hastalığının patolojisinde amiloid plaklar, norofibril düğümler ve norofibril iplikler görülür (16). Nörofibril düğümler piramidal nöronların perikaryal stoplazması içinde anormal tau fosforilasyonu sonucu oluşur. Alzheimer hastalığının primer patolojisini $A\beta$ plakları birikimi ve nörofibril düğümler gösterir (17).



Şekil 1. Alzheimer hastalığı olan bir hastanın temporal korteksinin mikrofotografı (modifiye Bielschowski lekeli; orijinal büyütme, 40x). Çok sayıdaki senil (nöritik) plak (siyah ok) ve nörofibriler düğümler (kırmızı ok) gösterilmiştir (16).

Alzheimer hastalığı, dünya çapında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (18). Alzheimer hastalığı'nın başlangıcı ve gelişimi genetik faktörler, mitokondriyal

disfonksiyon, oksidatif hasar, çevresel faktörler ve enerji metabolizması bozukluğu ile ilişkilidir (19, 20).

2.1.1. Alzheimer hastalığının tarihçesi ve yaygınlığı

Alzheimer hastalığı 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından bulunmuştur. Alois Alzheimer 55 yaşında ölen demans hastası Auguste D.'nin beyinde plakların ve fibrillerin olduğunu göstermiş ve demansta beklenmeyecek belirtiler olarak ortaya koymuştur (21). Hastalığa kıdemli meslektaşı Kraepelin (22) tarafından Alzheimer'ın ismi verilmiştir.

Alzheimer hastalığı yaşa bağımlı olarak 2 sınıfa ayrılır. Tüm vakaların %1-5'ini oluşturan erken başlangıçlı AH (early onset Alzheimer disease, EOAD, başlangıç <65 yaş) ve %95'ini oluşturan geç başlangıçlı AH (late onset Alzheimer disease, LOAD, başlangıç ≥ 65 yaş) olarak sınıflandırılır. EOAD ve LOAH olarak klinik anlamda tam olarak ayırım yapılamazken EOAD daha hızlı bir seyir izler (18).

Alzheimer hastalığı görülme sıklığı 65 yaşın üzerinde %5-11 iken bu oran 85 yaş üzerine çıkıldıkça %50'ye ulaşmaktadır. Amerika'da 5 milyon, dünyada 47 milyon Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde 2015 yılında 600 bin Alzheimer tanılı hastasının olduğu bilinmektedir (24).

Avrupada yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının kadınlarda erkeklerden daha fazla oranda olduğu tespit edilmiştir (12). ABD'de 65 yaş üstü insanlarda yapılan iki çalışmadan elde edilen verilerde Alzheimer insidansının, 1000 kişi başına 15.05 (erkek, 13.0; kadın, 16.9) olduğu saptanmıştır (13, 14).

2.1.2. Alzheimer hastalığında rol oynayan etmenler

Alzheimer hastalığında rol oynayan başlıca etmenler yaş, kadın cinsiyeti, düşük eğitim seviyesi, genetik etkenler (APOE), majör depresyon öyküsüdür. Bilinç kayıplı kafa travması, küçük kafa çevresi, hipotiroidi AH'nın bazı risk faktörleridir. Diyabetli hastalarda Alzheimer riski %65 daha fazladır (25).

Yapılan bir araştırmada uyku problemi, kötü uyku kalitesi ve gündüz sürekli uyuklama halinin bilişsel fonksiyonlara zarar verip AH riskini artırdığı gösterilmiştir (23).

2.1.3. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi

Alzheimer hastalığı patofizyolojisini oluşturan 3 temel bileşen; β -amiloid plaklar, nörofibriller yumaklar ve nöronal hücre ölümüdür. Amiloid döngüsünün ilk ortaya çıkan bileşeni A β üretimi ve plaklardır. Bir dizi eşzamanlı gerçekleşen oksidasyon, eksitotoksisite, inflamasyon ve tau proteini hiperfosforilasyonu ile devam eden bu süreç nörotransmitter yetmezliği ve tetiklenen apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanır (26).

Nörofibriller ağ ve amiloid plakların ilk olarak olfaktor bulbusda birikmeye başladığı belirtilerek Alzheimer hastalığında en erken belirtilerden birinin koku duyusunun bozulması olduğu bulunmuştur (27).

Alzheimer hastalığının aynı zamanda beyinin inflamatuvar cevabı olduğunu gösteren bulgular da bulunmaktadır. Mikroglialardan olan astrositler inflamasyon sırasında hipertrofiye uğrayarak inflamasyonda görev alırlar. Astrositler, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler salınmasını sağlarken, aynı zamanda apolipoprotein E (APOE) üretimini gerçekleştirir. Bu moleküller, amiloid plakta fibrillenmeyi sağlayarak amiloid plak birikmesine neden olurlar. Amiloid plak birikimi ise nöronal hasarı meydana getirir (26).

2.2. Alzheimer Hastalığı ve Egzersiz Arasındaki İlişki

Egzersiz beyini 3 şekilde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunlar:

1. Vasküler fizyoloji,
2. Hipokampal hacim ve
3. Nörogenez (28).

Beyin kan akımı bilinç düzeyi ile ilişkili olup yaşlanmayla azalmaktadır (28). Antrene erkeklerde sedanterlere göre serebral kan (MCA, orta serebral arter) akışı daha yüksek çıkmıştır (29). Bilişsel olarak sağlıklı yetişkinlerde (57-75 yaş) haftada 3 uygulama ve her uygulama 1 saat olmak üzere aerobik egzersiz 12 hafta boyunca yaptırılmış ve egzersiz grubunda ön singulat bölgede daha yüksek dinlenme kan akışı olduğu gösterilmiştir (30).

Hipokampal hacim artışının bilişsel işlevsellik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek seviyelerde aerobik kondisyonun, yaşlı insanlarda hipokampal hacim artışıyla

ilişkili olduğunu ve bunun da daha iyi hafıza fonksiyonuna dönüştüğü gösterilmiştir (31). Egzersizin yetişkin kemirgenlerin dentat girusundaki nörojenezi artırdığı tespit edilmiştir (32).

Genetik Alzheimer riski taşıyan gruptan 26 orta yaşlı 23'ü olgun bireyin 26 hafta boyunca haftada 3 seans, her seans 50 dakika üzere seans boyunca %70-80 kalp atış hızı seviyesinde koşu bandında yürüyüş egzersizi yaptırılmıştır. Alzheimer hastalığı riski taşıyan bireylerde aerobik egzersizin beyin glikoz metabolizması üzerinde yararlı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (33).

Bilişsel bozukluğu olan ve olmayan yaşlı bireylerde en az 52 saat egzersiz yapılmasının bilişsel düzeyi geliştirdiği bulunmuştur. Bu egzersizler aerobik, direnç, zihinsel veya bunların kombinasyonu olabilir (34).

Çalışmalar hafif ve orta şiddetteki fiziksel aktivitenin bile demans ve Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceğini göstermektedir (35, 36).

2.3. Diyabet, İnsülin ve Alzheimer Hastalığı

AH'de beyinde oluşan insülin eksikliği ve direncine dikkat çekmek için Tip 3 diyabet terimi kullanılmaktadır. İnsülin; nörotransmitter salımı ve sinaptik modülasyon yaparak öğrenme ve uzun süreli bellek etkileri oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı otopsislerinde beyinde insülin hormonu miktarının azaldığı ve Alzheimer hastalığı riskinin; insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet hastalarında iki kat arttığı tespit edilmiştir (37).

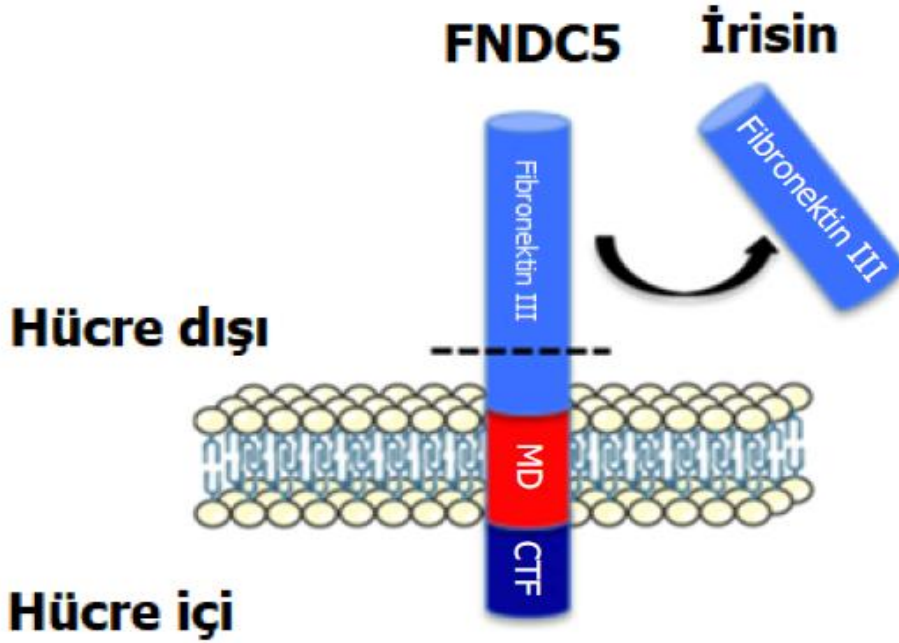
İnsülin; tirozin kinaz, fosfatidilinozitol-3-kinaz (akt-protein kinaz B) ve mitojen (hücrenin mitoz ile bölünmesine yol açan) ile aktifleşen protein kinaz reseptörleri üzerinden apoptoz inhibisyonu sağlar. İnsülinin aynı zamanda kinaz sistemleri üzerinden N-metil-D-aspartat kanalından kalsiyum akışını artırarak bellek oluşturma sürecine katkı sağladığı rapor edilmiştir (38, 39).

Hafif ve orta düzeyde Alzheimer hastalarına özellikle APOE-ε4 geni taşıyıcılarında 0,1mg insülin intranasal olarak 21 gün boyunca her gün olmak şartıyla verildiğinde sözel hafızayı artırmada tedavi olarak kullanılabilirliği; ayrıca APOE-ε4 taşıyıcılarında bu dozdan daha fazla verilmesinin insülin direncine yol açabileceği ifade edilmiştir (40).

İnsülin, beyinde büyüme faktörü benzeri etki gösterdiği ve insülin reseptörlerinin beyinde glikoz metabolizmasını düzenlediği; aynı zamanda nöronal büyümeyi desteklediği bulunmuştur. Beyindeki insülin ve insülin reseptör yoğunluklarının ise yaşlanma ile ilişkili olarak azaldığı belirtilmiştir (41).

2.4 İrisin Hormonu

2012 yılında Bostrom ve arkadaşları egzersiz yapıldığında, kişiyi metabolik hastalıklardan koruyan ve egzersiz sonrası iskelet kasından salınan bir protein keşfetmişlerdir. Bu bir membran proteini olup fibronektin tip III alanı içeren protein 5 (fibronektin tip III domain containing protein 5 (FNDC5)) olarak adlandırılmıştır. İrisin bu proteinin proteolizi sonucu meydana gelir. İrisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir (3). FNDC5 kas hücrelerinin membranında bulunurken, irisin interselüler alanda lokalize olmuştur (42).



Şekil 2. FNDC5 ve irisin'in kas membranındaki şekli (8).

2.4.1. İrisin'in yapısı ve sentezlenmesi

İrisin; ilk kez kas dokudan izole edilmiş, 12 kDa ağırlığında 112 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. İrisin hormonunun yapısının insan ve farelerde %100 benzer olduğu bildirilmiştir (3).

Tablo 1. İrisin sentezleyen başlıca dokular; (4)

İskelet kası	Ekrin ter bezi	Optik sinir	Miyelin kılıf
İnterkranial arterler	Dil	Rektum	Overler
Nöral hücreler	Yağ dokusu	Mide	Tükrük bezleri
Purkinje hücreleri	Böbrekler	Kalp dokusu	Testisler

Tablo 1'de görüldüğü gibi irisin pek çok dokudan sentezlenmekle birlikte en çok kas dokusundan ardından yağ dokusundan sentezlenmektedir. Hem kas hem yağ dokusundan sentezlendiği için hem miyokin ailesine hem de adiponektin ailesine kabul edilmektedir (3,4). Ancak irisinin adipositlerden salgılanması iskelet kasından salgılanmasından daha azdır (43,44). İnsanda beyaz adipoz dokudaki irisin seviyesi, iskelet kasında bulunan seviyenin yalnızca %5'idir (45).

İrisin prekürsörü olan FNDC5'in mRNA'sı, dokularda yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru şu şekilde sıralanmaktadır: Kas, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, göz siniri, beyin, over, over kanalı, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, üretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina (46).

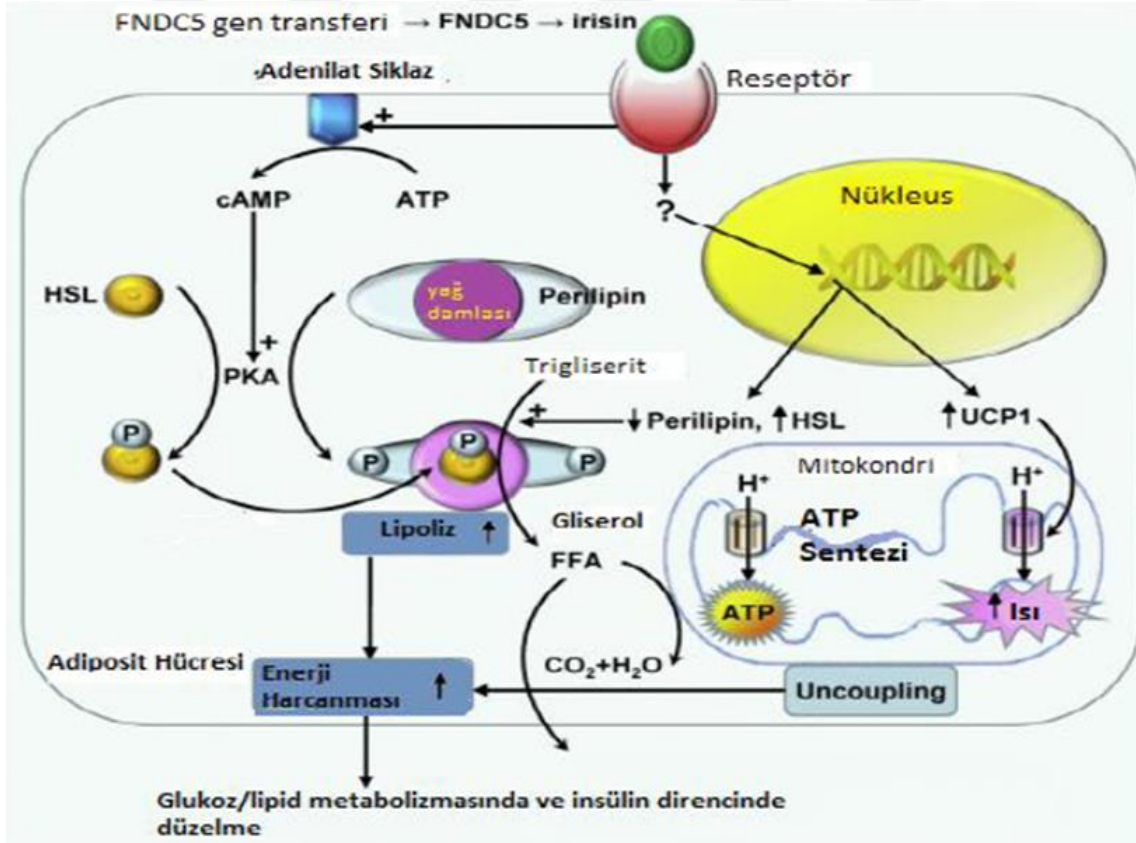
İrisin oluşumu temel olarak peroksizom çoğaltıcı – aktive edilmiş reseptör – γ (peroxisome proliferator-activated receptor – γ ; PPAR- γ) – koaktivatör 1 – α (PGC1 – α) adlı bir gen tarafından indüklenir. PPAR- γ – PGC1- α enerji harcamasına neden olur ve kas dokusunda egzersizle uyarılır. PGC1- α ekspresyonunun, bir membran proteini olan FNDC5'in ekspresyonunda bir artışı uyardığı gösterilmiştir (3).

FNDC5, UCP1'in (uncoupling protein1; termogenin, ayırıcı protein1) mRNA ekspresyonunu 7-1500 kez artırır. Artan UCP1 adozin trifosfat (ATP) sentezini bloke ederken ısı oluşturarak enerji harcanmasına neden olur. Tüm bu verilerden anlaşıldığı gibi, kahverengi adipoz dokuda termogenezin aktifleşmesini FNDC5 düzenler (3).

2.4.2. İrisin'in metabolik etkileri

İrisin prekürsörü olan FNDC5'in aşırı salınımı; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin, enerji harcanmasını ve ısı çıkışını artırmak için hücre içinde iki yol izler:

İlk yol; irisin hormonu reseptörüne bağlandığında, lipolizi aktive eden siklik adenosin monofosfat (cAMP) – protein kinaz A (PKA) – hormona duyarlı lipaz (HSL) / perilipin yolağı aktive olur. Öncelikle hücre membranındaki adenilat siklaz enzimi aktive olarak hücre içinde cAMP artışını gerçekleştirir. Artan cAMP, protein kinazı aktive ederek hormona duyarlı lipazın aktive edilmesini sağlar. Hormona duyarlı lipazın aktive olması, yağ yıkımını ve enerji harcamasını artırır (47).



Şekil 3. İrisin'in hücre içi etkisi (47).

İkinci yol ise; FNDC5 – irisin, adiposit hücresinin çekirdeğini henüz bilinmeyen bir yol ile uyarır ve UCP1 ekspresyonunu artırır, UCP1'in artışı ile beyaz yağ dokusu kahverengi yağ dokusuna dönüşür. Kahverengi yağ dokusuna dönüşen hücrenin mitokondri iç zarındaki UCP1, oksidatif fosforilasyon sonucu mitokondri iç zarında oluşan proton artışını bozarak

mitokondri matriksine doğru proton kaçışına neden olur. Bu durum ATP sentezini durdurur ve bu proton kaçışı sırasında ısı üretilir. UCP1 ekspresyonunun artışıyla artan ısı üretimi, obezlerde ve insülin direnci olan kişilerde glikoz / yağ metabolizması açısından enerji harcamasını artırır (47).

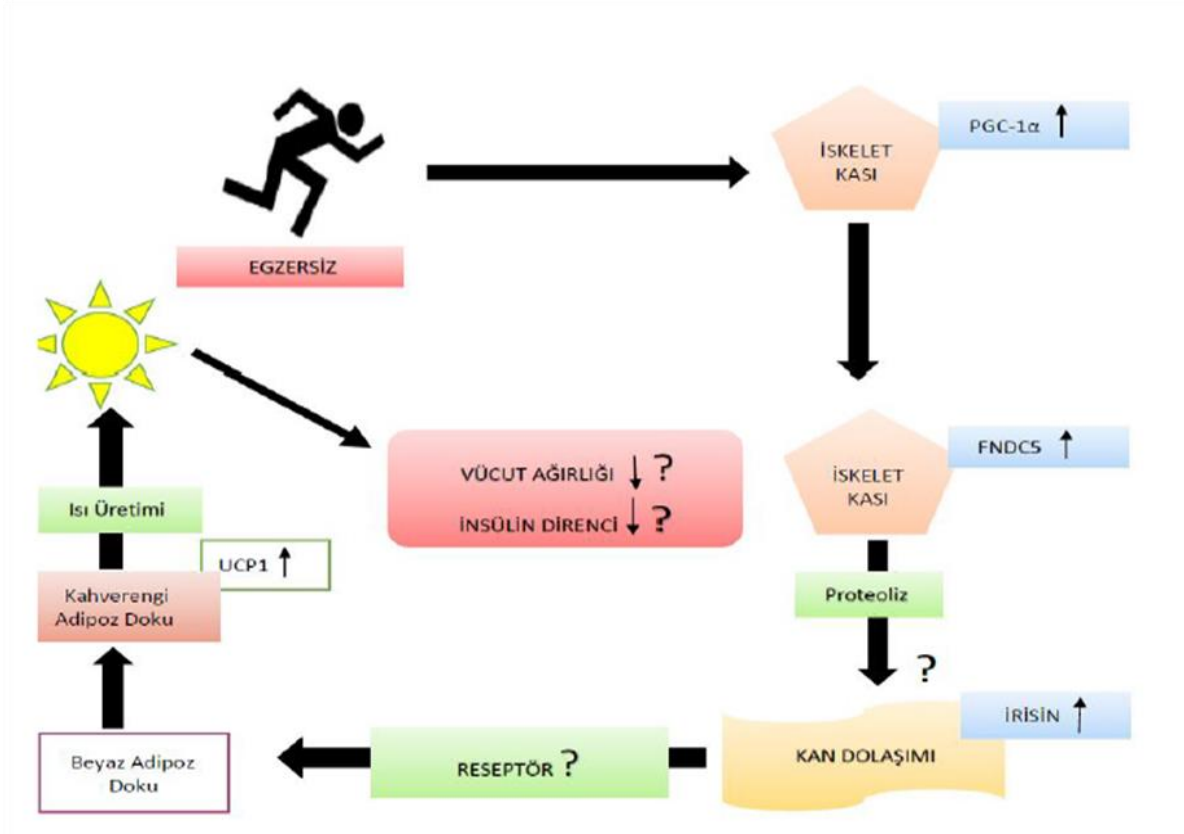
2.4.3. İrisin'in egzersizle ilişkisi

Besse-Patin ve arkadaşlarının çalışmalarında, diyabet olmayan erkeklerin oluşturduğu bir gruba 10 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırarak egzersiz öncesi ve sonrası kan ve kas biyopsi örneklerini incelemişler ve egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin düzeyinin iki katına çıktığını bildirmişlerdir (48).

İnsanların bazal irisin seviyelerindeki farklılıklara rağmen, egzersize bağlı irisin sekresyonu yaş veya zindelik seviyesinden bağımsızdır. Artan irisin miktarı, AMP kinaz aktivasyonu ile doğrudan kas metabolizmasını düzenleyebilir. Dolaşımdaki irisinin yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizden hemen sonra arttığı ve ardından 1 saat sonra normal seviyeye geri döndüğü tesbit edilmiştir (49).

Wiecek ve arkadaşları akut anaerobik egzersizin kan irisin konsantrasyonuna etkisini incelemek için 10 erkek ve 10 kadına 20sn.'lik bisiklet hareketi yaptırmışlardır. Kadınlarda kan irisin konsantrasyonu egzersizden 15, 30 ve 60 dakika sonra ölçülmüş ve egzersiz öncesine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak erkeklerde irisin konsantrasyonunun değiştiği gözlemlenmemiştir (50).

Brailoiu ve arkadaşları, irisin'in ilgili çekirdeklerden kalbe gelen parasempatik nöronların nöronal depolarizasyonunu teşvik ederek bradikardiye neden olduğunu söylemişlerdir (7). FNDC5'in, dayanıklılık egzersiziyle, farelerin hipokampusunda arttığı gösterilmiştir (5). İrisin'in, farelerde ve insanlarda egzersiz ile indüklendiği ve kanda hafifçe artan irisin seviyelerinin, farelerde hareket veya yiyecek alımında herhangi bir değişiklik olmadan, enerji harcamalarında bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir (3).



Şekil 4. Egzersizin enerji tüketimini artırdığını gösteren FNDC5 ve irisin yolu (51).

Boström ve arkadaşları fareleri 3 hafta boyunca her gün serbest tekerlek egzersizine maruz bırakmış egzersizden sonra kontrol grubuyla plazma irisin düzeylerini karşılaştırdıklarında kontrol grubuna göre egzersiz grubunda plazma irisin düzeylerinin %65 oranında arttığını gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada 10 haftalık denetimli dayanıklılık egzersizi eğitime tabi tutulan sağlıklı yetişkin insanlarda yapılan benzer analizler, plazma irisin seviyelerinde, egzersiz yapmayan duruma göre 2 kat artış göstermiştir (3).

2.4.4. İrisin'in diabetes mellitus ile ilişkisi

Mevcut çalışmalar, irisin'in insülini yenileyici bir hormon olduğunu ve spesifik olarak farelerde beta hücrelerinin oluşumunu hızlandırabileceği ve sayısını arttırabileceğini göstermiştir (52,53). Birçok deneysel çalışma, irisinin, pankreas beta hücreleri üzerinde hücre ölümünü engelleyici (anti-apoptotik) etkilere sahip olduğunu ve beta hücre çoğalmasını, insülin biyosentezini ve salgılanmasını uyardığını kanıtlamıştır. Ayrıca, dolaşımdaki irisin seviyesinin, glikoz toleransını iyileştirdiği ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (54, 55).

İrisin'in, iskelet kası ve kalpte glikoz alımını teşvik ederek, hepatik glikoz ve lipit metabolizmasını geliştirerek ve pankreatik β hücrelerinin fonksiyonunu teşvik ederek insülin direncinde ve tip 2 diyabette metabolik düzensizliklerin azaltılmasında etkili bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (56).

2.4.5. İrisin'in Alzheimer hastalığı ile ilişkisi

İrisin'in öncülü olan FNDC5'in glia (örneğin astrositler ve mikroglia) ve çeşitli beyin bölgelerindeki nöronlarda yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir (57, 58).

İrisin kas dokusunda sentezlendiği ve serebellar Purkinje hücrelerinde ve hücreler arası sinir uçlarında bulunduğu belirlenmiştir (59,4).

Miyokinlerden irisin, kan beyin bariyerini geçebilir ve dayanıklılık egzersizi sırasında beyin işlevini korumak için bir nörokinin gibi davranabilir. Kantitatif kütle spektrometresi ile insan beyin omurilik sıvısında irisin varlığı tanımlanmıştır. Bununla birlikte, kandan beyin omurilik sıvısına taşınma mekanizması bilinmemektedir (60).

Zhang ve arkadaşları (61) yaptıkları çalışmada, sıçanlara intraserebroventriküler olarak irisin enjekte ettiklerinde, sıçanların lokomotor aktivitesinin arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, fiziksel aktivitenin irisin aracılığıyla metabolik aktiviteyi ve lokomasyonu koordine edebilmek için merkezi sinir sistemine sinyal yolladığını ve irisin'in, MSS'deki metabolik cevapları düzenleyerek nöral farklılaşmaya katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (61). İrisin'in, prefrontal kortekste enerji metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla antidepresan benzeri etkiler yaptığı da rapor edilmiştir (63).

İrisin'in, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) üretimini düzenleyerek öğrenme ve hafıza işlevini geliştirdiğini gösteren birçok kaynak mevcuttur. BDNF beyinde yaygın olarak bulunan bir nörotrofindir ve sinaptik fonksiyonlarda ve nöronların hayatta kalmasında kritik rol oynadığı bilinmektedir (62). BDNF, LTP (long term potentiation; uzun süreli güçlendirme)'yi uyarır ve sinaptik bağlantıların gücünü artırır (64). BDNF; amigdala, prefrontal korteks ve hipokampustaki sinaptik plastisite ve nörogenezi modüle eder (65).

İrisin, BDNF üretiminde artışı sağlayan ve üretimi tekikleyen bir araçtır. FNDC5 ekspresyonunun kortikal nöronda siRNA (silencing RNA; susturucu RNA) kullanılarak yönlendirilmesinin BDNF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (65, 66). Egzersizde, irisin

salımının artması, nöronlarda BDNF üretiminin artmasına neden olur. İrisin'in terapötik belirtileri, hastalık durumlarında nöron koruyucu olarak ya da yaşlı popülasyonda idrakin iyileştirilmesi için verilen bir polipeptid ilaç olarak geliştirilebileceği bildirilmiştir (66).

Moon ve arkadaşları (67) hipokampal nörogenezin doza bağımlı olarak irisin tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Bu çalışmada fizyolojik irisin konsantrasyonları (5-10 nmol/L) fare H19-7 hipokampal nöronal hücre çoğalması üzerine herhangi bir etki yapmazken, farmakolojik konsantrasyonlarda (50-100 nmol/L) hücre çoğalmasını arttırdığı saptanmıştır (67).

Deneyisel AH fare modelinde FNDC5/irisin düzeylerinin hipokampus ve beyin omurilik sıvısında azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, beyindeki irisin düzeyindeki azalmanın LTP ve yeni nesne tanıma hafızasını bozduğu bildirilmiştir (8).

2.4.6. İrisin'in cinsiyet ile ilişkisi

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; dolaşımdaki plazma irisin düzeylerinin, sağlıklı erkeklerde sağlıklı kadınlardakinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (15). Yağsız vücut kitlesine göre düşünüldüğünde dolaşımdaki irisin seviyesi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak irisin seviyesini belirlemede cinsiyetten ziyade yağsız vücut kitlesinin etkili olduğu ileri sürülmüştür (68). Cinsiyet ile irisin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılacak olursa yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Lopez-Legarrea ve arkadaşları (69) ile Blüher ve arkadaşları (70) yaptıkları çalışmalarda cinsiyet ile irisin arasında bir ilişki olmadığını belirtirken; Al-Daghri ve arkadaşları (71) yaptıkları çalışmada, dişilerde serum irisin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Uygulanan Prosedürler

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KSÜ HADYЕК) tarafından onaylanan (Ek-1) mevcut çalışmada toplam 60 adet (denek sayıları literatür taramasına göre belirlendi), 200-250 gr ağırlığında 12-16 haftalık Wistar-albino türü dişi sıçanlar ile 300-350 gr ağırlığında 12-16 haftalık Wistar-albino türü erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar her grupta on tane olmak şartıyla rastgele altı eşit gruba bölündü. Deney hayvanları, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nden (KSÜ DETAB) temin edildi ve deney protokolü de aynı yerde gerçekleştirildi.

1. Grup I Erkek Kontrol grubu (n=10),
2. Grup II Erkek Sham grubu (n=10)
3. Grup III Erkek Alzheimer grubu (n=10)
4. Grup IV Dişi Kontrol grubu (n=10),
5. Grup V Dişi Sham grubu (n=10)
6. Grup VI Dişi Alzheimer grubu (n=10)

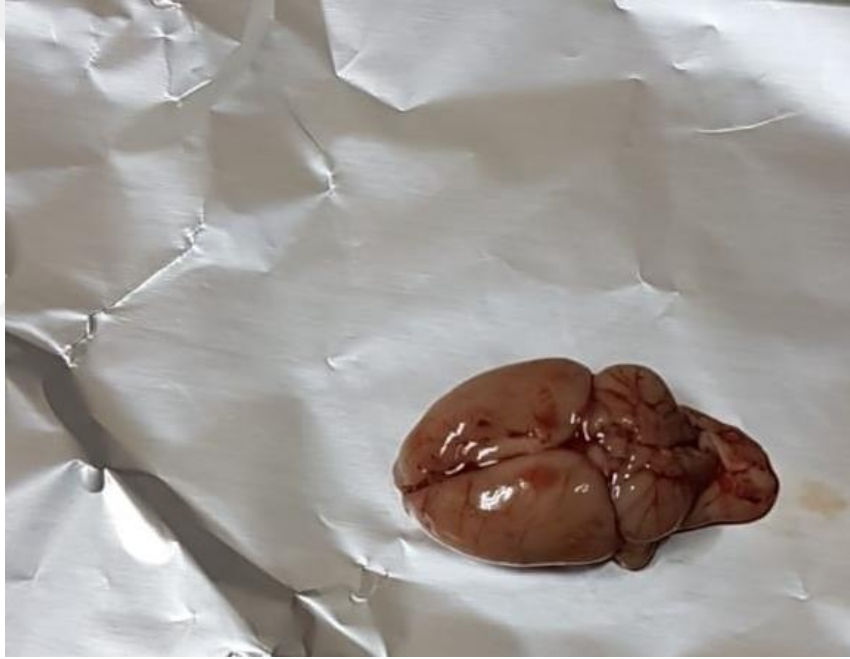
Çalışmamızdaki hayvanlar sessiz, stressiz, 12 saat karanlık/aydınlık döngüsünde, ısı ve nemi standardize edilmiş ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, $\%62 \pm 7$ nem oranı), 5 kişilik gruplar halinde içerisinde su ve yiyeceğe serbest erişim olan kafeslerde ve havalandırılan odalarda muhafaza edildi. Hayvanların ağırlıklarına göre madde uygulaması yapıldığından hayvanların ayırt edilebilmesi için kuyrukları boyanarak işaretlendi. Çalışma süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması yapılmadı. Hayvanlara yapılan madde uygulamaları sirkadiyen ritime uygun olarak her gün aynı zaman diliminde yapıldı. Hayvanların ağırlık değişimleri deneyin başlangıcında, her hafta başında ve sonunda olmak üzere ölçülerek takip edildi.

İrisin'in hem beyin ve beyinle ilişkili yapılarda hem de nörolojik bir rahatsızlık olan Alzheimer hastalığında muhtemel koruyucu etkilerinin araştırılması için deneysel Alzheimer hastalığı modeli oluşturuldu. Bunun için nöral hasara neden olan alüminyum klorür (AlCl_3) (sigma-Aldrich) toksik maddesi kullanıldı. Bu Alzheimer modeli, 45 gün süreyle intraperitoneal yolla (40 mg/kg/gün/ip) fizyolojik serumda çözülmüş AlCl_3 enjeksiyonu ile meydana getirildi (72). Günlük olarak hazırlanan çözeltiler enjeksiyon yapılmaya kadar

+4°C sıcaklıkta hava ile teması kesilerek korundu. Çözeltiler deney sırasında oda sıcaklığına getirilerek insülin iğnesi yardımıyla enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan bölgenin irrite olmaması için enjeksiyon yapılan bölge her gün değiştirildi.

Kontrol grupları deney sonlanana kadar herhangi bir işleme tabi tutulmamışken, sham gruplarına enjeksiyonun ve stres faktörünün deneyde nasıl bir etki oluşturduğunun anlaşılması için Alzheimer grubuna yapılan müdahalenin aynısı yapıldı, ancak alüminyum klorür yerine serum fizyolojik kullanıldı.

Alzheimer modelleri oluşturulduktan sonraki gün (46.gün) kontrol, sham ve patolojik gruplardaki hayvanlar ketamin-ksilazin (50/10 mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak kanları alındıktan sonra eksanguinasyon ve servikal dislokasyon yolu ile deney sonlandırıldı.



Şekil 5. Alzheimer grubundan alınan beyin dokusu

Her bir hayvanın tüm beyin dokusunun diseksiyonu yapılarak sıvı azota tankına aktarıldı. Doku homojenatından bakılacak parametreler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyoteknoloji Araştırma Merkezi (KSÜBAM)'ne götürülerek -80°C'lik derin dondurucuda (Sanyo MDF-U6086) saklandı. Histolojik inceleme için ayrılan dokular ise %10'luk formaldehitte tespit edildi. Deney sonlandırma aşamasında intrakardiyak eksanguinasyon metodu ile tüm hayvanların kanları hem plazma hem de serum çalışmaları

için EDTA'lı tüpler ve kuru tüplere alındı ve santrifüj işleminden sonra biyokimyasal analizleri yapıldı.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) test metodu ve spektrofotometrik yöntemler ile oksidatif stres, antioksidan aktivite, protein, antikor seviyeleri ile pro ve anti-inflamatuar parametrelerin tespiti:

Aşağıda isimleri verilen kitler ticari olarak temin edildikten sonra üretici firmanın prosedürü doğrultusunda çalışmalar gerçekleştirildi. Ardından primer antikorlar ve horseradish peroksidaz (HRP) konjugatlar kullanılarak elde edilen renk değişiklikleri 450/630 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü.

Malondialdehit (MDA) reaktif oksijen türleri, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), protein karbonil (PC) enzim seviyeleri, spektrofotometrik metot ile; irisin ve tümör nekroz faktör – alfa (TNF- α) seviyeleri ELISA yöntemi ile hem kan serumu hem de beyin doku homojenatında bakıldı. Beta-amiloid-42 (AB42) antikor seviyeleri immunohistokimyasal olarak tüm beyin dokusunda analiz edildi. Histopatolojik olarak hematoksilen-eozin ve crystal violet boyamaları yapıldı ve patolojik yapılar tespit edildi.

3.2.1. Dokuların homojenizasyonu

Alınan beyin dokusu yaş ağırlıkları tartıldı. Dokular izotonik tuzlu su çözeltisiyle yıkandıktan sonra kıyılmıştır. Buz üzerinde %1.15 potasyum klorür (KCl), 0.01 M fosfat tamponlu tuz solüsyonu (PBS) (pH 7.4) içeren tampon çözeltisi içerisinde mekanik homojenizatör ile homojenize edildi. 2000-3000 RPM hızla yaklaşık 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra elde edilen süpernatantlar analiz yapılncaya kadar -80°C da saklandı.

3.2.2. Doku ve serum irisin düzeyinin ölçümü

Doku ve serum irisin miktarının belirlenmesinde Bt lab marka (Katolog No: E6281Ra) sayısal sandviç enzim immunoassay tekniği kullanıldı. İrisin analizi, sıçanlardan elde edilen serum ve doku örneklerinde, ELISA yöntemiyle üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çalışıldı. Analiz basamakları aşağıdaki şekilde yapıldı:

Kullanılmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve deney oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi. Örnek kuyucuklara 40µl numune eklendi, sonra numune kuyucuklarına 10µl anti-irisin antikoru eklendikten, sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldıktan sonra plaka sızdırmaz bir madde ile kapatılıp 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık sağlayan madde çıkarıldıktan sonra plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için 30 sn ile 1 dk arası en az 0,35 ml yıkama tamponu kuyucuklarda bekletilerek yıkama sonrasında plaka kağıt havlu veya başka bir malzeme ile kurulandı. Her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu-A eklendikten sonra her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu-B eklendi. Tekrardan sızdırmazlık maddesiyle kaplı plaka karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin hemen sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 10dk içinde 450nm mikropate okuyucuda her kuyucuğun optik yoğunluğu hemen okundu ve sonuçlar ng/ml olarak elde edilerek veriler kaydedildi.

3.2.3. Doku ve serum TNF- α düzeyinin ölçümü

Serum TNF- α (Tümör nekroz faktörü- α) miktarının belirlenmesinde, Bt lab marka (Katalog No:C1QTNF15) sayısal sandviç enzim immunoassay tekniği kullanıldı. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler talimatlara göre hazırlandı. Kullanılmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Deney, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi. Örnek kuyucuklarına 40µl numune eklendikten sonra numune kuyucuklarına 10µl anti-C1QTNF15 antikoru eklendi. Daha sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklenerek iyice karıştırıldı. Plaka bir sızdırmaz madde ile kapatıldı. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için en az 0.35 ml yıkama tamponu kullanıldı ve 30 saniye ile 1 dakika arasında kuyucuklarda bekletildi. Plaka, kağıt havlu veya başka bir emici malzemeye kurulandı. Her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu-A ve sonra her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu-B eklendi. Yeni bir sızdırmazlık maddesi ile kaplı plaka karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklenerek mavi rengin hemen sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Durdurma çözeltisi eklendikten 10dk içinde 450nm mikropate okuyucuda her kuyucuğun optik yoğunluğu hemen okundu ve sonuçlar ng/ml olarak kaydedildi.

3.2.4. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivite tayini

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin belirlenmesinde, Sun ve arkadaşlarının (103) yöntemi ile Durak ve arkadaşlarının (104) yaptığı modifikasyon kullanıldı. Eğer ortamda SOD yoksa mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD varsa mavi-mor renk açığa çıkmamakta ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak farklı tonlarda renk oluşmaktadır.

Bu amaçla kullanılan kimyasallar şunlardır:

1. 400 ml ksantin (18.26 mg),
2. 200 ml EDTA (50 mg),
3. 120 ml Na₂CO₃ (5.08 gr)

Yöntem ise şu şekildedir:

Deney tüplerine öncelikle 2,85 ml SOD reaktifi konuldu. Üzerlerine 0.1 ml numune ekstraktlarından eklendi. Kör tüpüne ekstrap yerine 0.1 ml distile su konuldu. Sonra tüm karışımların üzerine 0,05 ml taze hazırlanmış Xantine-oksidadz ilave edilip hızlı bir şekilde altüst edilerek karıştırıldı ve 25°C'de 20 dakika inkübasyona alındı. İnkübasyon sonrası tüplere bekletilmeden durdurma solüsyonu olarak 0.1 ml CuCl₂ eklendi ve numunelerin köre karşı 560 nm'de absorbans değerleri ölçüldü.

3.2.5. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyinin tayini

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi Paglia ve Valentine (105)'in yöntemine göre tayin edildi. Bu yöntemde göre; redükte glutasyonun (GSH), okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesi GSH-Px katalizörlüğünde ve hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda oluşan GSSG'nin, GSH'a indirgenmesi glutasyon redüktaz ve NADPH'in yardımı ile olmaktadır. GSH-Px aktivitesi; NADPH'in hidrojenini kaybetmesi ile NADP'ye yükseltgenmesi sırasında azalan absorbans değerinin 340 nm'de spektrofotometrede okunmasıyla belirlenmektedir.

Yöntem ise şu şekildedir:

Cam deney tüplerine 2.65 ml EDTA'lı fosfat tamponu, 0.1 ml redükte GSH, 0.1 ml NADPH, 0.01 ml GSH redüktaz, 0.01 ml NaN₃ konduktan sonra 0.02 ml numune eklenerek 30 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından 0.1 ml H₂O₂ eklenen tüplerin spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda 0. ve 90. saniyedeki absorbans değerleri ölçülerek kaydedildi.

Hesaplama: GSH-Px (U/L): $[(\Delta A/t) / 6.22 \times 10^{-6}] \times (1/0.02)$

3.2.6. N-Butanol ekstraksiyonu ile malondialdehit MDA düzeylerinin tayini

Lipid peroksidasyonunun (LPO) son ürünü olan MDA 95°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek pembe renkli kromojen oluşturur. MDA tayini, oluşan bu kromojenin 537 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümü ile yapılmaktadır.

Yöntem ise şu şekildedir:

Kapaklı cam deney tüplerine 1,5 ml %0.1 lik fosforik asit, 0.5 ml %0.6'lık TBA (0.6 gr TBA'nın 100 ml %1 lik fosforik asitte çözülmesi ile hazırlandı) konulmasının ardından tüplerine 0.25 ml numune ilave edilerek çalkalayıcı ile karıştırıldı. İşlem sonrasında tüplerin ağızları kapatılarak 95°C de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tüplerde pembe-kırmızı renk oluşumu gözlemlendi. Tüpler soğuk su altında soğutulularak her tüpe 2 ml n-butanol eklendi ve 5 dakika boyunca vorteksle karıştırıldı. Vorteksleme işlemi sonrasında numuneler 1500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerde üstte kalan süpernatantlar (n-butanol fazı) temiz tüplere alındı. Kör tüpüne numune yerine 1 ml n-butanol konuldu (Kör AD: 0.036) ve 537 nm dalga boyunda köre karşı numunelerin MDA tayinleri yapıldı (MDA tayinleri yapılırken spektrofotometrenin kuartz kapları her numune ölçüm öncesi butanol ile yıkandı).

3.2.7. Protein karbonil (PC) seviyesinin belirlenmesi

Oksidatif stresin göstergesi olan protein karbonil seviyesi daha önce gerçekleştirilen prosedüre göre ölçüldü (78, 79). Bu yönteme göre protein karbonil grupları, proteinlerin karbonil gruplarının 2,4 dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile reaksiyonu sonucunda hidrazin oluşması temel alınarak 370 nm dalga boyunda ve toplam protein miktarı 280 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Deneyin yapılışı ise şu şekilde gerçekleştirildi: DNPH'lı ve DNPH'sız olarak iki tane cam deney tüpü PC içeriğini ölçmek için alındı. 0.5 ml doku homojenatı iki tüpe de eklendi ve sonrasında 2 ml HCl DNPH'sız tüpe koyuldu, 2 ml DNPH da DNPH'lı tüpe koyuldu. Tüpler karıştırma işlemi için vortekste 15 dakikada bir karıştırıldıktan sonra 1 saat kadar oda sıcaklığında bekletildi. 2.5 ml %20' lik TCA iki tüpe de eklendi ve tüpler 5 dakika kadar 12000 RPM'de santrifüj edilerek elde edilen süpernatant atıldı ve çalışmaya pelletle devam edildi. Daha sonra tüplere 2 ml kadar %10' luk TCA koyuldu ve tüpler 5 dakika kadar 12000 RPM'de santrifüj edilerek aynı şekilde süpernatant uzaklaştırılarak çalışmaya pelletle devam edildi. Tüplere 2 ml Ethanol/Etil asetat [1:1 (v/v)] koyuldu ve tüpler 5 dakika kadar 12000 RPM'de santrifüj edildi gene aynı şekilde süpernatant uzaklaştırıldı ve çalışmaya pelletle devam edilerek bu işlem üç kez tekrar edildi. Tüplere 1 ml Guanidin-HCl [20mM Dipotasyum Fosfat (KH₂PO₄) tamponunda hazırlandı, pH=2.3] koyuldu ve vortekste 10 dakika kadar karıştırıldıktan bir süre kadar örneklerin çözünmesi için bekletildi. Guanidin-HCl'ye karşı örneklerin absorbanları 280 nm dalga boyunda ve 370 nm dalga boyunda ölçülerek veriler kaydedildi.

3.3. Histolojik Çalışmalar

3.3.1. Işık mikroskopik işlemler

Tüm gruplardaki sıçanlardan alınan beyin dokularına kod numaraları verilerek içinde %10'lük formaldehit içeren şişelere bırakıldı ve aşağıda belirtilen doku takip işlemleri sırası ile uygulandı:

1. Çeşme suyunda yıkama (gün boyu)
2. %70'lik alkolde 1 gece bekletme
3. %80'lik alkolde 1 saat bekletme
4. %96'luk alkolde 1 saat bekletme
5. %96'luk alkolde 1 saat bekletme
6. %100'lük alkolde 1 saat bekletme
7. %100'lük alkolde 1 saat bekletme
8. Ksilen'de 10 dakika bekletme
9. Ksilen'de 10 dakika bekletme
10. Ksilen'de 10 dakika bekletme

11. Ksilen + boncuk parafin 60°C'lik etüvde 1 saat bekletme
12. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 1 saat bekletme
13. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 2 saat bekletme.

Dokular, kesit alınması işlemlerine parafin bloklara gömülerek hazır hale getirildi. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2125RT) ile 5 µm'lik kesitler cam lamalar üzerine alındıktan sonra aşağıda sıralanan işlemlere tabi tutularak boyama işlemi gerçekleştirildi:

1. Ksilolde (20 dk.) bekletme
2. Ksilolde (10 dk.) bekletme
3. İki ayrı %96'lık alkol serisinde (5 dk.) bekletme
4. %80'lik alkol (10 dk.) bekletme
5. Çeşme suyunda yıkama
6. Hematoksilen boyasında (1 dk.) bekletme
7. Asit-alkol karışımına batırılıp çıkarma
8. Eozin solüsyonunda (1 dk.) bekletme
9. Suda (1 dk.) yıkama
10. %80'lik alkolde (10 dk.) bekletme
11. İki ayrı %96'lık alkol serisinde (10 dk.) bekletme
12. Ksilol serilerinde (20 dk.) bekletme
13. Entellan ile kapatma işlemi gerçekleştirildi.

İncelemeye hazır hale gelen kesitler, Olympus BH 40 marka kamera ataçmanlı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi.

3.3.2. Parafin kesitlerde histopatolojik ışık mikroskobisi işlemleri

Konvansiyonel ışık mikroskobik inceleme için parafine gömülen dokulardan yine mikrotom (Leica RM2125RT) ile 5 µm'lik kesitler polilizinli cam lamalar üzerine alındıktan sonra aşağıda sıralanan işlemlere tabi tutularak Hematoksilen-Eozin boyama işlemi gerçekleştirildi:

1. 48°C'lik etüvde 1 gece bekletme
2. Üç değişik ksilolde 5'er dakika bekletme
3. Sırasıyla, absolute, %96 ve %80'lik alkolde 5'er dakika bekletme
4. Distile suda 5 dakika yıkama

5. Sitrat buffer solüsyonu (pH=6) ile mikro dalga fırında 15 dakika (5x3) antijen retrieval işlemi
6. 20 dakika oda ısısında bekletme
7. 5 dakika PBS'de yıkama
8. 15 dakika %3'lük hidrojen peroksidad' da bekletildi
9. 5 dakika PBS'de yıkama
10. Hematoksilen ve eozin solüsyonlarında 60 dakika bekletme
11. 5 dakika PBS'de yıkama
12. Converter-POD? solüsyonunda 30 dakika yıkama
13. 5 dakika PBS'de yıkama
14. DAB-kromojen'de 7 dakika bekletme
15. Distile suda iyice yıkama
16. Mayer's hematoksilen'de 10 saniye zıt boyama
17. Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatma işlemi.

3.3.3. Parafin kesitlerde immünohistokimyasal ışık mikroskopisi işlemleri

İncelemeye hazır hale gelen kesitler Olympus BH 40 marka kameralı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi. Doku takipleri yapıp parafin bloklara gömülen doku örneklerinden 5 µm kalınlığında histopatolojik kesitler alındı ve immünohistokimyasal boyama için aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı:

Boyama Tekniği;

Alınan kesitler, bir gece 60°C'lik etüvde tutularak soğutulduktan sonra 30 dk süreyle iki kez ksilen'de bekletildi. Gerekli bilgiler lamın üzerine kurşun kalemle yazıldı. Kesitler sırasıyla; %96, %80, %70 ve %60'lik etil alkol'de 2'şer dk dinlendirildikten sonra distile su ile 10 dk yıkandı. Kesitlerin çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkandı. Kullanılacak antikor için önerilen antijen "retrival" yöntemi uygulanarak yeniden PBS solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkandı. 5 dakika endojen peroksit blokajı yapıldı (%3 H₂O₂). Tekrardan PBS solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkandı. Kesitler üzerine blok solüsyonu (non-immün serum) damlatılarak 1 saat bekletildi. Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırıldı, uygun şekilde dilüsyonu yapılmış 50 µl primer antikor damlatıldı ve kapalı nemli kutuda 1 saat oda ısısında bekletildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkandı. Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor damlatılarak, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda ısısında

bekletildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5dk yıkandı. Hazırlanan streptavidin ile işaretli sekonder antikor damlatılarak kapalı nemli kutuda 30 dk oda ısısında bekletildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkandı. DAB solüsyonu damlatılarak 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkandı. Distile su ile yıkandı. Mayer hematoksileni ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 1-5 dk boyandı. Distile su ile yıkandı. Sırasıyla %80, %96 ve %100'lük etil alkolde 1'er dakika bekletildi. Kesitler kuruduktan sonra 2 kez 5'er dakika ksilende şeffaflaştırıldı.

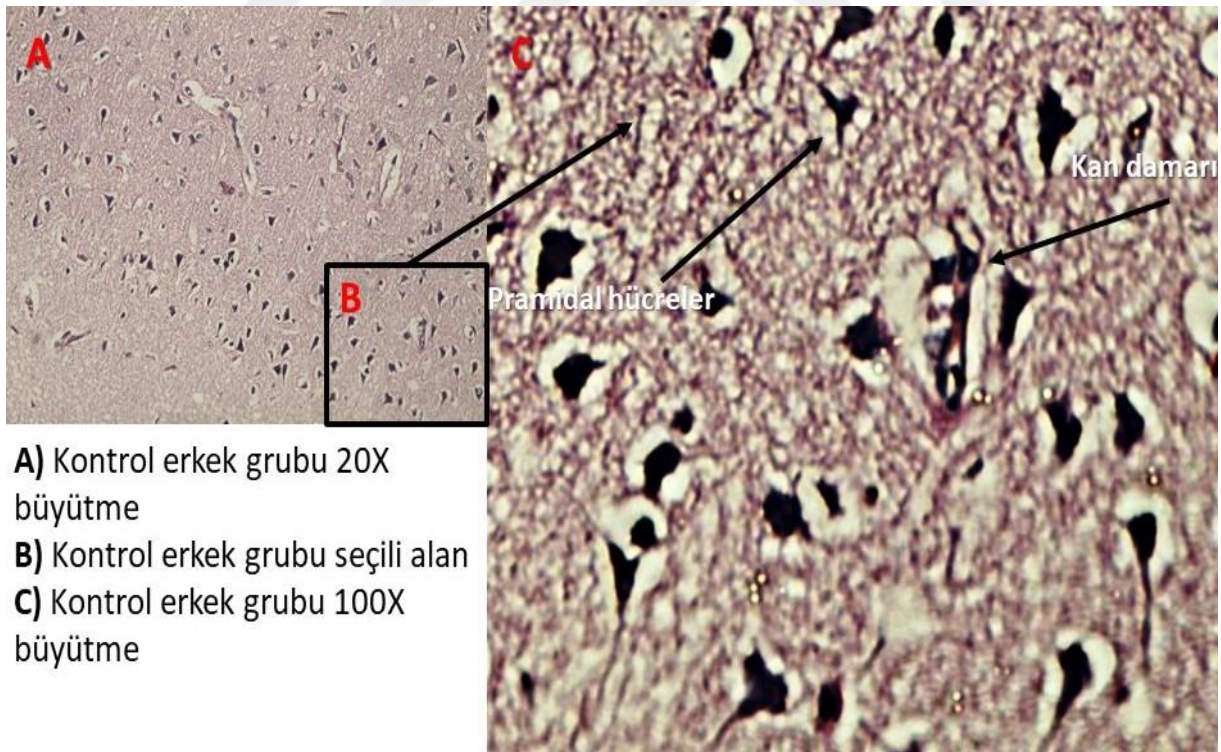
3.3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirmesinde, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde Kontrol, Sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) ile incelendi. Çoklu karşılaştırma için post-hoc testlerinden Tukey HSD, Tamhane T2 ve Dunnett testleri uygulandı. Erkek sıçan ve dişi sıçan karşılaştırmalarında bağımsız örneklerde t testi uygulandı. Normal dağılmayan değişkenlerde Kontrol, Sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık Kruskal Wallis H testi ile incelendi. Çoklu karşılaştırma için Dunn-Sidak testi uygulandı. Erkek sıçan ve dişi sıçan karşılaştırmalarında Mann-Whitney-U testi uygulandı. İstatistik parametreleri mean±SD (Ortalama±Standart sapma) ve Median (Q1-Q3) Medyan (%25 çeyreklik- %75 çeyreklik) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. Veriler IBM SPSS Statistics for Windows versiyon 22 programında değerlendirildi.

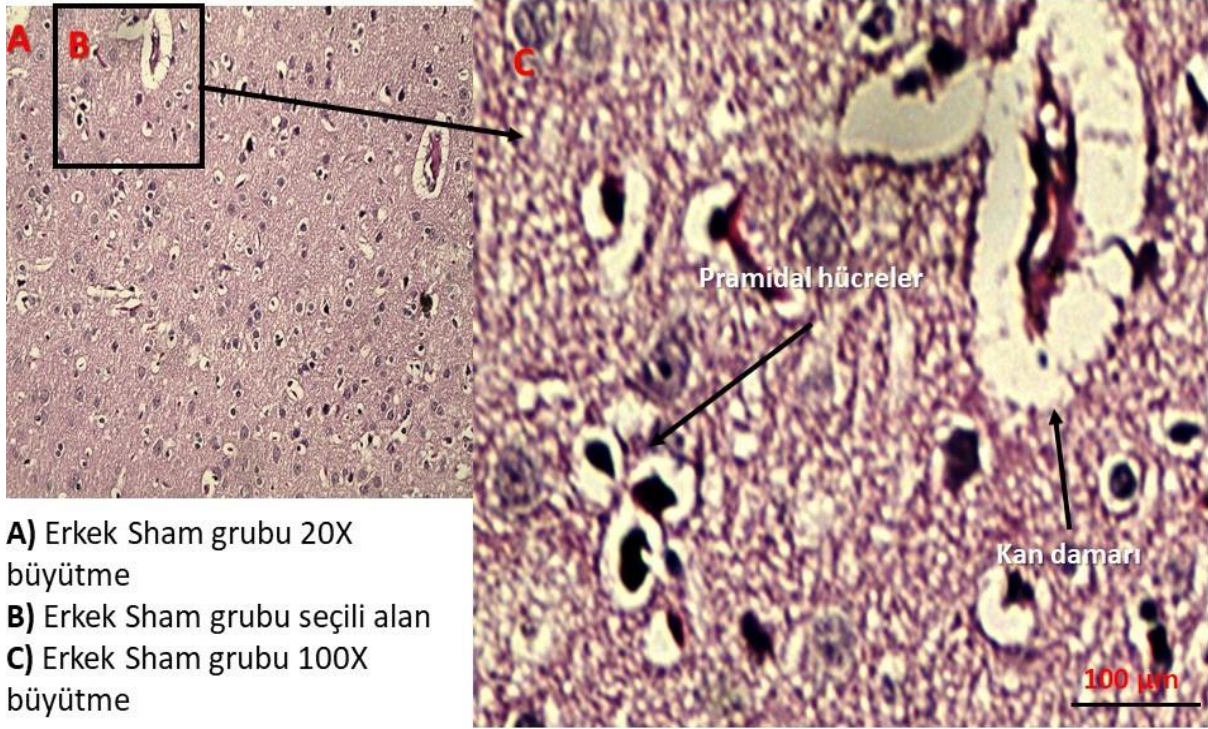
4. BULGULAR

Sıçanlarda $AlCl_3$ uygulamasıyla Alzheimer modeli başarılı bir şekilde oluşturuldu. Erkek sıçanlardan üç tanesi, dişi sıçanlardan iki tanesi muhtemel toksikasyon sebebiyle kaybedildi. Bunların yerine aynı grup yeni sıçanlar deney prosedürüne uygun bir şekilde ilave edildi.

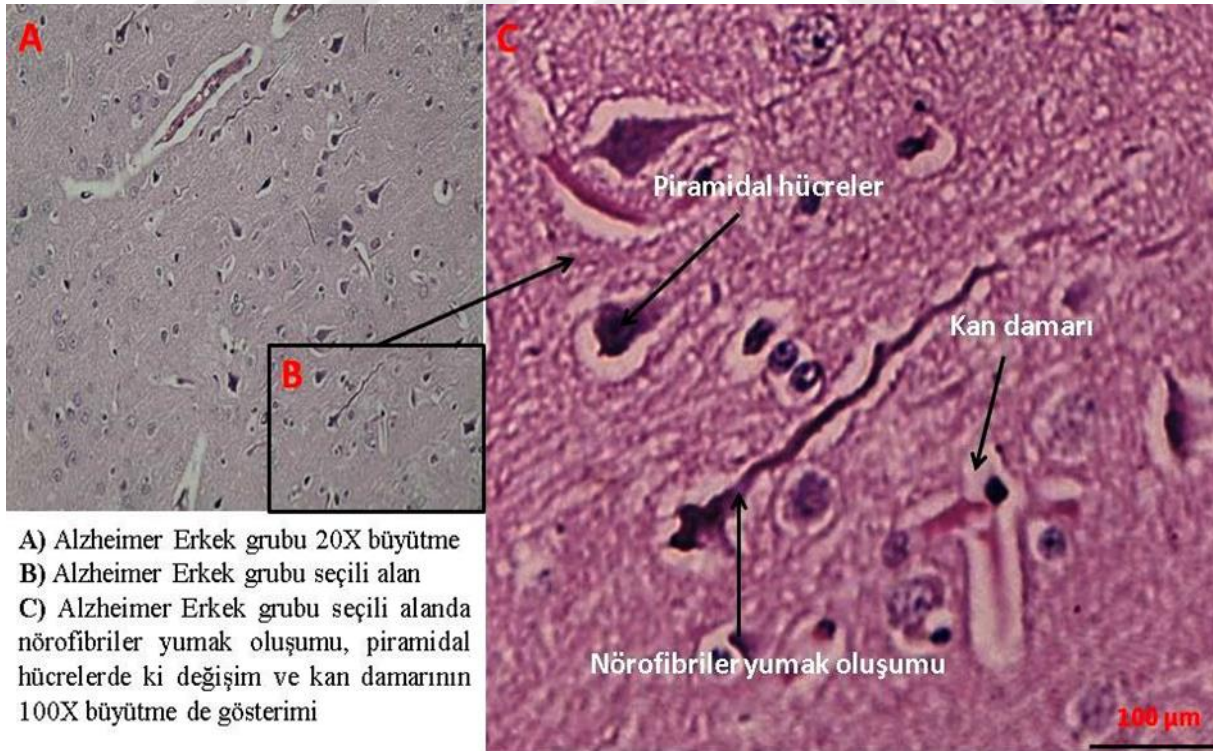
Alzheimer hastalığında beyinde görülen patolojik değişiklikleri ortaya koymak amacıyla hematoksilin-eozin ile boyanan preparatlar incelenerek gözden geçirildi. Kontrol ve sham grubunda erkek ve dişi sıçanların beyin dokularının korteks morfolojisi ve nöronal yapısının normal olduğu gözlemlendi (Şekil 6, Şekil 7) (Şekil 9, Şekil 10). Kontrol ve sham grubunda; normal piramidal hücreler, hücreler arası sınırların normal olduğu ve normal kan damarları gözlemlendi. Alzheimer grubunda ise beyin korteksinde fokal vakuoler dejenerasyon (abseleşmeler), çok sayıda nörofibriler yumaklar tespit edildi. Ayrıca belirgin derecede kan damarlarında aşırı genişlemeler ve hücreler arası sınırlarda belirgin kayıplar gözlemlendi (Şekil 8) (Şekil 11).



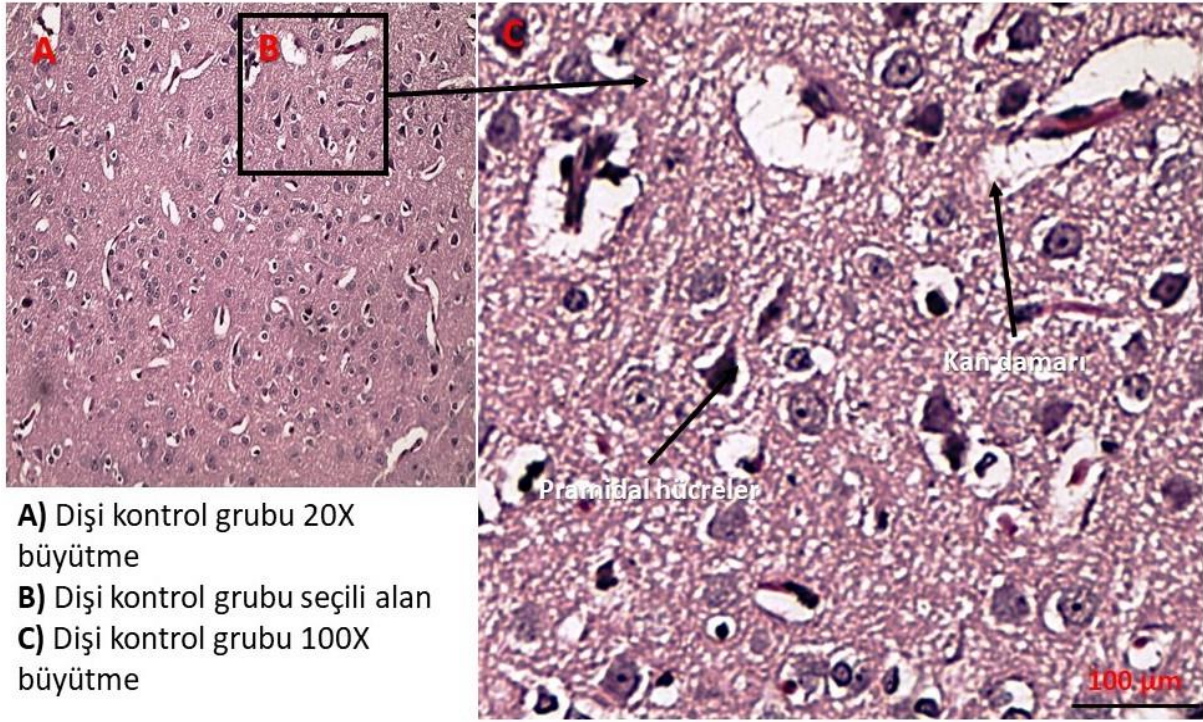
Şekil 6. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.



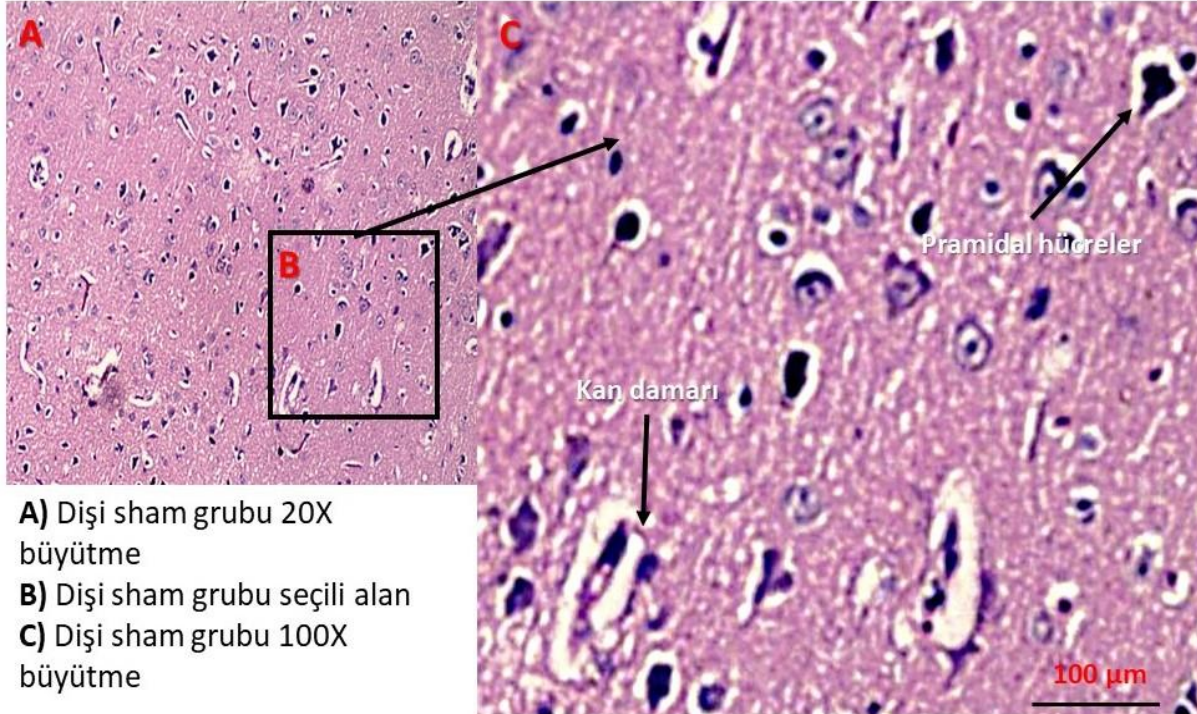
Şekil 7. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.



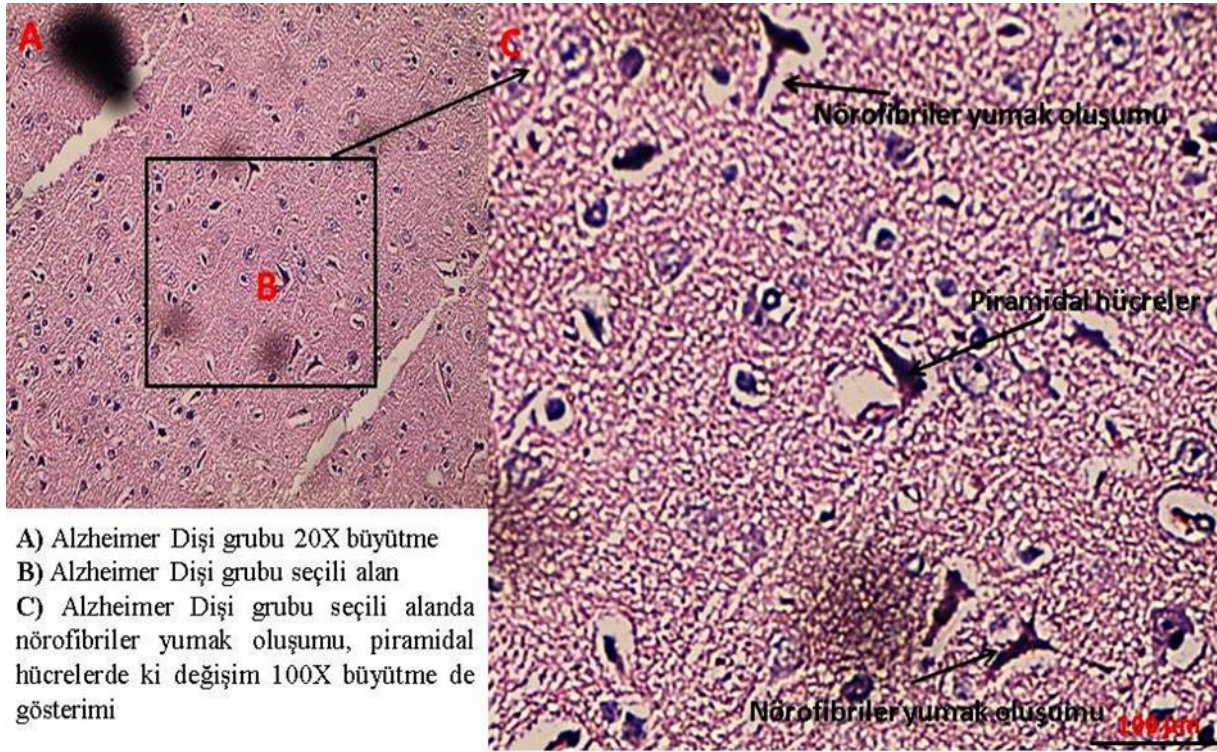
Şekil 8. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.



Şekil 9. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.

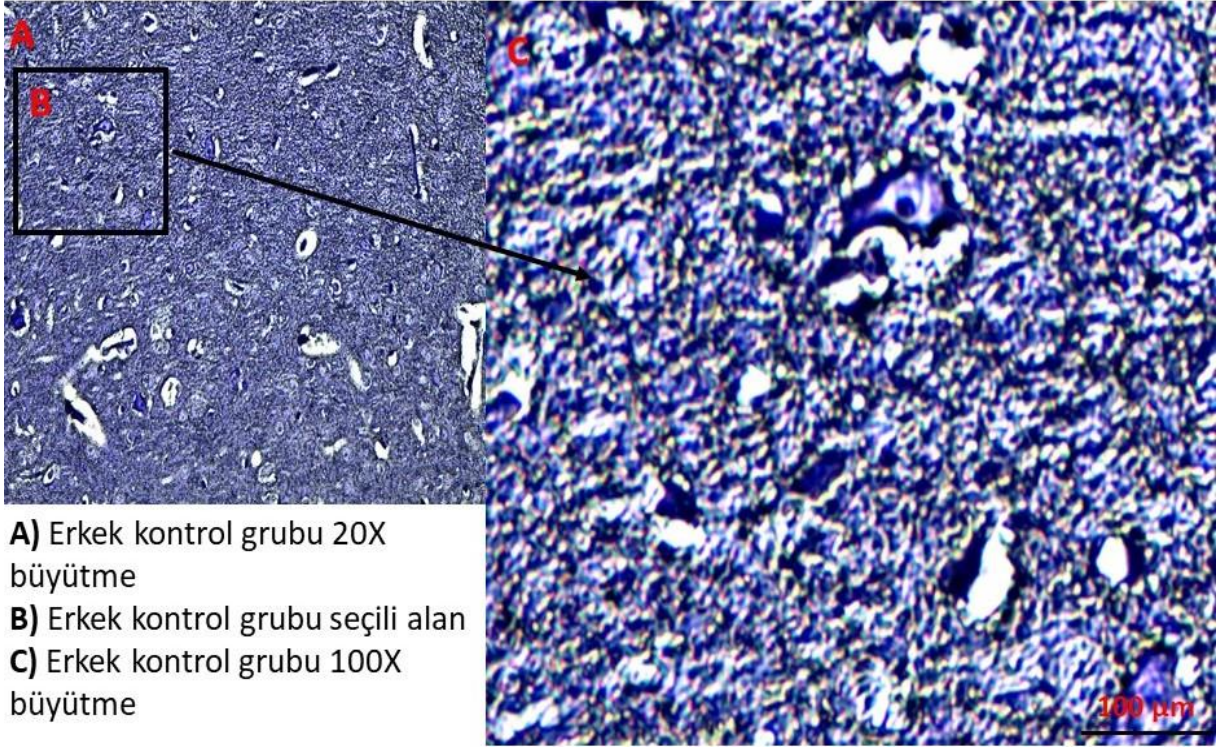


Şekil 10. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.

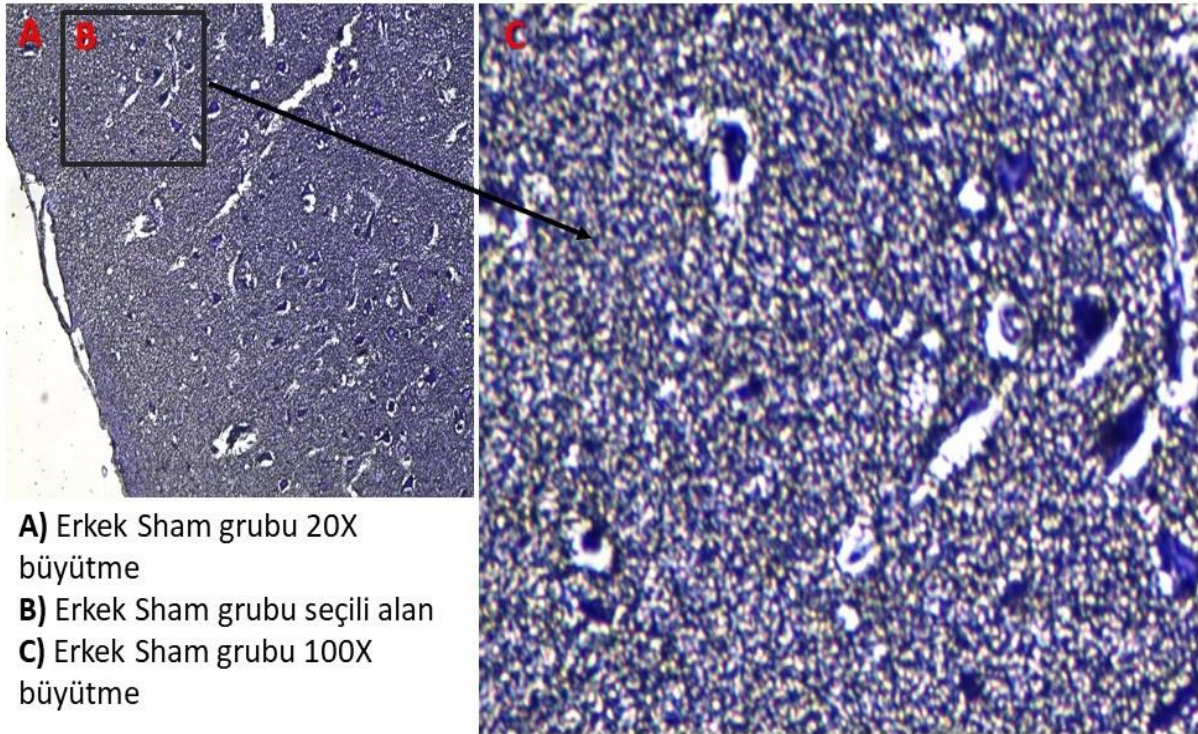


Şekil 11. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.

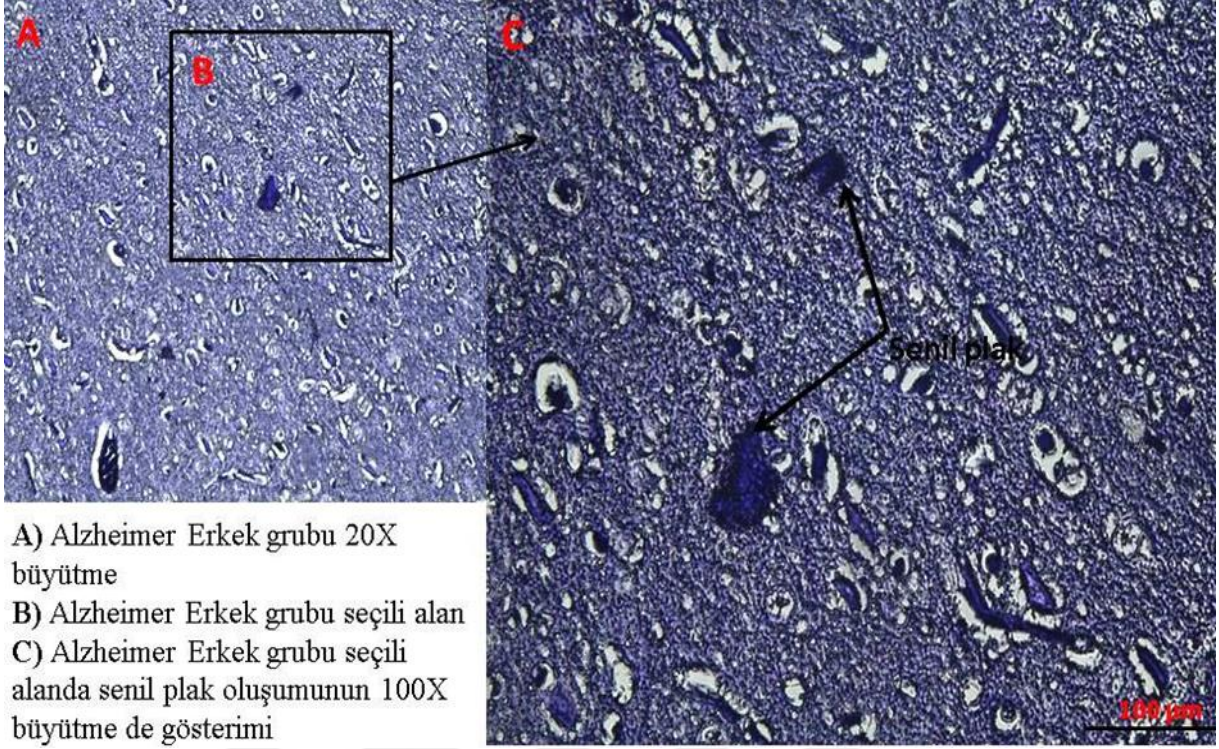
Beyin dokusunda, kristal viyole boyama yapılmış kesitler incelendiğinde ise; erkek ve dişi sıçanların kontrol ve sham gruplarında spesifik bir boyanma gözlenmedi (Şekil 12, Şekil 13) (Şekil 15, Şekil 16). Ancak erkek ve dişi sıçanların Alzheimer grubundaki kesitleri incelendiğinde ise boyanma yoğunluğunda belirgin bir artış olduğu ve senil plakların büyüklüklerinin ve sayısının arttığı tespit edildi. Nöronların hücre gövdelerinin ve uzantılarının etrafında amiloid plakların depolandığı ve bu alanların genişleyerek senil plakları oluşturduğu gözlemlendi (Şekil 14) (Şekil 17).



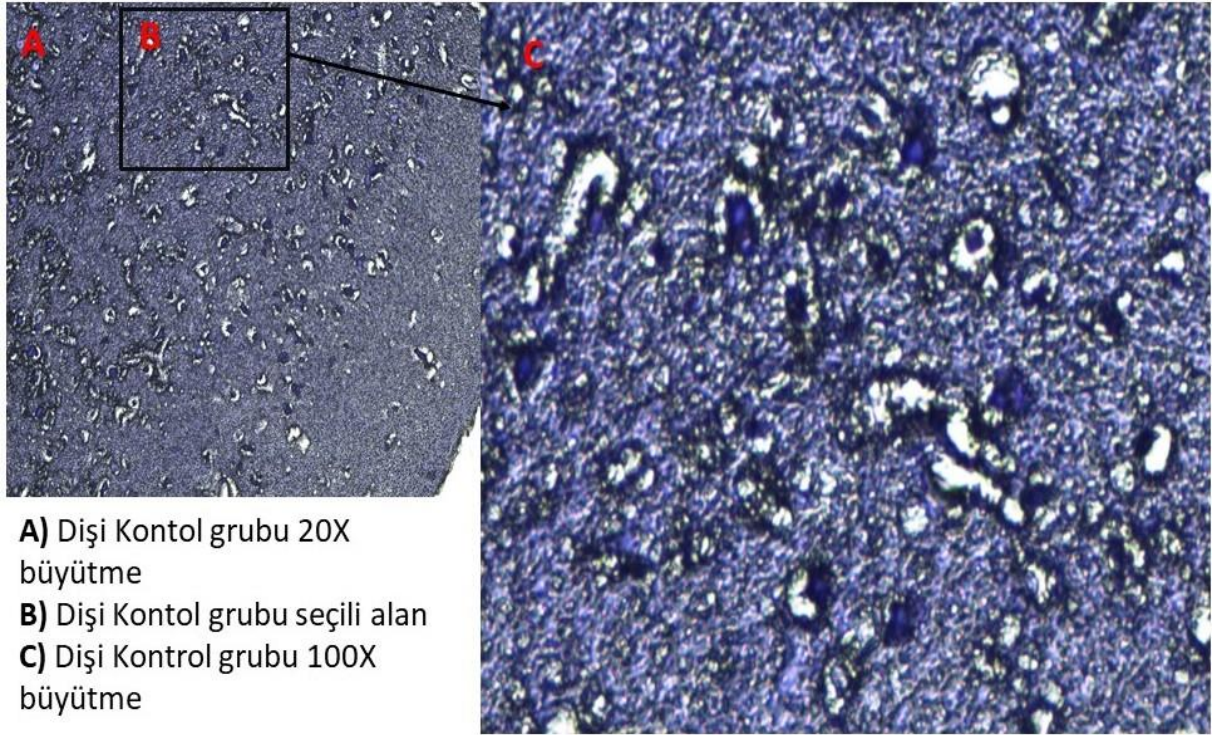
Şekil 12. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.



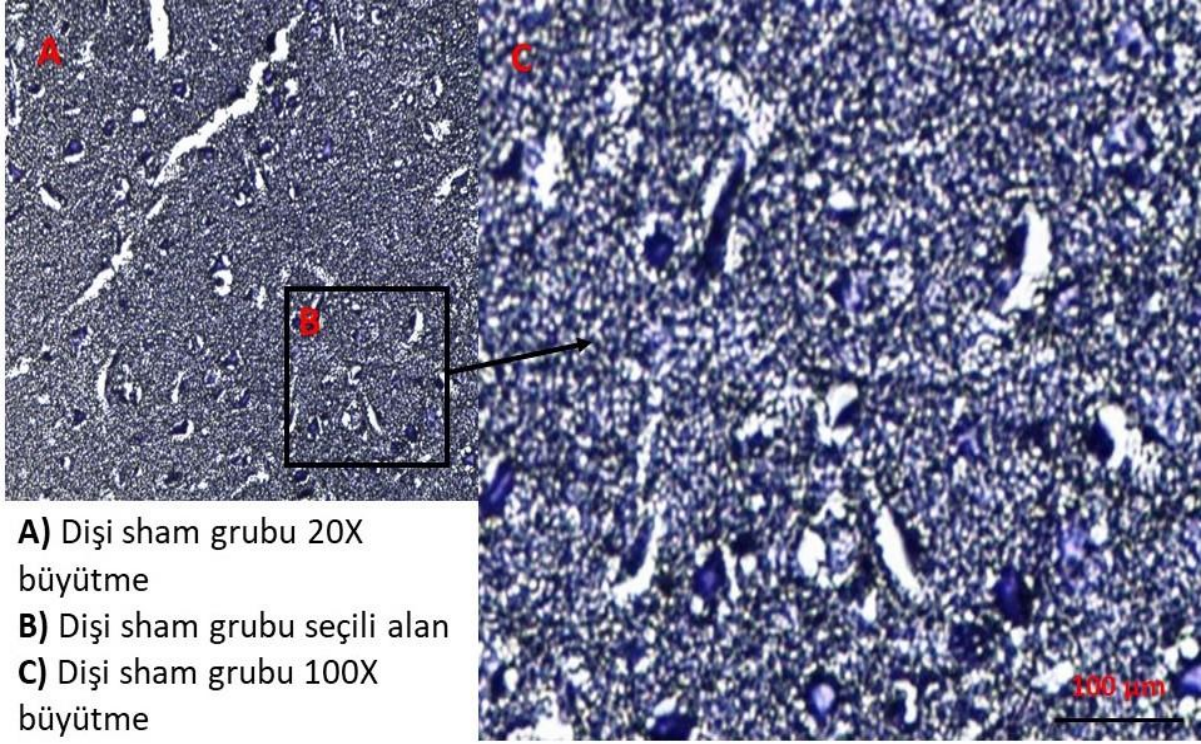
Şekil 13. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.



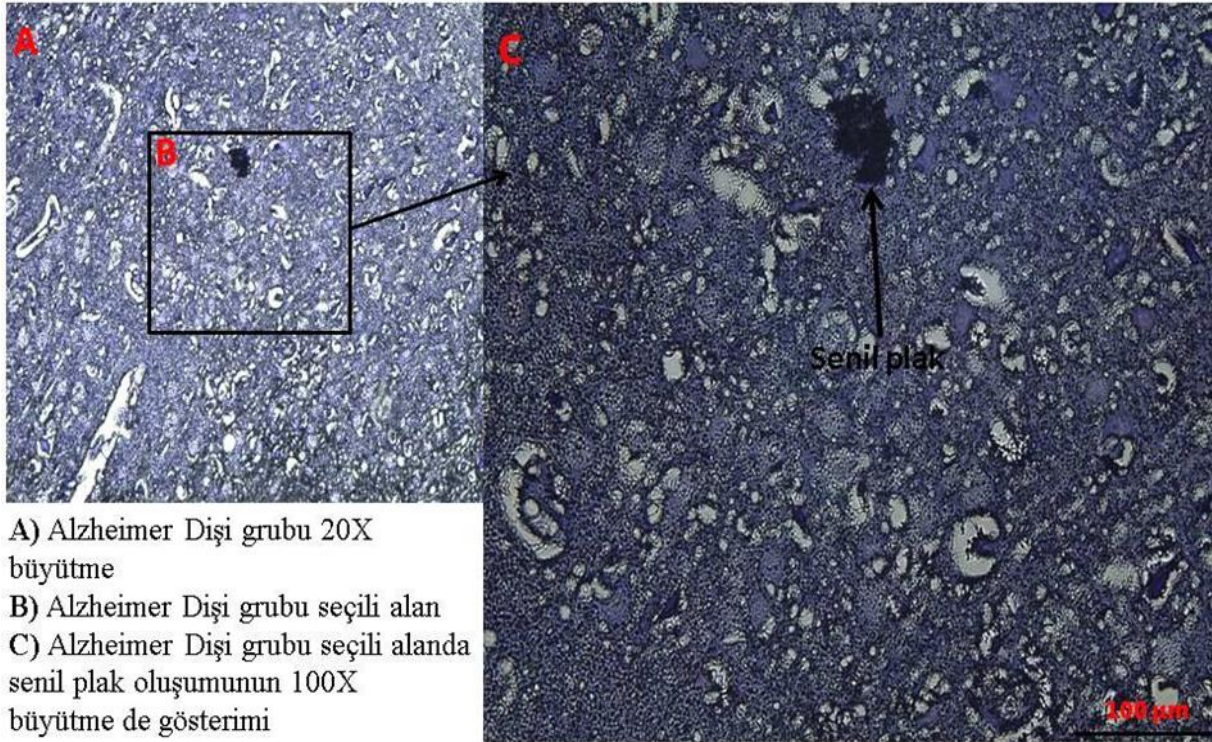
Şekil 14. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.



Şekil 15. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.



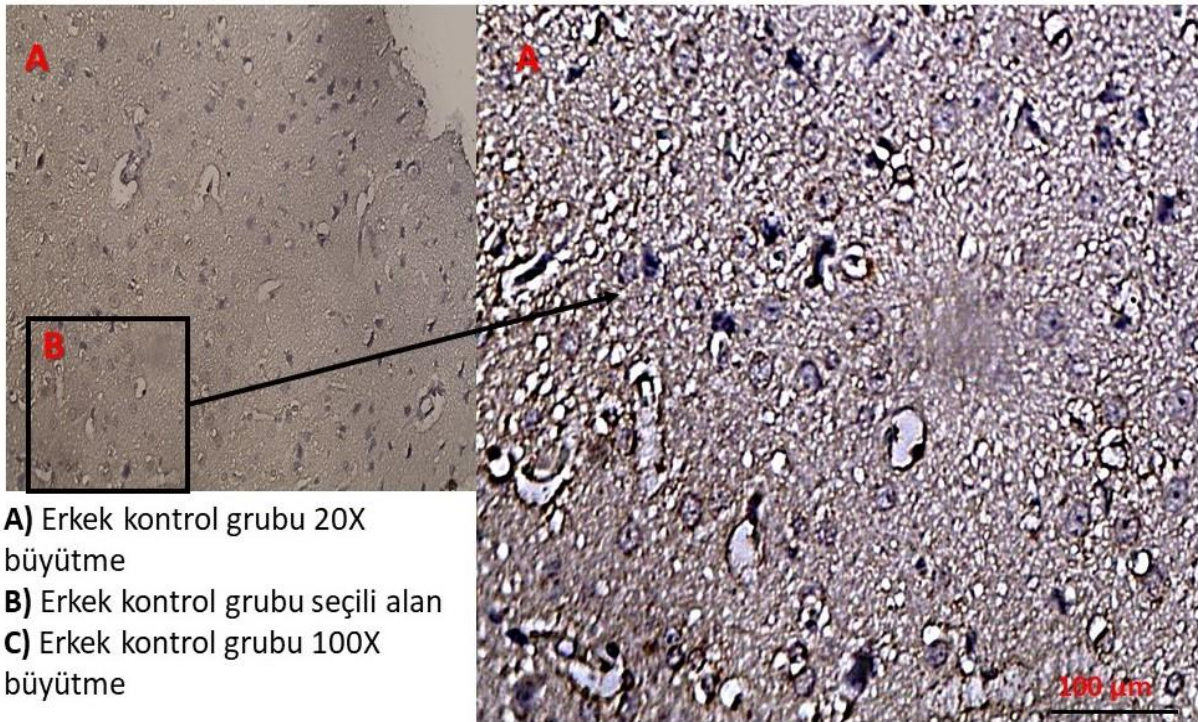
Şekil 16. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.



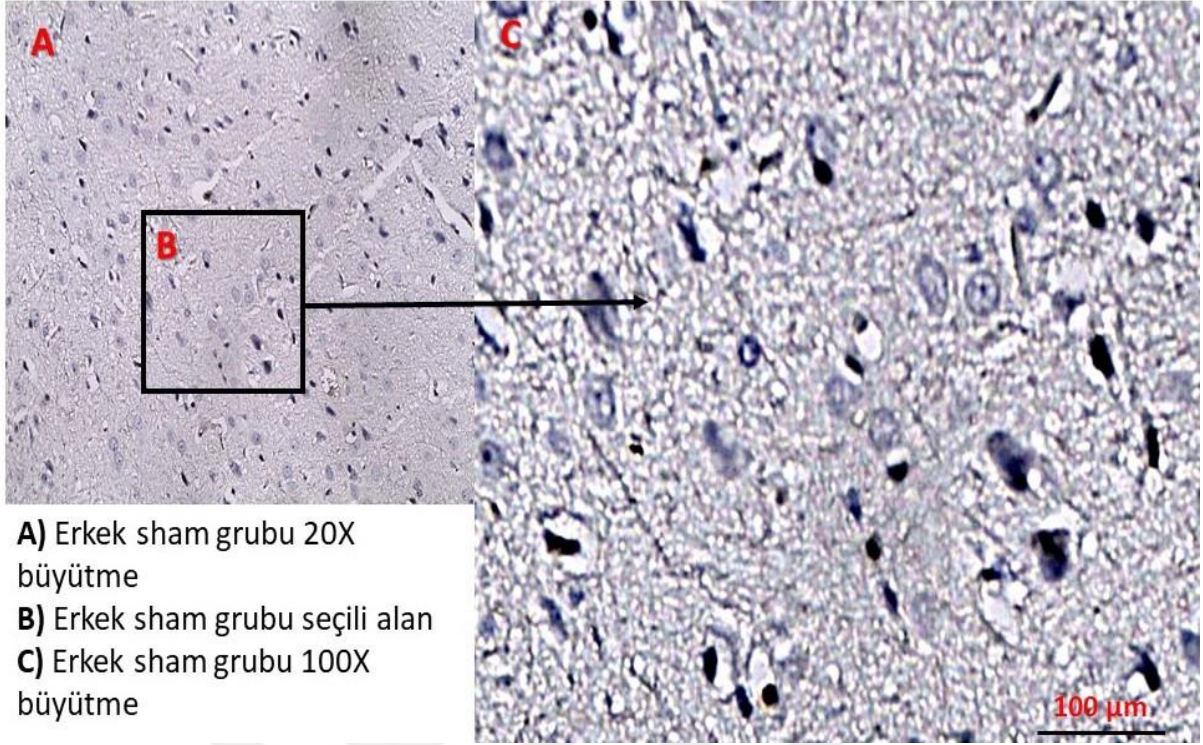
Şekil 17. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.

Çalışmamızda, Alzheimer'ın varlığını ortaya koymak için; tüm deney gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların beyin doku kesitlerinde yapılan immünohistokimyasal boyamada A β 1-42 proteini immün reaktivitesi gözden geçirildi. A β 1-42 proteininin beyin dokusunda görünür hale getirilerek incelenmesi için yapılan bu boyamada, saptanan reaksiyonun yoğunluğuna göre semi kantitatifdeğerlendirme yapıldı.

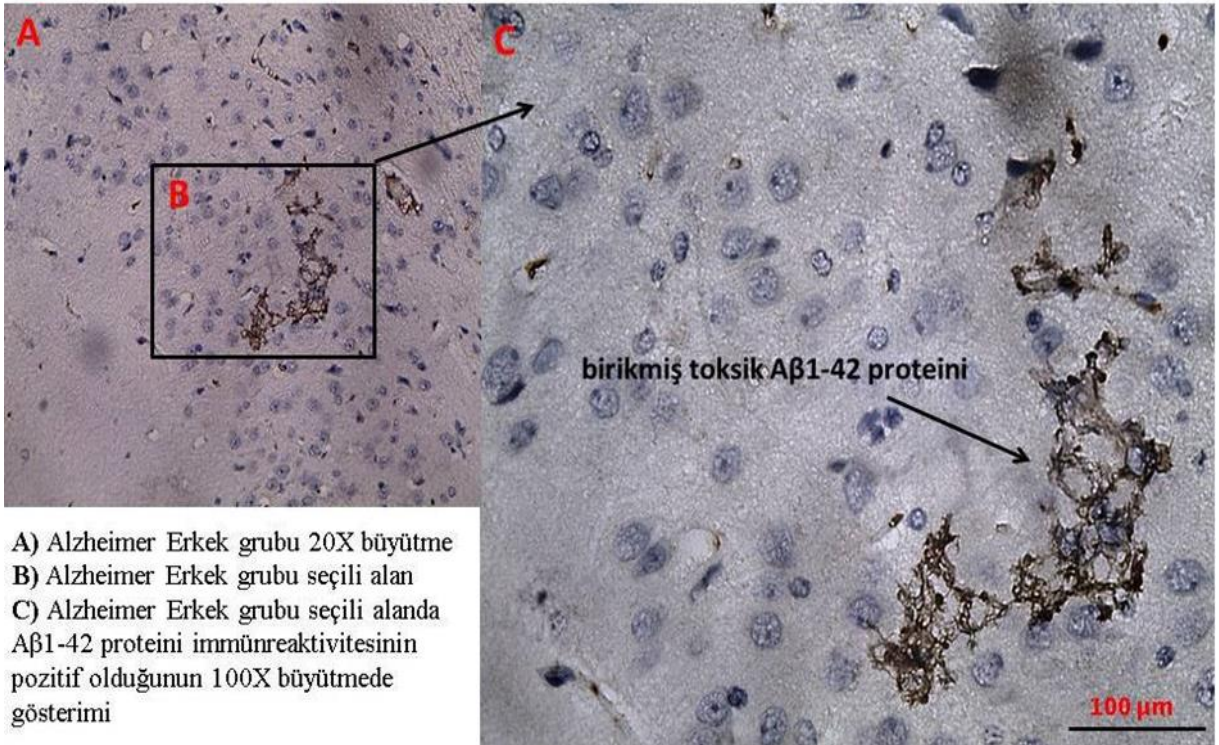
Erkek ve dişi sıçanların kontrol ve sham grubuna ait beyin kesitleri incelendiğinde, beyin korteksi bölgelerindeki hücre sitoplazmalarında, immünohistokimyasal olarak A β 1-42 proteini immün reaktivitesinin negatif olduğu (0) görüldü (Şekil 18, Şekil 19) (Şekil 21, Şekil 22). Alzheimer grubunda ise erkek ve dişi sıçanların beyin korteksi hücre sitoplazmalarında yoğun bir şekilde (3+) A β 1-42 proteini immün reaktivitesinde artış meydana geldiği tespit edildi (Şekil 20) (Şekil 23).



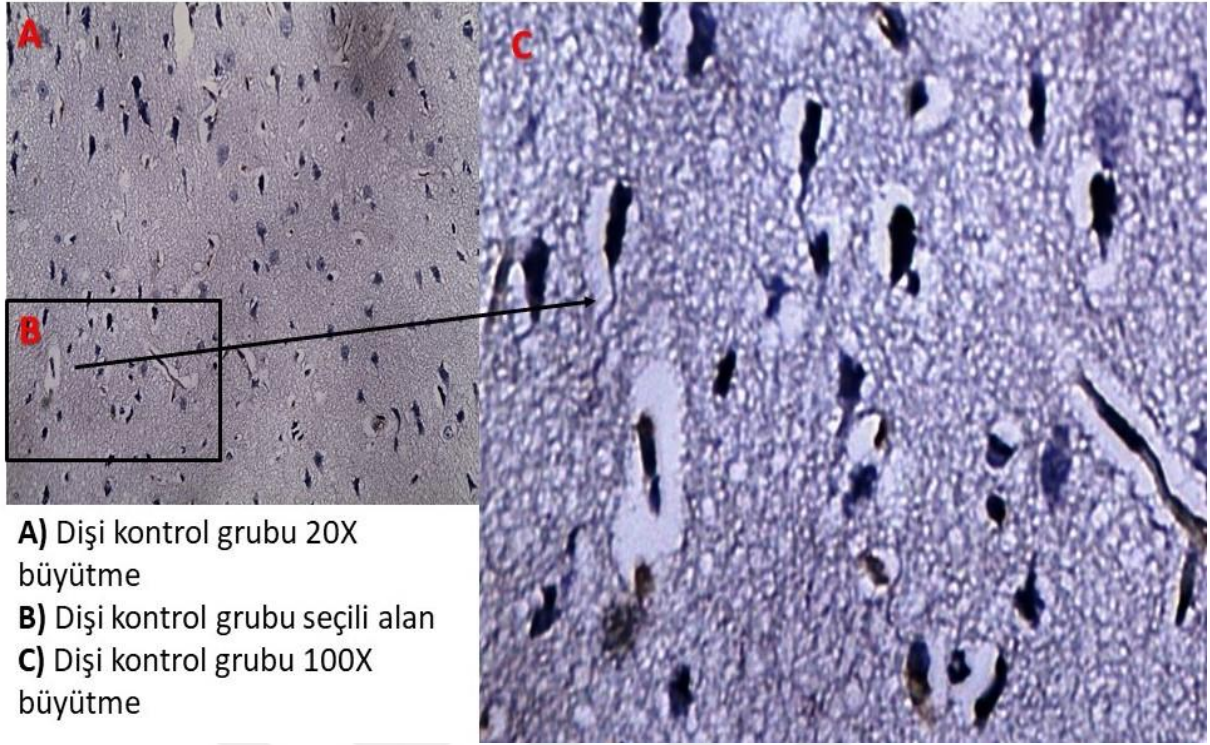
Şekil 18. Erkek sıçanlarda AlCl₃ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.



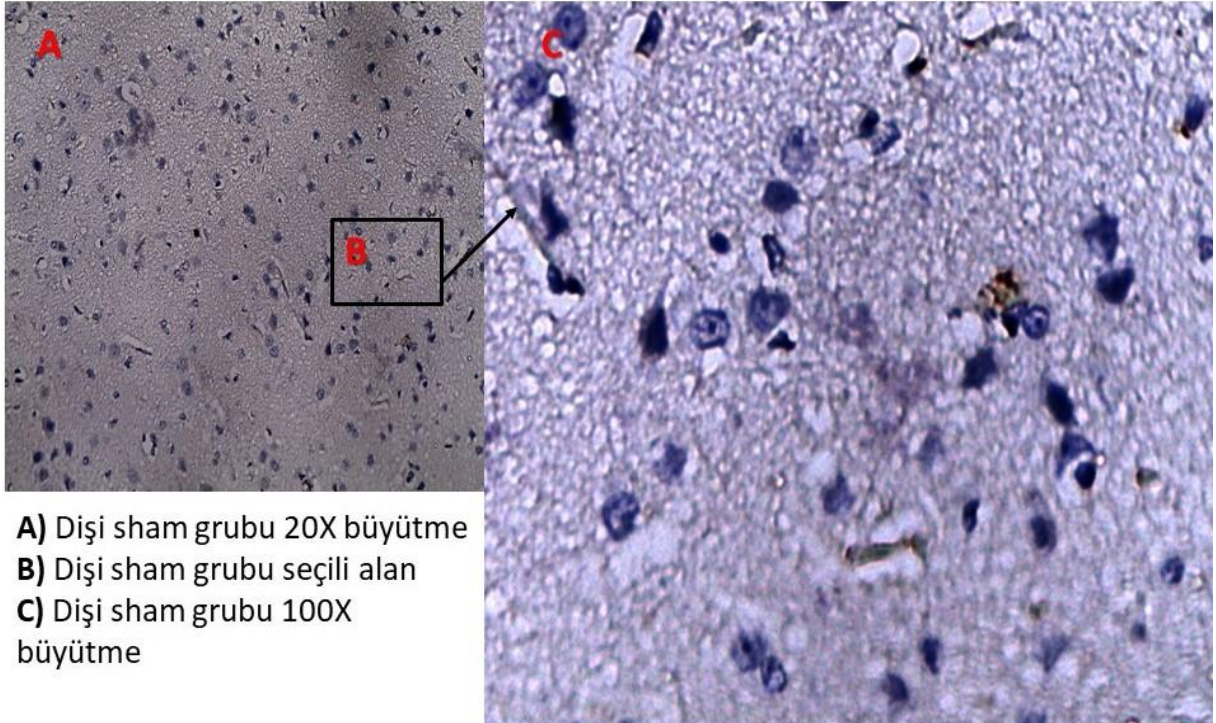
Şekil 19. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta_{1-42}$ protein gösterimi.



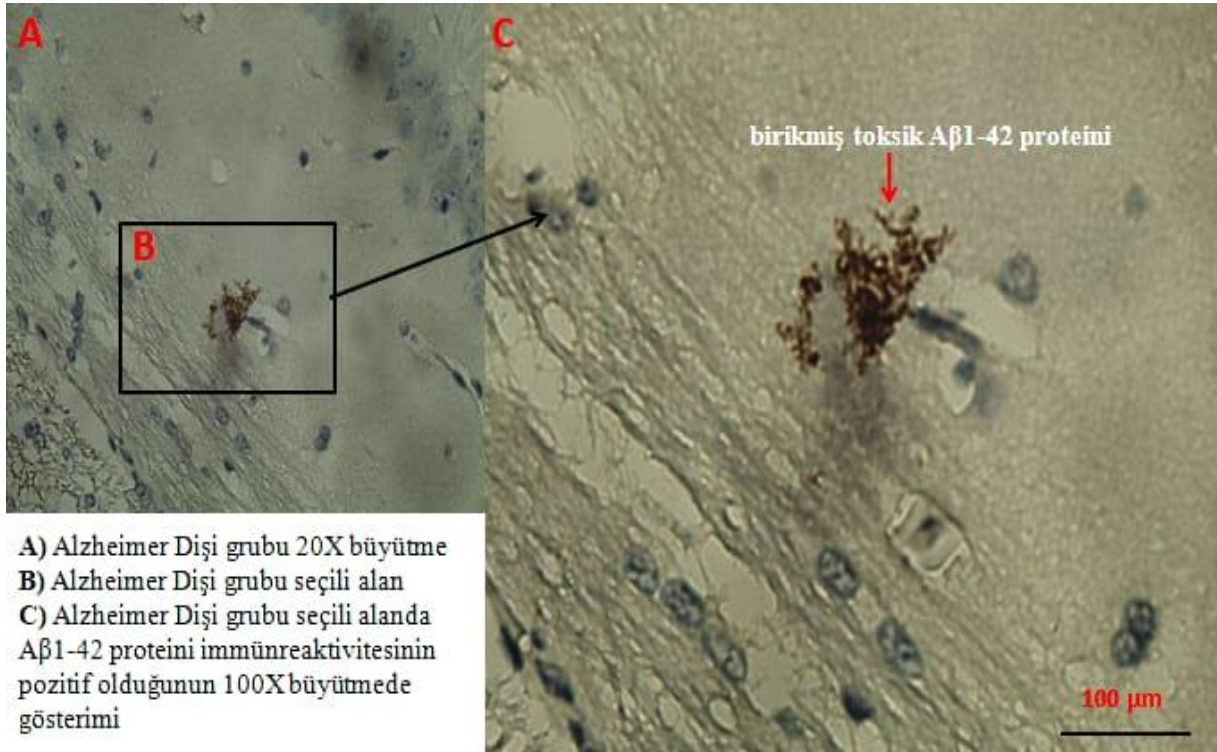
Şekil 20. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta_{1-42}$ protein gösterimi.



Şekil 21. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta_{1-42}$ protein gösterimi.



Şekil 22. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta_{1-42}$ protein gösterimi.

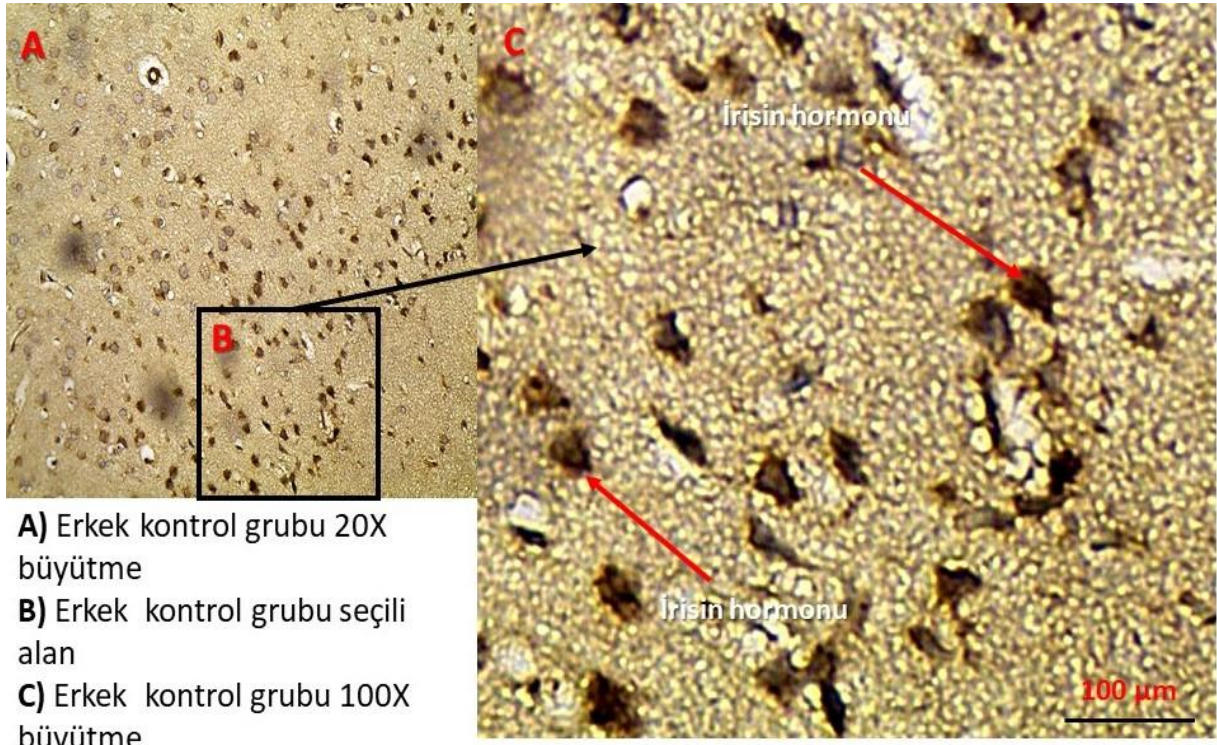


Şekil 23. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.

Çalışmamızda, Alzheimer' in varlığını ortaya koymak için hem erkek hem de dişilerde her iki gruba ait beyin doku kesitlerinde yapılan immünohistokimyasal boyamada irisin hormonu proteini immün reaktivitesi gözden geçirildi. İrisin hormonu proteininin beyin dokusunda görünür hale getirilerek incelenmesi için yapılan bu boyamada, saptanan reaksiyonun yoğunluğuna göre semi kantitatif değerlendirme yapıldı.

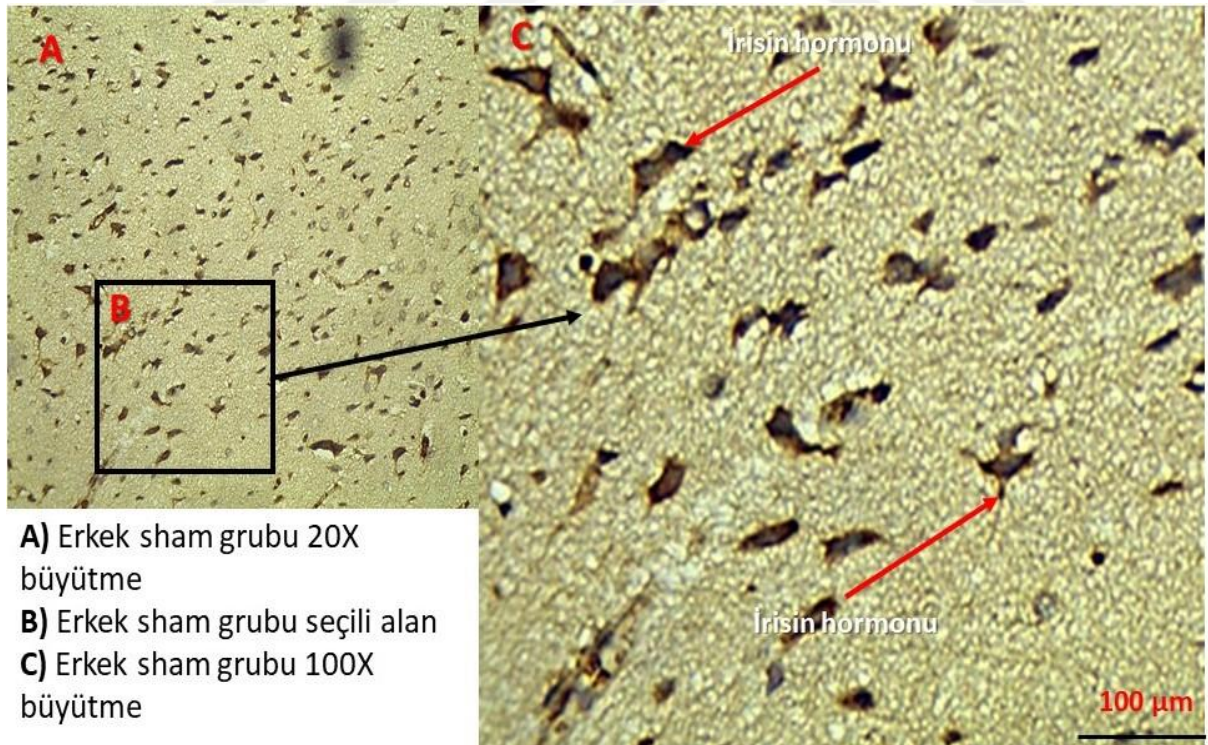
Dişi ve erkek sıçanların kontrol ve sham gruplarına ait beyin kesitleri incelendiğinde, beyin korteksi bölgelerindeki hücre sitoplazmalarında, immünohistokimyasal olarak irisin hormonu proteini immün reaktivitesinin yoğun olarak boyandığı (3+) görüldü (Şekil 24, Şekil 25) (Şekil 27, Şekil 28.B).

Dişi ve erkek sıçanların Alzheimer grubunda ise, beyin korteksi hücre sitoplazmalarında azalmış (1+) irisin hormonu proteini immün reaktivitesi meydana geldiği tespit edildi (Şekil 26, Şekil 29).



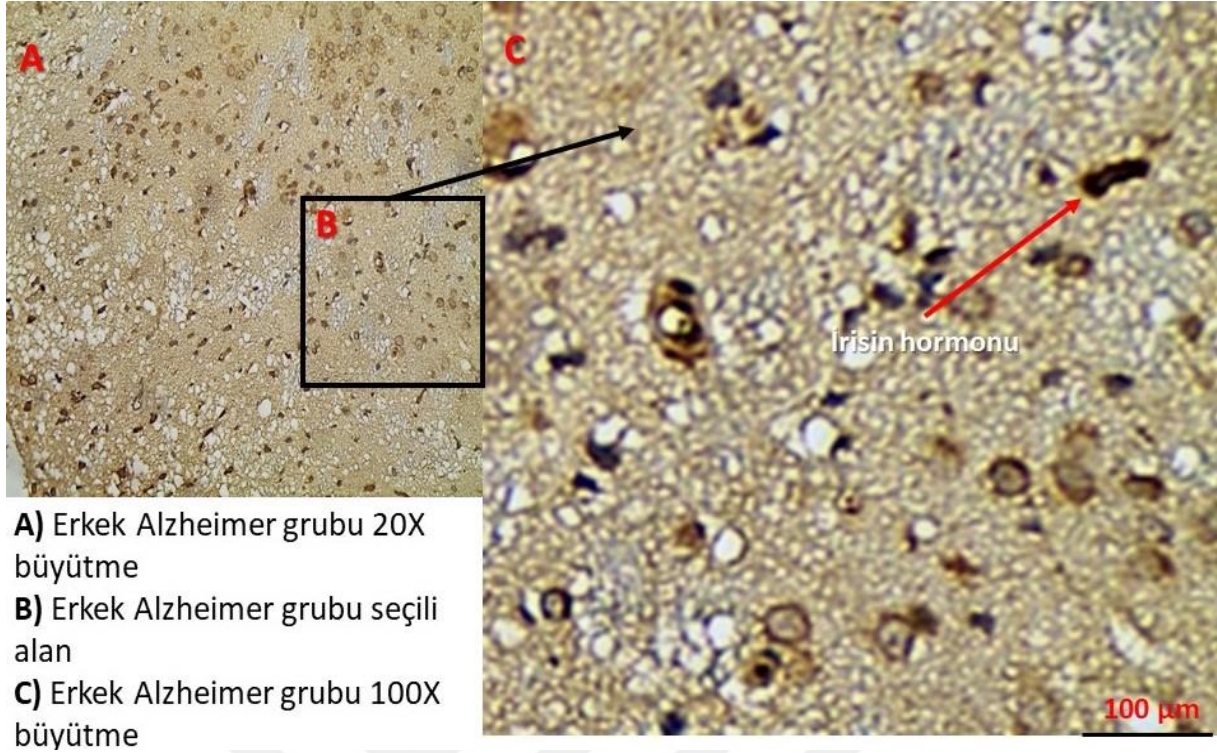
- A)** Erkek kontrol grubu 20X büyütme
B) Erkek kontrol grubu seçili alan
C) Erkek kontrol grubu 100X büyütme

Şekil 24. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.

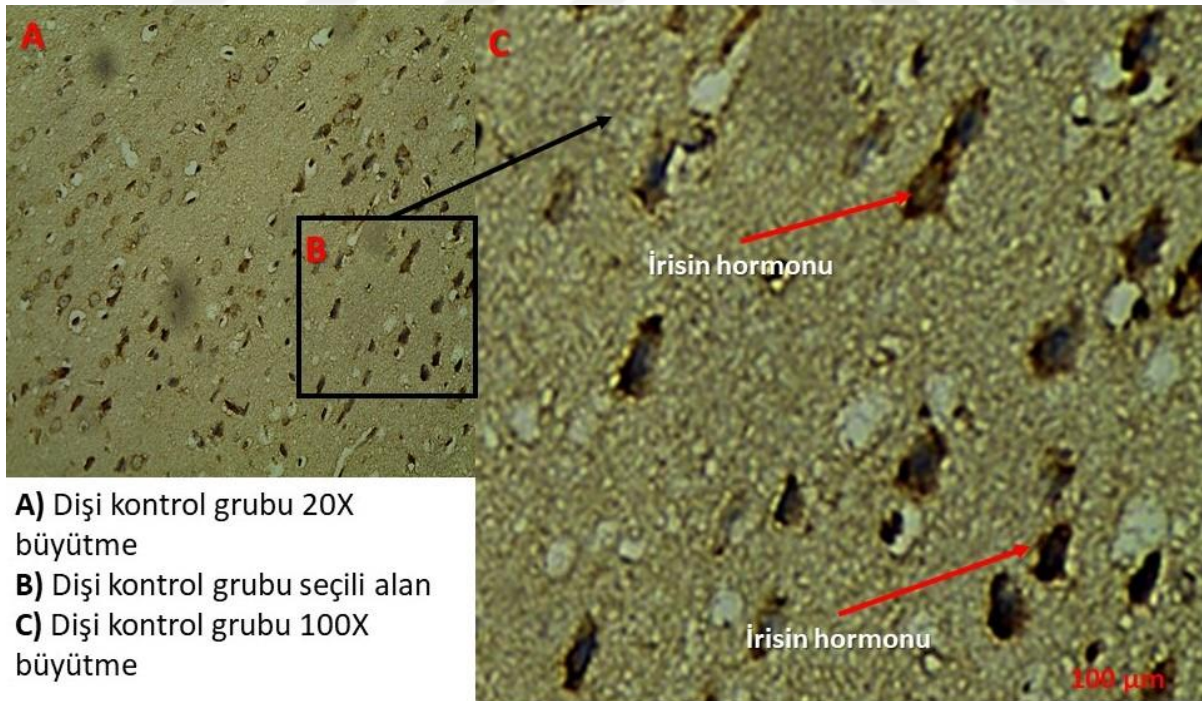


- A)** Erkek sham grubu 20X büyütme
B) Erkek sham grubu seçili alan
C) Erkek sham grubu 100X büyütme

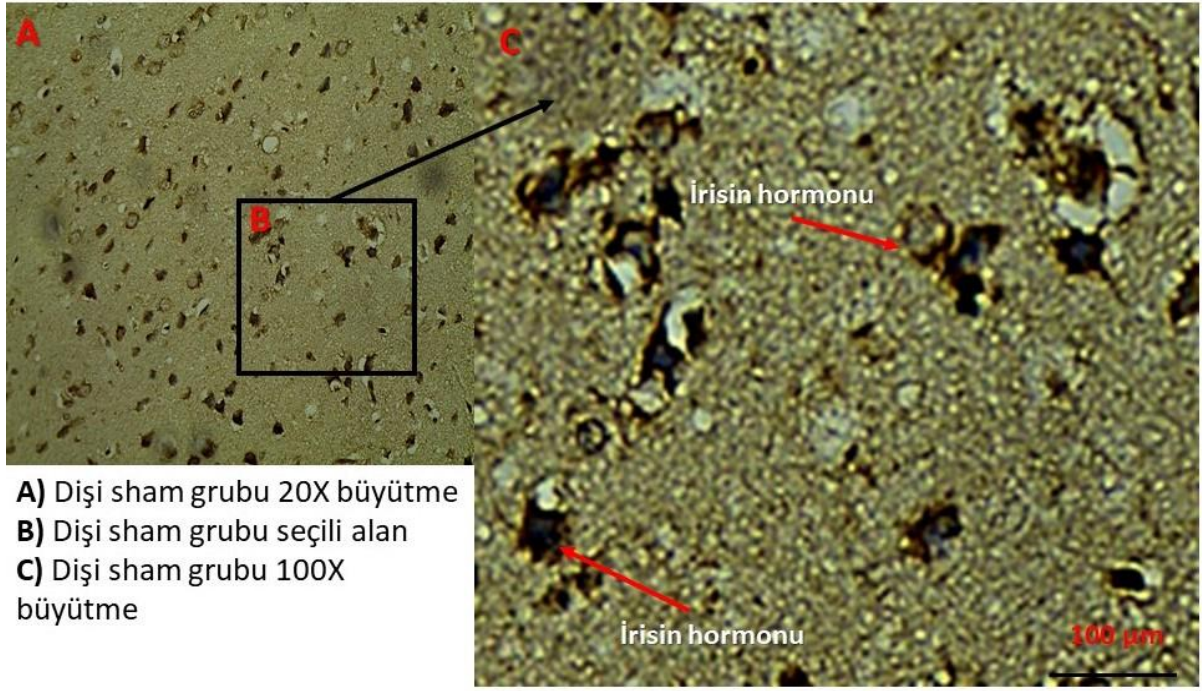
Şekil 25. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.



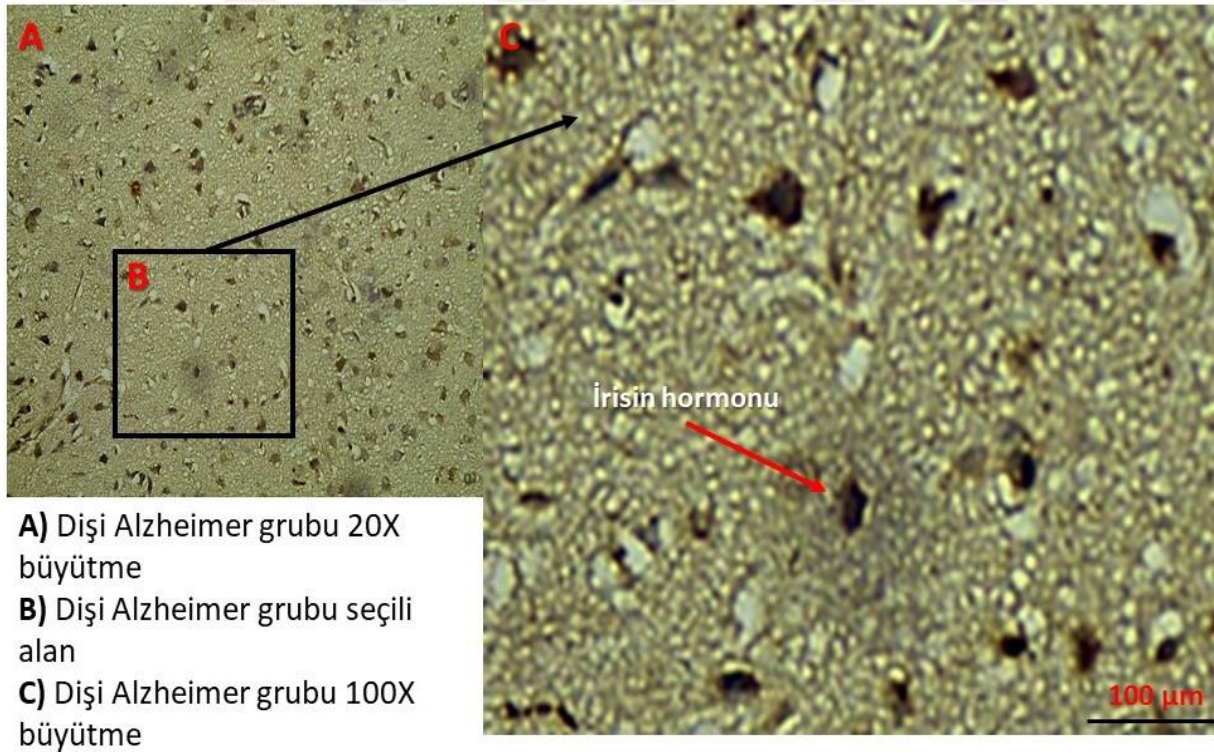
Şekil 26. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.



Şekil 27. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.



Şekil 28. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.

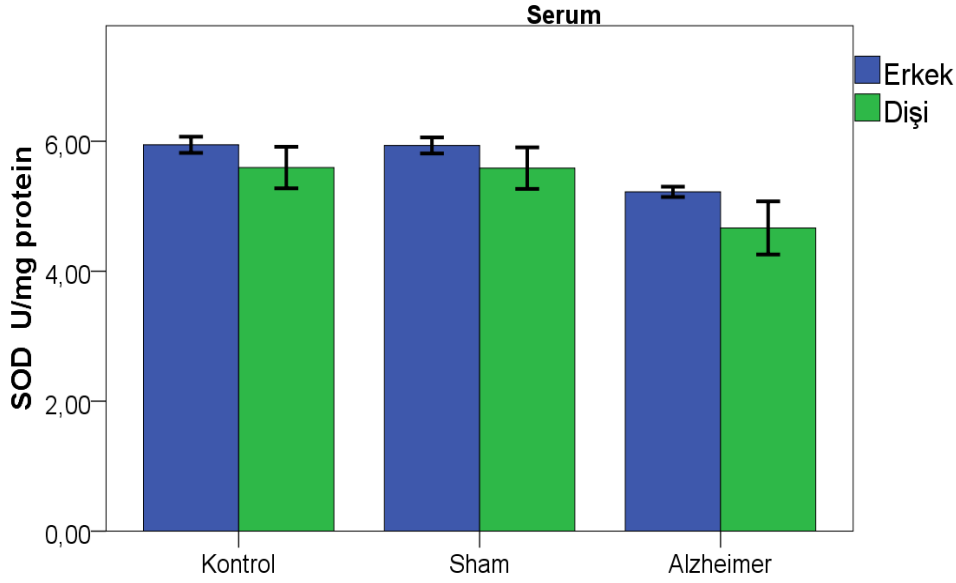


Şekil 29. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.

Tablo 2’te erkek sıçan serumundaki SOD değerlerine ilişkin bulguların gruplara göre karşılaştırmaları gösterilmektedir. SOD değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda $5,95\pm 0,12$ U/mg protein sham grubunda $5,94\pm 0,12$ U/mg protein ve Alzheimer grubunda $5,22\pm 0,08$ U/mg protein olarak elde edildi. Erkek sıçanlarda SOD değerleri açısından; kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda da Alzheimer grubu ile kontrol ve sham grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük olarak tespit edildi ($p<0,001$).

Serumda dişi sıçanlarda SOD değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. SOD değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda $5,60\pm 0,32$ U/mg protein sham grubunda $5,59\pm 0,32$ U/mg protein ve Alzheimer grubunda $4,67\pm 0,41$ U/mg protein olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük bulundu ($p<0,001$).

Serumda SOD değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$; ($p=0,029$)). SOD değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$; ($p=0,029$)). SOD değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$; ($p=0,008$)).



Şekil 30. Serumdaki SOD'un; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo2. Serumdaki SOD'un kontrol sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

		Kontrol	Sham	Alzheimer	P	
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Serum	SOD U/mg	Erkek	5,95 ± 0,12 ^c	5,94 ± 0,12 ^c	5,22 ± 0,08 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	5,60 ± 0,32 ^c	5,59 ± 0,32 ^c	4,67 ± 0,41 ^{a,b}	p<0,001*
	p	p<0,05 (0,029*)	p<0,05 (0,029*)	p<0,05 (0,008*)		

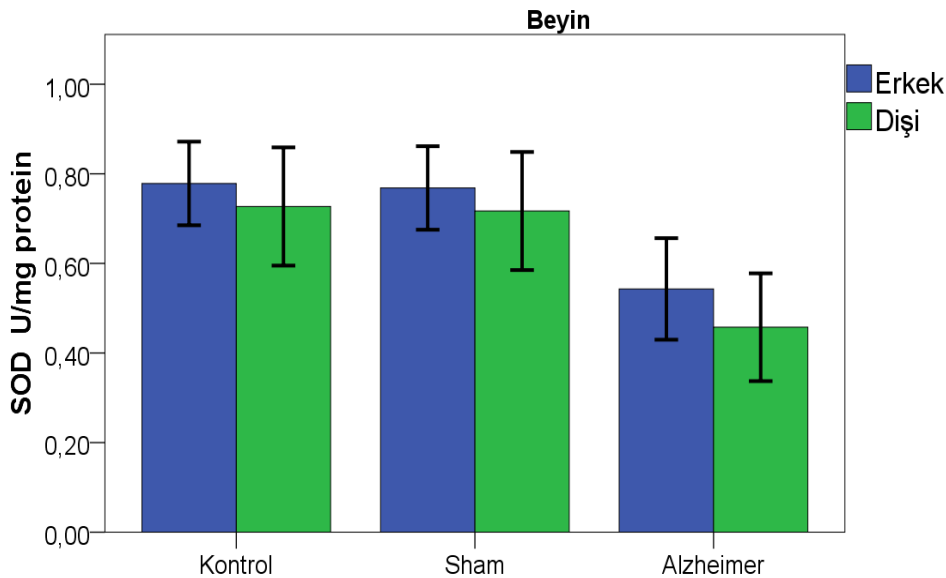
* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 3'te beyinde erkek sıçanlarda SOD değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. SOD değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda 0,78±0,09 U/mg protein sham grubunda 0,77±0,09 U/mg protein ve Alzheimer grubunda 0,54±0,11 U/mg protein olarak elde edildi. Erkek sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük bulundu.

Beyinde dişi sıçanlarda SOD değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. SOD değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda $0,73 \pm 0,13$ U/mg protein sham grubunda $0,72 \pm 0,13$ U/mg protein ve Alzheimer grubunda $0,46 \pm 0,12$ U/mg protein olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$ ($p = 0,002$)). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Beyinde SOD değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p = 0,407$). SOD değerleri Dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,407$). SOD değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,180$). SOD değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,008$)).



Şekil 31. Beyin dokusundaki SOD'un; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 3. Beyin dokusundaki SOD'un; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Beyin	SOD U/mg	Erkek	0,78±0,09 ^c	0,77±0,09 ^c	0,54±0,11 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,73±0,13 ^c	0,72±0,13 ^c	0,46±0,12 ^{a,b}	p<0,05(0,002*)
	p		p>0,05 (0,407)	p>0,05 (0,407)	p>0,05 (0,180)	

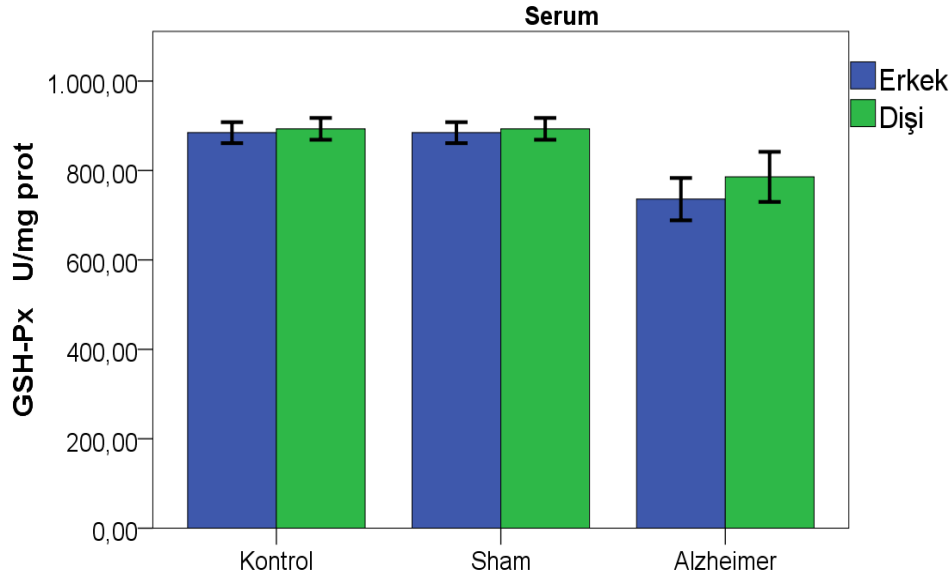
* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 4'te serumda erkek sıçanlarda GSH-Px değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. GSH-Px değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda 884,72±23,49U/mg protein sham grubunda 884,72±23,49 U/mg protein ve Alzheimer grubunda 736,00±47,31 U/mg protein olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu. GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulundu.

Serumda dişi sıçanlarda GSH-Px değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. GSH-Px değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda 893,20±24,46 U/mg protein sham grubunda 893,20±24,46 U/mg protein ve Alzheimer grubunda 785,85±56,01 U/mg protein olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu. GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulundu.

Serumda GSH-Px değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,539). GSH-Px değerleri erkek sıçanlarda dişi sıçanlara göre daha

düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,539$). GSH-Px değerleri erkek sıçanlarda dişi sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,114$).



Şekil 32. Serumdaki GSH-Px'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasında değişimi

Tablo 4. Serumdaki GSH-Px'in; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Serum	GSH-Px U/mg	Erkek	884,72±23,49 ^c	884,72±23,49 ^c	736,00±47,31 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	893,20±24,46 ^c	893,20±24,46 ^c	785,85±56,01 ^{a,b}	p<0,001*
	p		p>0,05 (0,539)	p>0,05 (0,539)	p>0,05 (0,114)	

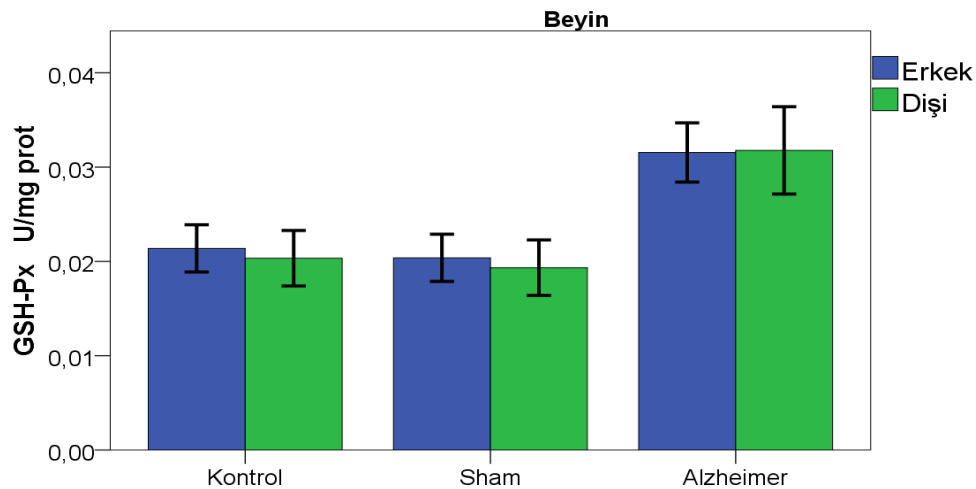
* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 5'da beyinde; erkek sıçanlarda GSH-Px değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. GSH-Px değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda

0,02±0,00 U/mg proteinsham grubunda 0,02±0,00 U/mg protein ve Alzheimer grubunda 0,03±0,00 U/mg protein olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu ($p<0,001$). Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunamadı ($p<0,001$). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Beyinde dişi sıçanlarda GSH-Px değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. GSH-Px değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda 0,02±0,00 sham grubunda 0,02±0,00 ve Alzheimer grubunda 0,03±0,00 olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan farklılık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Beyinde GSH-Px değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,488$). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,488$). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,914$).



Şekil 33. Beyindeki GSH-Px'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 5. Beyindeki GSH-Px'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

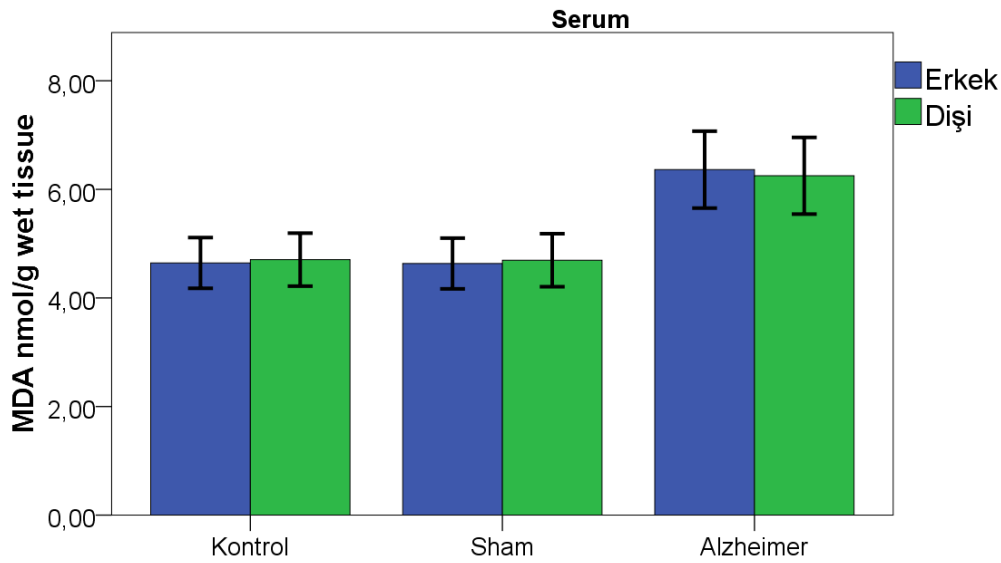
			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Beyin	GSH-Px U/mg	Erkek	0,02±0,00 ^c	0,02±0,00 ^c	0,03±0,00 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,02±0,00 ^c	0,02±0,00 ^c	0,03±0,00 ^{a,b}	p<0,001*
	p	p>0,05 (0,488)	p>0,05 (0,488)	p>0,05 (0,914)		

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 6'de serumda erkek sıçanlarda MDA değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. MDA değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda 4,65±0,47 nmol/g/ıslak doku sham grubunda 4,64±0,47 nmol/g/ıslak doku ve Alzheimer grubunda 6,36±0,71 nmol/g/ıslak doku olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu. MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan farklılık istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Serumda dişi sıçanlarda MDA değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. MDA değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda 4,71±0,49 nmol/g/ıslak doku sham grubunda 4,70±0,49 nmol/g/ıslak doku ve Alzheimer grubunda 6,25±0,71 nmol/g/ıslak doku olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Serumda MDA değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,824$). MDA değerleri erkek sıçanlarda dişi sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,824$). MDA değerleri erkek sıçanlarda dişi sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,781$). MDA değerleri erkek sıçanlarda dişi sıçanlara göre daha yüksek bulundu.



şekil 34. Serumda MDA'nın kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 6. Serumda MDA'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

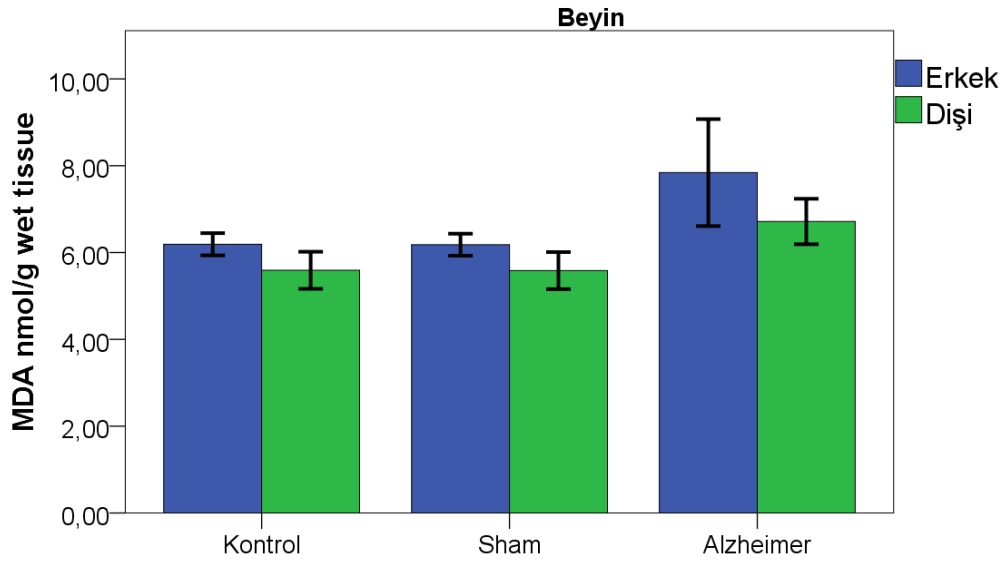
			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Serum	MDA nmol/g/ıslak doku	Erkek	4,65±0,47	4,64±0,47	6,36±0,71	p<0,001*
		Dişi	4,71±0,49	4,70±0,49	6,25±0,71	p<0,001*
P			p>0,05 (0,824)	p>0,05 (0,824)	p>0,05 (0,781)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 7’de beyinde erkek sıçanlarda MDA değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. MDA değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda $6,19 \pm 0,26$ nmol/g/ıslak doku sham grubunda $6,18 \pm 0,25$ nmol/g/ıslak doku ve Alzheimer grubunda $7,84 \pm 1,23$ nmol/g/ıslak doku olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Beyinde dişi sıçanlarda MDA değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. MDA değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda $5,59 \pm 0,43$ nmol/g/ıslak doku sham grubunda $5,58 \pm 0,43$ nmol/g/ıslak doku ve Alzheimer grubunda $6,72 \pm 0,52$ nmol/g/ıslak doku olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,001$). MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Beyinde MDA değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık anlamlı bulundu. ($p < 0,05$; ($p = 0,007$)). MDA değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,007$)). MDA değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,007$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p = 0,043$). MDA değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu.



Şekil 35. Beyinde MDA'nın kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 7. Beyinde MDA'nın kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

		Kontrol	Sham	Alzheimer	P	
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Beyin	MDA nmol/g/ıslak doku	Erkek	6,19±0,26 ^c	6,18±0,25 ^c	7,84±1,23 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	5,59±0,43 ^c	5,58±0,43 ^c	6,72±0,52 ^{a,b}	p<0,001*
	p	p<0,05 (0,007*)	p<0,05 (0,007*)	p<0,05 (0,043*)		

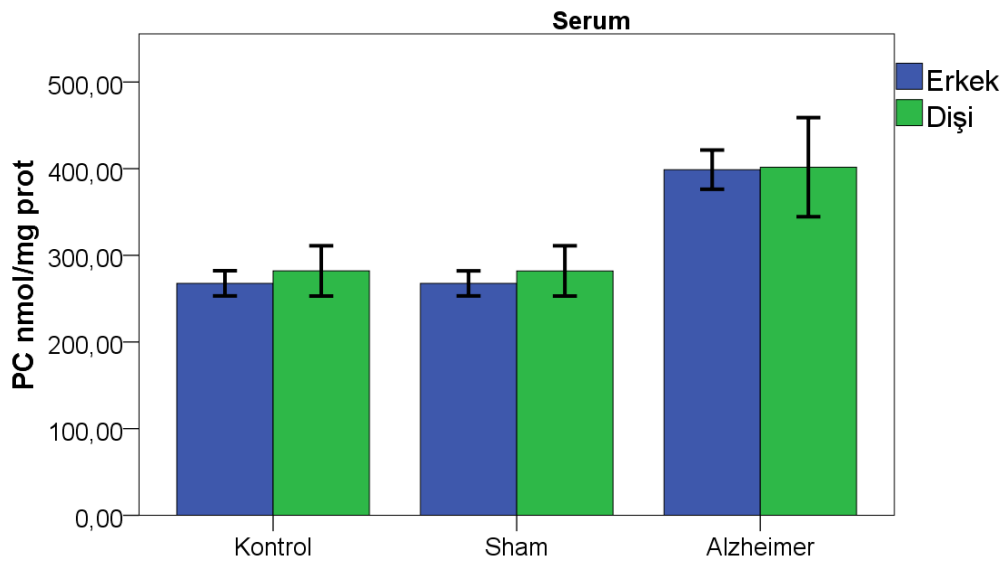
* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 8'da serumda erkek sıçanlarda PC değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. PC değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda 267,65±14,52 nmol/mg protein sham grubunda 267,63±14,52 nmol/mg protein ve Alzheimer grubunda 398,87±22,65 nmol/mg protein olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu (p<0,001). Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu

arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,001$). PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Serumda dişi sıçanlarda PC değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. PC değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda $282,04\pm 29,07$ nmol/mg protein sham grubunda $282,03\pm 29,07$ nmol/mg protein ve Alzheimer grubunda $401,72\pm 57,22$ nmol/mg protein olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu. PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Serumda PC değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,297$). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha yüksek bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,296$). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha yüksek bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,911$). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha yüksek bulundu.



Şekil 36. Serumdaki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 8. Serumdaki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Serum	PC nmol/mg	Erkek	267,65±14,52 ^c	267,63±14,5 ^c	398,87±22,65 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	282,04±29,07 ^c	282,03±29,0 ^c	401,72±57,22 ^{a,b}	p<0,001*
	p	p>0,05 (0,297)	p>0,05 (0,296)	p>0,05 (0,911)		

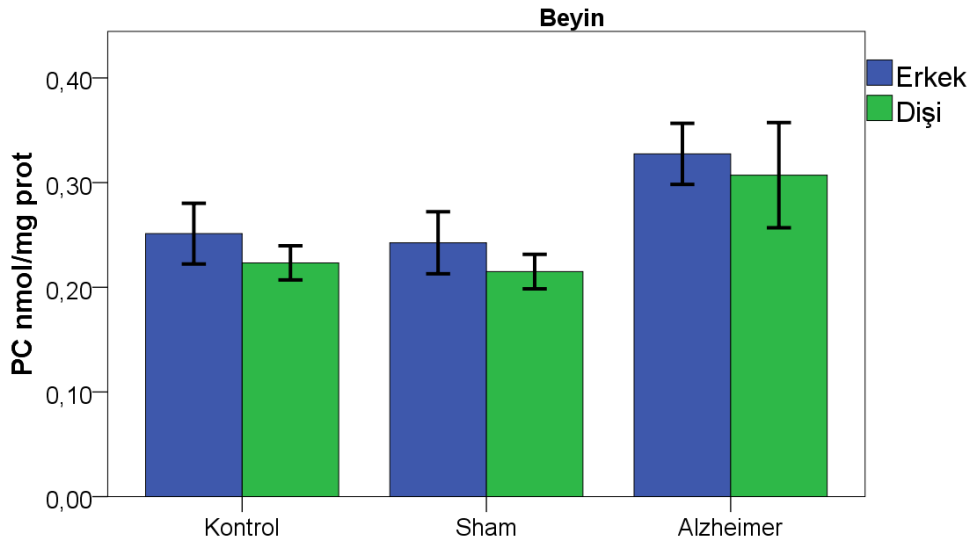
* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 9'da beyinde erkek sıçanlarda PC değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. PC değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda 0,25±0,03 nmol/mg protein sham grubunda 0,24 ±0,03 nmol/mg protein ve Alzheimer grubunda 0,33±0,03 nmol/mg protein olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile Sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu. PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Beyinde dişi sıçanlarda PC değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. PC değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda 0,22±0,02 nmol/mg protein sham grubunda 0,22±0,02 nmol/mg protein ve Alzheimer grubunda 0,31±0,05 nmol/mg protein olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında farklılık anlamlı bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu. PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Beyinde PC değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,057). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham

grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,064$). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,347$). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu.



Şekil 37. Beyindeki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 9. Beyindeki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

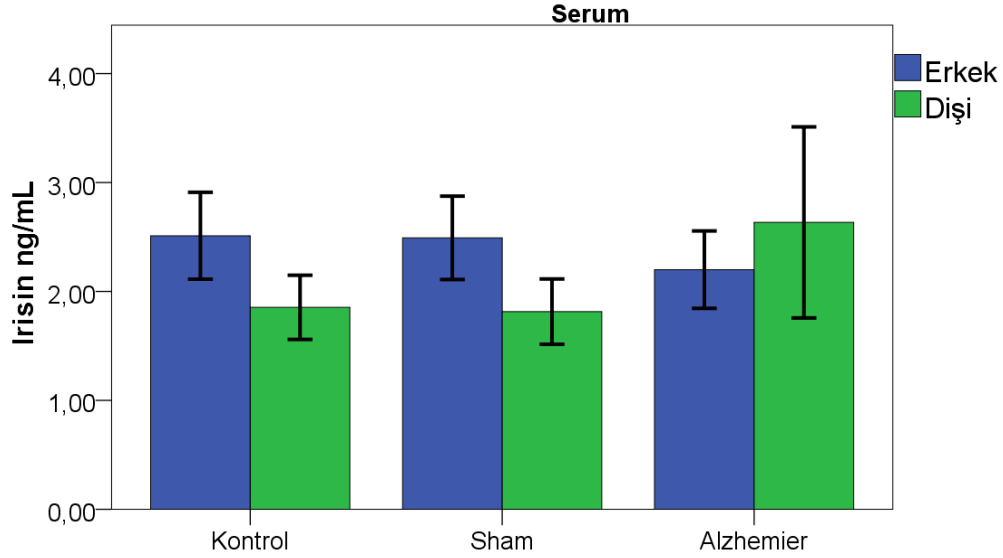
			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Beyin	PC nmol/mg protein	Erkek	0,25±0,03 ^c	0,24±0,03 ^c	0,33±0,03 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,22±0,02 ^c	0,22±0,02 ^c	0,31±0,05 ^{a,b}	p<0,001*
	p	p>0,05 (0,057)	p>0,05 (0,064)	p>0,05 (0,347)		

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 10’de serumda erkek sıçanlarda irisin değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. İrisin değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda $2,62\pm 0,34$ ng/ml sham grubunda $2,49\pm 0,38$ ng/ml ve Alzheimer grubunda $2,06\pm 0,30$ ng/ml olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda irisin değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$ (0,030*)). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. İrisin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Serumda dişi sıçanlarda irisin değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. İrisin değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda $1,84\pm 0,17$ ng/ml sham grubunda $1,82\pm 0,30$ ng/ml ve Alzheimer grubunda $2,63\pm 0,41$ ng/ml olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda irisin değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$ (0,002*)). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile Sham grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. İrisin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan düzey olarak daha yüksek bulundu.

Serumda irisin değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$ (0,001*)). İrisin değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$ ($p=0,005$)). İrisin değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$ (0,036*)). İrisin değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha yüksek bulundu.



Şekil 38. Serumdaki İrisinin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 10. Serumdaki İrisinin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

		Kontrol	Sham	Alzheimer		
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	P	
Serum	İRİSİN ng/ml	Erkek	2,62±0,34 ^c	2,49±0,38	2,06±0,30 ^a	p<0,05 (0,030*)
		Dişi	1,84±0,17 ^c	1,82±0,30 ^c	2,63±0,41 ^{a,b}	p<0,05 (0,002*)
	p	p<0,05 (0,001*)	0,005*	p<0,05 (0,036*)		

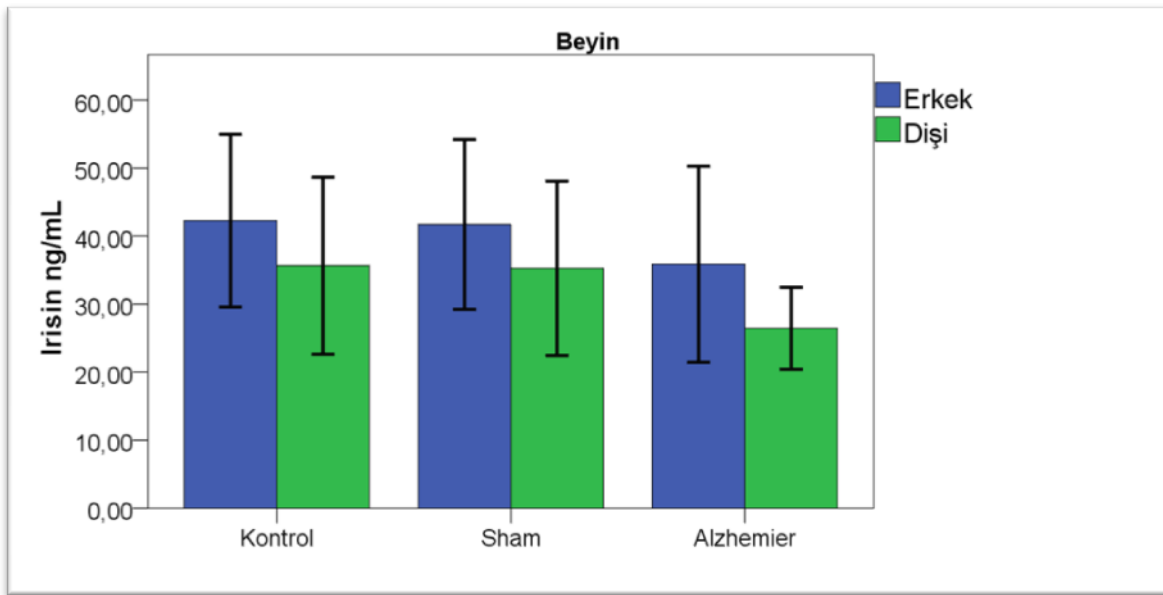
* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 11’de beyinde erkek sıçanlarda irisin değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. İrisin değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda 42,28±12,70 ng/ml sham grubunda 41,72±12,47 ng/ml ve Alzheimer grubunda 35,87±14,41 ng/ml olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda irisin değerleri açısından kontrol, sham ve Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,005$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Benzer şekilde Alzheimer grubu ile sham grubu arasında anlamlı bir

farklılık bulundu. İrisin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Beyinde dişi sıçanlarda irisin değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. İrisin değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda $35,66 \pm 13,02$ ng/ml sham grubunda $35,26 \pm 12,81$ ng/ml ve Alzheimer grubunda $26,45 \pm 6,03$ ng/ml olarak elde edilmiştir. Dişi sıçanlarda irisin değerleri açısından kontrol ve Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,005$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Ancak Alzheimer grubu ile Sham grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. İrisin değerleri Alzheimer grubunda, kontrol grubundan düzey olarak daha düşük bulundu.

Beyinde irisin değerleri her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$ (0,037*)). İrisin değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,358$). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$ (0,010*)). İrisin değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu.



Şekil 39. Beyindeki İrisin'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 11. Beyindeki İrisin'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

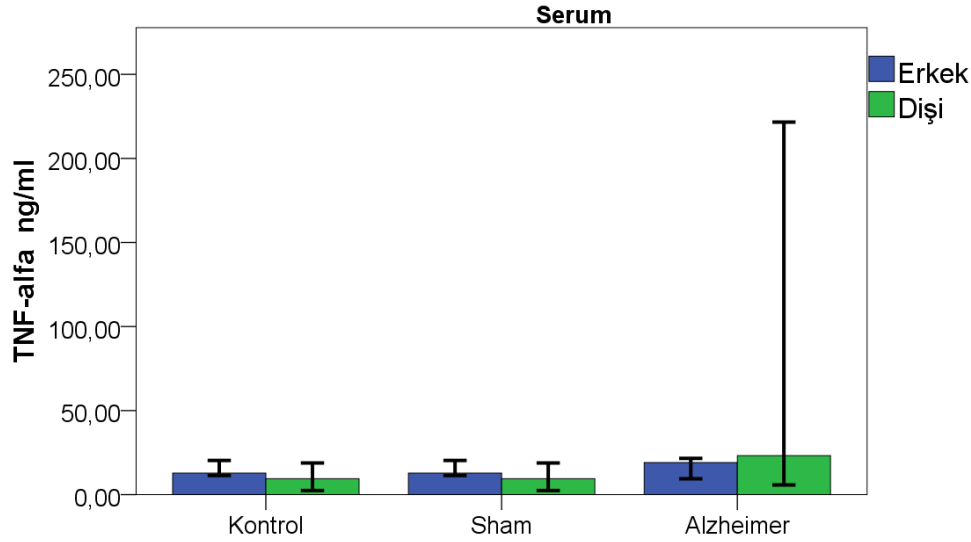
		Kontrol		Sham	Alzheimer	P
		Ortalama±SD		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
BEYİN	İRİSİN	Erkek	44,30±6,42 ^c	41,72±12,47 ^c	35,32±4,69 ^{a,b}	p<0,05
	ng/ml	Dişi	35,29±7,91 ^c	35,26±12,81 ^c	26,45±6,03 ^{a,b}	p<0,05
		p	p<0,05(0,037*)	0,358	p<0,05 (0,010*)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 12 de Serumda erkek sıçanlarda TNF- α değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. TNF- α değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda medyan 12,20±1,22 ng/ml, sham grubunda 13,86±3,26 ng/ml ve Alzheimer grubunda 19,36±1,35 ng/ml olarak elde edilmiştir. TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001).

Serumda dişi sıçanlarda TNF- α değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. TNF- α değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda medyan 10,88±2,00 ng/ml, sham grubunda 10,20±7,29 ng/ml ve Alzheimer grubunda 20,95±8,69 ng/ml olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda olduğu gibi TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,05; (p=0,023)).

Serumda TNF- α değerleri, her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında farklılık saptanmadı (p>0,05; (p=0,196)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında farklılık saptanmadı (p>0,05; (p=0,288)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında farklılık saptanmadı (p>0,05; (p=0,667)).



Şekil 40. Serumdaki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 12. Serumdaki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

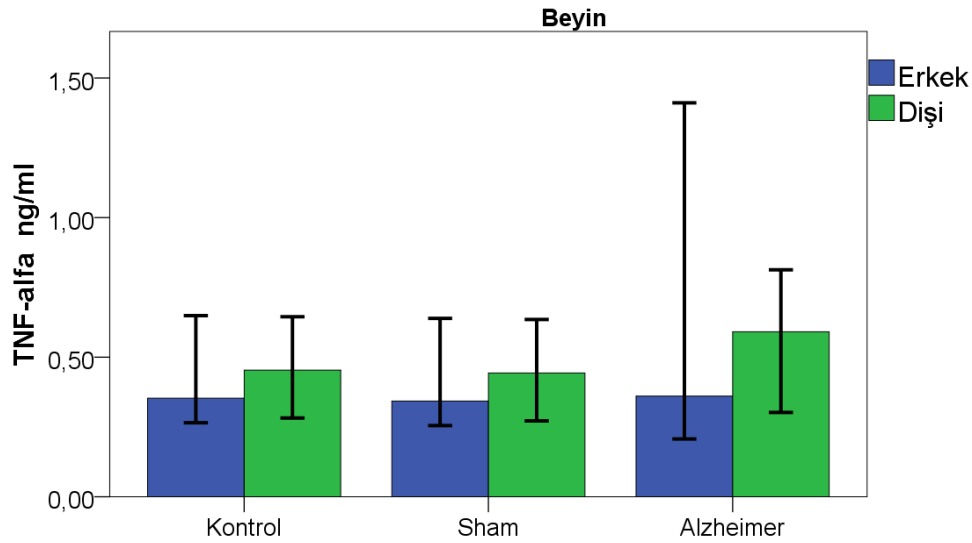
Serum	TNF- α ng/ml		Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
		Erkek	12,20 \pm 1,22 ^c	13,86 \pm 3,26 ^c	19,36 \pm 1,35 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	10,88 \pm 2,00 ^c	10,20 \pm 7,29 ^c	20,95 \pm 8,69 ^{a,b}	p<0,05 (0,023*)
		p	p>0,05 (0,196)	p>0,05 (0,288)	p>0,05 (0,667)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 13 de beyinde erkek sıçanlarda TNF- α değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtilmiştir. TNF- α değerleri erkek sıçanlar için kontrol grubunda medyan 0,41 \pm 0,15 ng/ml sham grubunda 0,40 \pm 0, ng/ml ve Alzheimer grubunda 1,09 \pm 0,27 ng/ml olarak elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda TNF- α değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Beyinde dişi sıçanlarda TNF- α değerlerine ilişkin gruplara göre karşılaştırma bulguları belirtildi. TNF- α değerleri dişi sıçanlar için kontrol grubunda medyan $0,46\pm 0,13$ ng/ml protein sham grubunda $0,45\pm 0,13$ ng/ml ve Alzheimer grubunda $1,07\pm 0,33$ ng/ml protein olarak elde edildi. Dişi sıçanlarda TNF- α değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu.

Beyinde TNF- α değerleri, her grup için erkek ve dişi sıçanlar arasında karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,516$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,514$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,930$)).



Şekil 41. Beyindeki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

Tablo 13.Beyindeki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Beyin	TNF- α ng/ml	Erkek	0,41 \pm 0,15 ^c	0,40 \pm 0,15 ^c	1,09 \pm 0,27 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,46 \pm 0,13 ^c	0,45 \pm 0,13 ^c	1,07 \pm 0,33 ^{a,b}	p<0,001*
	P	p>0,05(0,516)	p>0,05(0,514)	p>0,05(0,930)		

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma

Tablo 14. Deney gruplarında serumda SOD, GSH-Px, MDA, PC TNF- α ve İRİSİN seviyeleri.

		Kontrol	Sham	Alzheimer		
		Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	P	
Serum	SOD	Erkek	5,95 \pm 0,12 ^c	5,94 \pm 0,12 ^c	5,22 \pm 0,08 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	5,60 \pm 0,32 ^c	5,59 \pm 0,32 ^c	4,67 \pm 0,41 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p<0,05 (0,029*)	p<0,05 (0,029*)	p<0,05 (0,008*)	
	GSH-Px	Erkek	884,72 \pm 23,49 ^c	884,72 \pm 23,49 ^c	736,00 \pm 47,31 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	893,20 \pm 24,46 ^c	893,20 \pm 24,46 ^c	785,85 \pm 56,01 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p>0,05 (0,539)	p>0,05 (0,539)	p>0,05 (0,114)	
	MDA	Erkek	4,65 \pm 0,47 ^c	4,64 \pm 0,47 ^c	6,36 \pm 0,71 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	4,71 \pm 0,49 ^c	4,70 \pm 0,49 ^c	6,25 \pm 0,71 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p>0,05 (0,824)	p>0,05 (0,824)	p>0,05 (0,781)	
	PC	Erkek	267,65 \pm 14,52 ^c	267,63 \pm 14,52 ^c	398,87 \pm 22,65 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	282,04 \pm 29,07 ^c	282,03 \pm 29,07 ^c	401,72 \pm 57,22 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p>0,05 (0,297)	p>0,05 (0,296)	p>0,05 (0,911)	
	İRİSİN	Erkek	2,62 \pm 0,34 ^c	2,49 \pm 0,38	2,06 \pm 0,30 ^a	0,030*
		Dişi	1,84 \pm 0,17 ^c	1,82 \pm 0,30 ^c	2,63 \pm 0,41 ^{a,b}	0,002*
		p	p<0,05 (0,001*)	0,005*	p<0,05 (0,036*)	
TNF- α	Erkek	12,20 \pm 1,22 ^c	13,86 \pm 3,26 ^c	19,36 \pm 1,35 ^{a,b}	p<0,001*	
	Dişi	10,88 \pm 2,00 ^c	10,20 \pm 7,29 ^c	20,95 \pm 8,69 ^{a,b}	p<0,05 (0,023*)	
	p	p>0,05 (0,196)	p>0,05 (0,288)	p>0,05 (0,667)		

*Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; SD: Standart sapma.

Tablo 15. Deney gruplarında beyinde SOD, GSH-Px, MDA, PC TNF- α ve İRİSİN seviyeleri.

BEYİN	SOD	Erkek	0,78±0,09 ^c	0,77±0,09 ^c	0,54±0,11 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,73±0,13 ^c	0,72±0,13 ^c	0,46±0,12 ^{a,b}	p<0,05 (0,002*)
		p	p>0,05 (0,407)	p>0,05 (0,407)	p>0,05 (0,180)	
	GSH-x	Erkek	0,02±0,00 ^c	0,02±0,00 ^c	0,03±0,00 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,02±0,00 ^c	0,02±0,00 ^c	0,03±0,00 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p>0,05 (0,488)	p>0,05 (0,488)	p>0,05 (0,914)	
	MDA	Erkek	6,19±0,26 ^c	6,18±0,25 ^c	7,84±1,23 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	5,59±0,43 ^c	5,58±0,43 ^c	6,72±0,52 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p<0,05 (0,007*)	p<0,05 (0,007*)	p<0,05 (0,043*)	
	PC	Erkek	0,25±0,03 ^c	0,24±0,03 ^c	0,33±0,03 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,22±0,02 ^c	0,22±0,02 ^c	0,31±0,05 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p>0,05 (0,057)	p>0,05 (0,064)	p>0,05 (0,347)	
	İRİSİN	Erkek	44,30±6,42	41,72±12,47	35,32±4,69	p<0,05
		Dişi	35,29±7,91	35,26±12,81	26,45±6,03	p<0,05
			p	p<0,05(0,037*)	0,358	p<0,05 (0,010*)
	TNF-α	Erkek	0,41±0,15 ^c	0,40±0,15 ^c	1,09±0,27 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,46±0,13 ^c	0,45±0,13 ^c	1,07±0,33 ^{a,b}	p<0,001*
		p	p>0,05 (0,516)	p>0,05 (0,514)	p>0,05 (0,930)	

*Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^a Kontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Sham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c Alzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; SD: Standart sapma.

Tablo 16. Deney gruplarının ağırlık ortalamaları

Ağırlık		Kontrol	Alzheimer
		Ortalama	Ortalama
	Erkek	350 g	258 g
	Dişi	260 g	206

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığının sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber; ileri yaş, kalıtsal faktörler, beyin hücrelerinin ölümü, sinirsel iletimin bozulması, çeşitli zehirli maddeler, kolinerjik ile kortiko-kortikal yollar da dâhil olmak üzere fizyolojik yolların dejenerasyonu, yaşlanma, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyonu, diyabet ile hiperglisemi ile APOE'deki alel varyasyonu, bozulmuş bir kan beyin bariyeri ve bağışıklık sistemi bu hastalığa yol açtığı düşünülmektedir (1,99). Buradan AH'nin birçok faktör içeren bir sürecin sonucu olduğubilinmektedir (99). İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir protein olarak işlev görmektedir (3). İrisin pek çok dokuda sentezlenip salgılanmakla beraber en çok iskelet kası ve yağ dokusundan sentezlenmektedir. Ayrıca miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir ve punkinje hücrelerinin irisin sentezleyen diğer dokular olduğu bilinmektedir (4). Yapılan bir çalışmada, A β oligomerlerini sterotaksiyle enjekte edilerek oluşturulan deneysel AH fare modelinde irisin düzeylerinin hipokampus ve beyin omurilik sıvısında azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, beyindeki irisin düzeyinin düşmesinin uzun süreli güçlendirmeyi (long term potentiation; LTP) ve yeni nesne tanıma hafızasını bozduğu bildirilmiştir (8). Deneysel olarak oluşturduğumuz AH çalışmamızda AH ile ilişkili olduğu ileri sürülen irisin hormonunun düzeylerinin cinsiyetler arasında nasıl değiştiğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle kronik olarak AlCl₃ ile oluşturduğumuz deneysel AH modelinde nöronlar arasında birikmiş A β (1-42) proteini, nörofibriler yumaklar ve plak oluşumları görülmüştür.

AH'larında yapılan patoloji çalışmalarında amiloid plaklar olmazsa olmaz patolojik bulgulardır ve hastalığın patogenezini A β oluşumunun başlattığı düşünülmektedir. Bu hipotez "amiloid kaskad hipotezi" olarak tanımlanır (99). Yapılan bir transgenik fare modeli çalışmasına göre AH'da A β fibril birikimlerinin yakınından geçen nöron dentritlerin ve aksonlarının yapılarının bozunmaya maruz kalması, kalıcı sinir hasarına yol açtığı gösterilmiştir (100). D-galaktoz ve alüminyum klorür ile indüklenen Alzheimer hastalığı (AH) fare modeli çalışmasında beyin korteksinde ve hipokampüste A β (1-42) ve MDA miktarının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (101). Yakın tarihli bir çalışmada, A β 1-42'nin intrahipokampal enjeksiyonunun uzamsal bellek işlevini önemli ölçüde bozduğu, bu da Girus dentatus'ta A β (1-42) 'nin anormal bir artışının AH'nin erken aşamalarında uzamsal bellek bozukluğuna karıştığı gösterilmiştir (102). Çalışmamızda sıçanlarda AlCl₃ ile AH modeli

başarılı bir şekilde oluşturarak beyindeki nöronlar arasında birikmiş toksik A β (1-42) proteini, nörofibriler yumaklar, hücreler arası sınırlarda belirgin kayıplar, dejenere olmuş piramidal hücreler, genişlemiş kan damarları, senil plaklar ve beyin dokusu ile periferde oksidatif stres oluşumu gözlemledik. Yaptığımız immunreaktivite analizlerinde AH grubunun diğer gruplara göre yoğun bir A β (1-42) boyanma reaksiyonu verdiği görülmüştür.

Oksidatif stress serbest radikallerin arttığı ve antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu hücresel düzeyde hasarla sonuçlanan önemli bir patofizyolojik olaydır. Serbest radikallerin açığa çıkması; lipid peroksidasyonuna ve hücre zarı ile proteinlerin oksidatif hasarına yol açar (73). Oksidatif stresin Alzheimer hastalığının (AH) patogenezinde tetikleyici bir olay olduğu gösterilmiştir. (74). Hafif kognitif bozukluklu olan hastalarda yapılmış bir çalışmada, bilişsel işlevleriyle antioksidan düzeyler arasında pozitif korelasyon olduğu ve AH hastalarında belirlenen oksidatif değişikliklerin hastalığın ilerlemesinde antioksidan düzeylerindeki azalmasının eşlik ettiği ileri sürülmüştür (74). Yapılan bazı çalışmalarda, nöronal oksidatif stresin Alzheimer hastalığı ile ilişkisini ortaya koyulmuştur (75, 76). Bizim çalışmamızda serum ve beyinde antioksidanların azaldığı ve oksidatif stres parametrelerinin her iki cinsiyette de yükseldiğinin görülmüş olması önceki çalışmalara paralel bir durum olarak tesbit edilmiştir.

Lipid peroksidasyonu; oksidatif hasarın bir sonucu olarak, reaktif oksijen türleri tarafından meydana getirilen, MDA gibi son ürünlerin üretimi ile iyi tanımlanmış bir zincir reaksiyonu ile sonuçlanan lipitlerin bozunmasıdır. Mudò ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre sadece dişi sıçanların kullanıldığı A β (1-42) kullanılarak oluşturulan Alzheimer sıçan modelinde, MDA seviyesinin hipokampusta arttığını göstermişlerdir (80). Yapılan bir çalışmada serbest radikallerin lipidler ve proteinleri etkilemesi ile oluşan MDA düzeyleri AH grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (86). Başka bir çalışmada AH hastalarında plazma HDL'si ile plazma MDA seviyelerinin ilişkili olup olmadığına bakılmış ve sağlıklı kişilere göre AH'da MDA miktarının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Ayrıca AH'de HDL'nin işlevselliğinin bozulduğu ve bunun da oksidatif stresten kaynaklandığı rapor edilmiştir (87). Çalışma verilerimize göre, kontrol ve sham gruplarına kıyasla AH grubunda MDA düzeyleri hem tüm beyin dokusunda hem de kan serumunda her iki cinsiyette de anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu durum cinsiyetler arası değerlendirildiğinde hem beyin dokusu hem de kan serum MDA düzeyleri erkeklerde dişilere göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bize erkek beyinde lipit bozunmasının dişilere göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Proteinler ile oksidatif stresin sekonder ürünlerinin tepkimesi sonucunda karbonil gruplarına sahip protein türevleri oluşabilir (88). PC gruplarının, oksidatif stresin diğer belirteçleri olan MDA'ya göre kan dolaşımında daha uzun süre kaldığı ve bundan dolayı PC'lerin yüksek seviyede bulunması oksidatif stresteki artışın yanı sıra, ayrıca protein işlev bozukluğunu da gösterir (89). Protein karbonilasyonunun ölçülmesinin, çeşitli oksidatif stres koşulları, yaşlanma fizyolojisi bozuklukları ve AH ile ilişkili proteinlerin oksidatif hasarının derecesinin belirlenmesi için iyi bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Karbonilasyon dereceleri bir çalışmada cinsiyet değerlendirmesine göre, kontrol grubunda dişiler ve erkekler arasında önemli ölçüde farklılık görülmemiş, ancak AH grubunda erkeklerde dişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada PC düzeyleri kontrol grubuna göre AH grubunda daha yüksek bulunmuştur (90). Başka bir AH çalışmasında serbest radikallerin, lipidler ve proteinleri etkilemesi ile oluşan protein karbonil düzeylerinin AH grubunda kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuştur (86). Çalışmamızda elde ettiğimiz serum ve doku PC düzeyleri, AH grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermiştir. Ancak cinsiyet açısından sonuçlarımız ele alındığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. Sonuçlarımıza göre AH'nın protein metabolizmasını ve işlevselliğini etkilediği, bunun yanında oksidatif stresinde meydana geldiği görülmüştür.

Enzimatik antioksidanlardan olan SOD, süperoksit radikalini H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüştüren reaksiyonu katalize eden bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit dismutaz, zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır (77). Hem erkek hem de dişi bireylerin bulunduğu bir çalışmada, Alzheimer hastası kişilerde beyin frontal korteks, temporal korteks ve hipokampusundaki SOD ekspresyonunu ve dağılımını immünohistokimyasal olarak ölçmüşler ve kontrol grubuna göre SOD yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır (78). Sadece erkek farelerin kullanıldığı bir çalışmada Alzheimer fare modeli oluşturulmuş ve beyin dokusundaki SOD değerlerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (79). Mudò ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre sadece dişi sıçanların kullanıldığı A β (1-42)'nin bilateral olarak intra-hipokampal enjeksiyonuyla oluşturulan Alzheimer sıçan modelinde hipokampusta SOD aktivitesinin önemli düzeyde azaldığını gösterilmişlerdir (80). Bizim çalışmamızda da dişi ve erkek sıçanlar kullanılmış olup, tüm beyin dokusunda ve serumda ki SOD düzeyleri; AH grubunda, kontrol ve sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. Sonuçlarımızın literatürdeki sonuçlarla aynı doğrultuda

olduğu görülmüştür. Ayrıca farklı olarak dişi ve erkek sıçanlar arasında SOD düzeyleri kıyaslandığında beyin dokusunda anlamlı bir farklılık bulunamazken, serumda tüm gruplarda erkek sıçanlarda dişilere göre daha yüksek bir SOD düzeyi kaydedilmiştir. Bu sonuç erkeklerdeki koruyucu antioksidan mekanizmasının daha iyi olduğunu göstermektedir.

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerinin indirgenmesini katalizler. GSH-Px, H₂O₂'yi suya indirger. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir (81). İntra-hipokampal enjeksiyon ile oluşturulmuş deneysel bir AH modeli çalışmasında, dişi ve erkek fareler kullanılmış ve farelerin hipokampusunda GSH-Px düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir (82). Başka bir çalışmada Alzheimer fare modeli çalışmasında, beyin dokusunda GSH-Px değerleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (79). Farklı bir deneysel fare hücre modelinde GSH-Px değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı ölçüde azalmıştır (83). AlCl₃'in gavaj ve D-galaktozun derialtı enjeksiyonu yoluyla oluşturulan deneysel AH fare modelinde GSH-Px düzeyleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (84). Ek olarak AH'li kadın ve erkeklerin beyin dokusu incelendiğinde GSH-Px seviyesinde AH'de kontrollere kıyasla belirgin bir yükselme olduğunu, AH grubunda GSH-Px seviyesinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Kontrol grubunda ise GSH-Px seviyelerinde erkek ve kadınlar arasında farklılık saptamamışlardır. Elde edilen bu bulgularla artan oksidatif strese karşı antioksidan savunma sisteminin de arttığını, kadınların oksidatif hasara karşı daha savunmasız olduklarını ve kadınlarda daha yüksek AH prevalansının epidemiyolojik bulgularla ilişkili olabilecek biyokimyasal bir temel sağladığını göstermişlerdir (85). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serumda GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda kontrol ve sham grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulundu. Ayrıca dişi ve erkek sıçanlar arasında hem serum hemde beyin dokusunda GSH-Px düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunamadı. Bu da bize GSH-Px'in oksidatif strese yönelik olan koruyucu etkisinin olduğunu ve Alzheimer'da bu etkinin azaldığını göstermiş ancak cinsiyet değişiminin antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğinde doğrudan bir ilişkisi olduğu bulunmamıştır.

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α , monositler / makrofajlar, dendritik hücreler veya lenfositlerin bir ürünüdür (91). Özellikle yaralanma veya iskemi sonrası, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, ayrıca multipl skleroz ve AH'de beyindeki TNF- α düzeylerinde artış gözlenmiştir. Yaralanma durumunda, aktive edilmiş mikrogliya, TNF- α 'nın erken ve önemli

bir kaynağıdır (92). Periferik kan tümörü nekroz faktörü- α konsantrasyonları ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen makaleleri derleyen bir meta-analize göre TNF- α Alzheimer hastalığı olanlarda sağlıklılara göre daha yüksek bulunmuştur (93). AH fare modelinde TNF- α 'nın aracılık ettiği kronik bir enflamatuvar olayın AH ile ilişkili nöronal ölüme katkıda bulunduğu bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda dişi ve erkek sıçanlar kullanılmış olup tüm beyin dokusunda ve serumda TNF-alfa düzeyleri AH grubunda kontrol ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Bu sonuç bize; perifer ve beyinde oksidatif stresin yol açtığı inflamasyonu belirgin şekilde göstermektedir. Dişi ve erkek sıçanlar kendi aralarında beyinde ve serumda kıyaslandığında da yine anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamıştır.

İrisin, egzersiz yapıldığında kas tabakasında peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ (PPAR γ) koaktivatör1- α (PGC1 α) tarafından uyarılarak hücre zarı üzerindeki FNDC5 geninden sentezlenir. İrisinin öncülü olan FNDC5'in glia (örneğin astrositler ve mikroglia) ve çeşitli beyin bölgelerindeki nöronlarda yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir (95, 96). Miyokinlerden irisin, kan beyin bariyerini geçebilir ve dayanıklılık egzersizi sırasında beyin işlevini korumak için bir nörokinin gibi davranabilir. Kantitatif kütle spektrometresi ile insan beyin omurilik sıvısında irisin varlığı tanımlanmıştır. Bununla birlikte, kandan beyin omurilik sıvısına taşınma mekanizması bilinmemektedir (97). Erkek sıçanlara kıyasla dişi sıçanlarda artmış kahverengi yağ dokusunun (KYD) kütlesi ve erkeklere kıyasla soğuğa maruz kalan dişi sıçanlarda daha yüksek KYD aktivasyonu seviyesi bilinmektedir (98). Deneysel AH fare modelinde irisin düzeylerinin hipokampus ve beyin omurilik sıvısında azaldığı gösterilmiştir (8). Bu da şu soruyu gündeme getirmektedir. Acaba serum irisin düzeyinin Alzheimere bir etkisi var mı ve cinsiyet farkının bu durumda ne kadar önemi var? Bizim çalışmamızda irisinin serum düzeylerini Alzheimer grubu ile kontrol, sham grupları arasında değerlendirdik. Serum irisin düzeyleri dikkate alındığında dişi ve erkeklerin kontrol ve sham grubuna kıyasla AH grubunda anlamlı değişikliklerin olduğu belirlenmiştir. Fakat bu değişim cinsiyete göre ilginç bir korelasyon göstermiş ve erkeklerde serum irisin düzeyleri azalmışken dişilerde ise bu durum tersine kontrol ve sham grubuna göre önemli ölçüde artış olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin dişilerdeki KYD daha fazla olması olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca Alzheimer'da erkeklerde kas ve yağ doku kitle kaybı dişilerden daha fazla olduğundan dolayı kana salınan hormon miktarının dişilere göre erkeklerde daha fazla azalabileceğini düşünmekteyiz.

İrisinin AH üzerine olan etkileri yukardaki litateürden dolayı merak oluşturmuş olup beyindeki irisin seviyelerinin nasıl değiştiği ve ilk kez dişi ve erkek ayırımı yapılarak irisin düzeylerinin incelenmesini yaptık. Bizim alışmamızda irisin hormonun ELISA ölçümlerinde beyin dokusunda hem dişi hem de erkek sıçanlarda irisin düzeylerinin azaldığı görölmüştür. Kontrol grubu baz alındığında beyin dokusunda bulunan irisin proteini erkeklerde dişilerden daha fazla olduğu görölmüştür. Bunun sebebi beyinde irisin salgılayan nöral hücreler gibi yapıların erkeklerdeki beyin dokusunda hacimsel miktarının dişilerden daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Buna ilaveten, erkeklerde irisinin koruyucu etkisinin daha fazla olabileceği bunun da Alzheimer'ın dişilerde fazla görölmesiyle ilişkilendirmekteyiz. Beyin dokusunun imminohistokimyasal olarak görüntülenmesi sonucunda irisin proteinin Alzheimer grubunda kontrol ve sham gurubuna göre azaldığı ve AH grubunda erkeklere kıyasla dişilerde daha az irisin immunreaktivitesinin olduğu gözlemlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı dünyada milyonlarca, ülkemizde binlerce insanı etkileyerek küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. AH etiyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar; fizyolojik yolların dejenerasyonu, yaşlanma, mitokondriyal disfonksiyonu, diyabet ile hiperglisemi, genetik faktörleri, bozulmuş bir kan beyin bariyeri, oksidatif stres ve bağışıklık sisteminin bozulmasıdır.

Alzheimer hastalığının görülme sıklığı erkeklere kıyasla dişilerde daha fazladır. İrisin hormonun beyinde koruyucu etkilere sahip olduğu öne sürülmüştür. İrisin seviyesinin de dişilere kıyasla erkeklerde daha fazla olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla Alzheimer hastalığında irisin hormonu düzeyinin dişi ve erkek cinsiyet farklılığı ile bir bağlantısı olup olmadığı merak konusu olmuştur.

Çalışmamızda; AH grubunda, GSH-Px ve SOD gibi önemli antioksidan enzim seviyelerinin azalması ve MDA ve PC seviyelerinin yükselmesi, beyin ve periferde ciddi bir oksidatif stres, nöronal hasarın olduğunu göstermektedir. Ayrıca TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin seviyesinin de yüksek çıkması inflamasyonun belirtisidir. Alzheimer hastalığı oluştuğunu kanıtlamak için beyinde A β plakları ve nörofibril yumakları gösterdik.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri olarak AH grubunda beyinde irisin seviyelerinde belirgin bir azalış görülmesi; irisin hormonunun Alzheimer hastalığındaki LTP ve yeni nesne tanıma hafızasıyla bağlantısı olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular irisinin AH'nin etiyolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

Elde ettiğimiz veriler, beyinde irisin hormonu seviyesi hem dişilerde hemde erkeklerde azalmasına rağmen, dişilere kıyasla erkeklerde daha yüksek irisin hormonu bulunmuş bu da Alzheimer hastalığında cinsiyetin etkisinin irisin hormonu ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. İrisin hormonu seviyesinin Alzheimer hastalığıyla ilişkisi hakkında literatürdeki ilk çalışma olmasa da çalışmamız AH'de irisin hormonu düzeylerinin dişi ve erkek cinsiyetindeki farklılıkları ele alan ilk çalışmadır.

Alzheimer hastalığında cinsiyet farklılığıyla irisinin hormonun ilişkisi olduğunu göstersek de planlanacak yeni deney dizaynlarıyla bu konunun yeniden incelenmesi sonucu elde edilecek yeni verilerle yorumlanması gerekir. Bu nedenle bu verilerin literatüre büyük bir katkı sağlayacağını ve daha ileri çalışmalar için değerli bir kaynak olacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Abbott, N. J Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochemistry international* 2004; 45:545-552.
2. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, & Carare RO. (2008). SYMPOSIUM: Clearance of A β from the Brain in Alzheimer's Disease: Perivascular Drainage of Amyloid- β Peptides from the Brain and Its Failure in Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. *Brain Pathology* 2008; 18:253-266.
3. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481:463-468.
4. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 2014; 56:94-110.
5. Wrann C.D, White J.P, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin J.D, Greenberg M.E, Spiegelman B.M. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1/FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013; 18:649–659.
6. Ruan Q, Huang Y, Yang L, Ruan J, Gu W, Zhang X, Zhang Y, Zhang W, Yu Z The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans. *Peptides* 2019; 113:41-51.
7. Brailoiu E, Deliu E, Sporici R.A, Brailoiu G.C, Irisin evokes bradycardia by activating cardiac-projecting neurons of nucleus ambiguus. *Physiol. Rep.* 2015; 3:12419.
8. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. 2019; 25:165-175.
9. Elmacı NT. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-special topics* 2012; 5:7-10
10. Li DJ, Li YH, Yuan HB, Çu LF, Wang p. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. 2017; 68:31-42.
11. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. 2016; 474:22-28.

12. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 2000; 54:S10–S15.
13. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Alzheimer hastalığının yaşa özgü insidans oranları: Baltimore Yaşlanma Çalışması. *Nöroloji*. 2000; 54:2072-2077.
14. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, Demans ve Alzheimer hastalığı insidansı: Prospektif bir kohort çalışması. *Arch Neurol*. 2002; 59:1737-1746.
15. Ruan Q, Huang Y, Yang L, Ruan J, Gu W, Zhang X, et el. The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans. *Peptides*. 2019; 113:41-51.
16. Reitz C, Honig L, Vonsattel JP, Tang MX, & Mayeux R. Memory performance is related to amyloid and tau pathology in the hippocampus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009; 80:715-721.
17. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 2010; 7732-42.
18. Reitz C, & Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 2014; 88:640-651.
19. Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Progress in neurobiology*, 2012; 97:38-51.
20. Cai Z, Zhao B, & Ratka, A. Oxidative stress and β -amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular medicine*, 2011; 13:223-250.
21. Alzheimer Über einen eigenartige Erkrankung der Hirnrinde *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin*, 1907; 64:146-148
22. Kraepelin Das senile und prasenile Irresein *Psychiatrie, ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.*, 1910; 533:593-632.
23. Sprecher KE, Kosciak RL, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Okonkwo OC, et el. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology* 2017; 89:445-453.
24. Ünal M. Alzheimer'a Dair Her Şey. s. 22-31 Cilt 1, 1. Baskı İstanbul Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2018.
25. Ünal M. Alzheimer'a Dair Her Şey. s. 31-32 Cilt 1, 1. Baskı İstanbul Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2018.

26. TUNCER ELMACI n. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2012; 5:7-10.
27. Ünal M. Alzheimer'a Dair Her Şey. s. 78-86 Cilt 1, 1. Baskı İstanbul Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2018
28. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Advances in physiology education* 2015; 39:55-62.
29. Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux JV, Hodson D, New KJ, Ogoh S et al. Elevated aerobic fitness sustained throughout the adult lifespan is associated with improved cerebral hemodynamics. *Stroke* 2013; 44:3235–3238.
30. Chapman S. B., Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, & Lu H. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Frontiers in aging neuroscience* 2013; 5:75.
31. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris K. S et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009; 19:1030-1039.
32. Van Praag H, Kempermann G, & Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience*, 1999; 2:266-270.
33. Gaitán JM, Boots EA, Dougherty RJ, Oh JM, Ma Y, Edwards DF et al. Brain Glucose Metabolism, Cognition, and Cardiorespiratory Fitness Following Exercise Training in Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity*, (Preprint),2019; 1-13.
34. Gomes-Osman, J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurology: clinical practice*, 2018; 8:257-265.
35. Barnes D& Yaffe K. The Projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Alzheimer's and Dementia*, .2011; 7:4-5.
36. Buchman AS, Boyle, PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, & Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012; 78:1323-1329
37. De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7:45-61.
38. Shruster A, Eldar-Finkelman H, Melamed E, Offen D. Wnt signaling pathway overcomes the disruption of neuronal differentiation of neural progenitor cells induced by oligomeric amyloid b-peptide. *J Neurochem* 2011; 116:522-9.

39. Skaper SD. Wnt-signalling: A new direction for alzheimer disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13:556-556.
40. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan NA, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2015; 44:897-906.
41. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S., et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 1998; 105:423-438.
42. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, & Maak S. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *International journal of biological sciences*, 2014; 10:338-338.
43. Kurdiová T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology*, 2014; 592:1091-1107.
44. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F. et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98:E769-E778.
45. Norheim F, Langlete, TM, Hjorth M, Holen T., Kielland A, Stadheim HK, ... & Drevon, CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*, 2014; 281:739-749.
46. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 2012; 61:1725-1738.
47. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen, Q, ... & Gao XY. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of disease*, 2015; 1852:1867-1875.
48. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men:

- identification of apelin as a novel myokine. *International journal of obesity*, 2014; 38:707-713.
49. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, & Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International journal of obesity*, 2014; 38:1538-1544.
 50. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, & Szygula Z Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines—a comparison between sexes. *Frontiers in physiology*, 2018; 9: 782-782.
 51. Hofmann T, Elbelt U, & Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis—a critical update. *Peptides*, 2014; 54:89-100.
 52. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang, J et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PloS one*, 2017; 12:4 e0175498.
 53. Moon HS, Dincer F, & Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*, 2013; 62:1131-1136.
 54. Lu J, Xiang G, Liu M, Mei W, Xiang L, & Dong J. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*, 2015; 243: 438-448.
 55. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F, ... & Ma X. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2015; 87:138-147.
 56. Gizaw M, Anandakumar P, & Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of pharmacopuncture*, 2017; 20:235-235.
 57. Albayrak S, Atci İB, Kalayci M, Yilmaz M, Kuloglu T, Aydin S ve ark. Effect of carnosine, methylprednisolone and their combined application on irisin levels in the plasma and brain of rats with acute spinal cord injury. *Neuropeptides*, 2015; 52:47-54.
 58. Ferrer-Martínez A. Ruiz-Lozano P. & Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 2002; 224:154-167.

59. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S. et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2014; 306:E512-E518.
60. Ruan Q, Zhang L, Ruan J, Zhang X, Chen J, Ma C, & Yu Z. Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides*, 2018; 103:60-64.
61. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhan, R, Li Z, Chai B, et al. Irisin: a myokine with locomotor activity. *Neuroscience letters*, 2015; 595:7-11.
62. Diniz BS, & Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular medicine*, 2011; 13:217-222.
63. Wang S, & Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*, 2016; 474:22-28.
64. Yan QS, Feng MJ, & Yan SE. Different expression of brain-derived neurotrophic factor in the nucleus accumbens of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) rats. *Brain research*, 2005;1035:215-218.
65. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J*. 2017; 36:1474–1492.
66. Wrann CD, White JP Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D. Et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1/FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013; 18:649–659.
67. Moon HS, Dincer F, & Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*, 2013; 62:1131-1136.
68. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014; 99:3247-3255.

69. Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA. et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutrition & diabetes*, 2014; 4:e110-e110.
70. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T et al Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, 2014; 22:1701-1708.
71. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *European Journal of Clinical Investigation*, 2014; 44:119-124.
72. Alghamdi BSA. Possible prophylactic anti-excitotoxic and anti-oxidant effects of virgin coconut oil on aluminium chloride-induced Alzheimer's in rat models. *Journal of integrative neuroscience* 2018; 17:593-607.
73. Smith MA, Nunomura A, Lee HG, Zhu X, Moreira PI, Avila et al. Chronological primacy of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurobiology of aging*, 2005; 26:579-580.
74. Baldeiras I, Santana I, Proença MT, Garrucho MH, Pascoal R, Rodrigues A, et al. Peripheral oxidative damage in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2008; 15:117-128.
75. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, & Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2000; 1502:139-144.
76. Markesbery WR ,& Carney JM. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain pathology*, 1999; 9:133-146.
77. Fang YZ, Yang S, & Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002; 18:872-879.
78. Cao K, Dong YT, Xiang J, Xu Y, Hong W, Song H et al. Reduced expression of SIRT1 and SOD-1 and the correlation between these levels in various regions of the brains of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Pathology*, 2018; 71:1090-1099.
79. Kong D, Yan Y, He XY, Yang H, Liang B, Wang J. Et al. Effects of Resveratrol on the Mechanisms of Antioxidants and Estrogen in Alzheimer's Disease. *BioMed research international*. 2019.

80. Mudò G, Frinchi M, Nuzzo D, Scaduto P, Plescia F, Massenti MF et al. Anti-inflammatory and cognitive effects of interferon- β 1a (IFN β 1a) in a rat model of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 2019; 16:1-16.
81. Aydemir B.& SARI EK Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2009; 2:56-60.
82. Zhang L, Fang Y, Cheng X, Lian YJ et al. Silencing of long noncoding RNA SOX21-AS1 relieves neuronal oxidative stress injury in mice with Alzheimer's disease by upregulating FZD3/5 via the Wnt signaling pathway. *Molecular Neurobiology*, 2019; 56:3522-3537.
83. Yu X, Li Y, & Mu X Effect of Quercetin on PC12 Alzheimer's Disease Cell Model Induced by A β 25-35 and Its Mechanism Based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 Pathway. *BioMed Research International*, 2020.
84. Ji D, Wu X, Li D, Liu P, Zhang S, Gao D, et al. Protective effects of chondroitin sulphate nano-selenium on a mouse model of Alzheimer's disease. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020;154:233-245.
85. Schuessel K, Leutner S, Cairns NJ, Müller WE, Eckert A. Impact of gender on upregulation of antioxidant defence mechanisms in Alzheimer's disease brain. *Journal of neural transmission* 2004; 111:1167-1182.
86. Güzel S, Yıldız Ö, Ünal A, Kızıler AR, Gülyaşar T, Güzel E. Ç & Fidan Ç. Alzheimer hastalığında doublecortin-like kinaz-1 düzeyleri ve oksidan durumu. *Cukurova Medical Journal*, 2017; 42:687-693.
87. Khalil A, Berrougui H, Pawelec G, & Fulop T. Impairment of the ABCA1 and SR-BI-mediated cholesterol efflux pathways and HDL anti-inflammatory activity in Alzheimer's disease. *Mechanisms of ageing and development*, 2012; 133:20-29.
88. Gülbahar ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlıkla ilişkisi *Turkish Journal of Geriatrics*, 2007; 10:43-48.
89. Buyukguzel E. Protein oksidasyonun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 2013; 3:40-51.
90. Korolainen MA Nyman TA, Nyssonen P, Hartikainen E. S.et al. Multiplexed proteomic analysis of oxidation and concentrations of cerebrospinal fluid proteins in Alzheimer disease. *Clinical Chemistry*, 2007; 53:657-665.
91. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, 2002; 40:140-155.

92. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, & Arend W.P. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *The Journal of clinical investigation*, 1997; 99:2930-2940.
93. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J et al.. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 2010; 68:930-941.
94. Janelins MC, Mastrangelo MA, Park KM, Sudol KL, Narrow WC, Oddo S et al. Chronic neuron-specific tumor necrosis factor-alpha expression enhances the local inflammatory environment ultimately leading to neuronal death in 3xTg-AD mice. *The American journal of pathology*, 2008; 173:1768-1782.
95. Albayrak S, Atci İB, Kalayci M, Yilmaz M, Kuloglu T, Aydin S, et al. Effect of carnosine, methylprednisolone and their combined application on irisin levels in the plasma and brain of rats with acute spinal cord injury. *Neuropeptides*, 2015; 52:47-54.
96. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, & Chien KR Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 2002; 224:154-167.
97. Ruan Q, Zhang L, Ruan J, Zhang X, Chen J, Ma C, et al. Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides*, 2018 103:60-64.
98. McDonald RB, Day C, Carlson K, Stern JS, Horwitz BA. Effect of age and gender on thermoregulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1989; 257:R700-R704.
99. Haass C& Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2007; 8:101-112.
100. Tsai J, Grutzendler J, Duff K, & Gan WB. Fibrillar amyloid deposition leads to local synaptic abnormalities and breakage of neuronal branches. *Nature neuroscience*, 2004; 7:1181-1183.
101. Deng MZ, Huang LP, & Fang YQ Effects of Total Ginsenosides and Volatile Oil of *Acorus tatarinowii* Co-Administration on Ability of Learning and Memory and Apoptosis in Alzheimer's Disease Mice Model Induced By D-Galactose and Aluminium Chloride. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 2015; 38:1018-1023.

102. Yang Y, Ji WG, Zhang YJ, Zhou LP, Chen H, Yang N, Zhu ZR. Riluzole ameliorates soluble A β (1-42)-induced impairments in spatial memory by modulating the glutamatergic/GABAergic balance in the dentate gyrus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Aug 18:110077. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110077
103. Sun YI, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry* 1988; 34:497-500.
104. Durak I, Yurtarlan Z, Canbolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 1993; 214:103-104.
105. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra W. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179:588-590.

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Alzheimer hastalığı olan bir hastanın temporal korteksinin mikrofotografı (modifiye Bielschowski lekesi; orijinal büyütme, 40x). Çok sayıdaki senil (nöritik) plak (siyah ok) ve nörofibriler düğümler (kırmızı ok) gösterilmiştir (16).	3
Şekil 2. FNDC5 ve irisin'in kas memranındaki şekli (8).	7
Şekil 3. İrisinin hücre içi etkisi (47).	9
Şekil 4. Egzersizin enerji tüketimini artırdığını gösteren FNDC5 ve irisin yolu (51).	11
Şekil 5. Alzheimer grubundan alınan beyin dokusu	15
Şekil 6. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	24
Şekil 7. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	25
Şekil 8. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	25
Şekil 9. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	26
Şekil 10. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	26
Şekil 11. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	27
Şekil 12. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	28
Şekil 13. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	28
Şekil 14. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	29
Şekil 15. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	29
Şekil 16. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	30
Şekil 17. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	30
Şekil 18. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.	31
Şekil 19. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.	32
Şekil 20. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.	32

Şekil 21. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.....	33
Şekil 22. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.....	33
Şekil 23. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak $A\beta 1-42$ protein gösterimi.....	34
Şekil 24. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.....	35
Şekil 25. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.....	35
Şekil 26. Erkek sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.....	36
Şekil 27. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin korteksinde immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.....	36
Şekil 28. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.....	37
Şekil 29. Dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak İrisin hormonu gösterimi.....	37
Şekil 30. Serumdaki SOD'un; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	39
Şekil 31. Beyin dokusundaki SOD'un; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	40
Şekil 32. Serumdaki GSH-Px'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasında değişimi	42
Şekil 33. Beyindeki GSH-Px'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	43
Şekil 34. Serumda MDA'nın kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	45
Şekil 35. Beyinde MDA'nın kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	47
Şekil 36. Serumdaki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	48
Şekil 37. Beyindeki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	50
Şekil 38. Serumdaki İrisinin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	52
Şekil 39. Beyindeki İrisin'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	53
Şekil 40. Serumdaki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	55
Şekil 41. Beyindeki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	56

9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İrisin sentezleyen başlıca dokular; (4).....	8
Tablo 2. Serumdaki SOD'un kontrol sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	39
Tablo 3. Beyin dokusundaki SOD'un; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	41
Tablo 4. Serumdaki GSH-Px'in; kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	42
Tablo 5. Beyindeki GSH-Px'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	44
Tablo 6. Serumda MDA'in kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	45
Tablo 7. Beyinde MDA'nın kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi.....	47
Tablo 8. Serumdaki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	49
Tablo 9. Beyindeki PC'nin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	50
Tablo 10. Serumdaki İrisinin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	52
Tablo 11. Beyindeki İrisinin kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	54
Tablo 12. Serumdaki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	55
Tablo 13. Beyindeki TNF- α kontrol, sham ve Alzheimer grubu arasındaki değişimi	57
Tablo 14. Deney gruplarında serumda SOD, GSH-Px, MDA, PC TNF- α ve İRİSİN seviyeleri.....	58
Tablo 15. Deney gruplarında beyinde SOD, GSH-Px, MDA, PC TNF- α ve İRİSİN seviyeleri.....	59
Tablo 16. Deney gruplarının ağırlık ortalamaları.....	59

10. EKLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Sıçanlarda Alüminyum Klorür (AICI ₃) İle Oluşturulan Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelinde İrisin Hormonunun Rolü	
	Başvuru Tarihi	12.04.2019	
	Protokol No	08	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		
	Başvuru Formu	Türkçe	
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2019/03	Karar No: 03	Tarih: 08.05.2019
	Prof. Dr. Durmuş DEVECİ'nin sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç.Dr.Akif Hakan KURT

Unvani/Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Araştırma ile ilişki (*)		Katılım (**)		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT Başkan	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsrâfil ORHAN Üye	KBB	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ACIPAYAM Üye	Kalp Damar Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atilla YOLDAŞ Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İdris ALTUN Üye	Beyin ve Sinir Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DEMİR Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gökçe GİŞİ Üye	Anestezi ve Rean.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul ERKEN Üye	İç Hastalıkları (Nefroloji)	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Vet.Hek. Faruk YILDIZ Üye	Veteriner	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nedim Okan GÜMÜŞTAKIM Üye	Avukat	Serbest	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa ÇANSARAN Üye	Mühendis	Tarım İl Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 72011914-900
Konu : Etik Kurul Başlığı

Prof.Dr. Durmuş DEVECİ
Sorumlu Araştırmacı

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz 08.05.2019 tarih, 2019/3 oturum ve 03 nolu kararla etik kurul onayı verilen "Sıçanlarda Alüminyum Klorür (AlCl₃) ile Oluşturulan Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelinde İrisin Hormonunun Rolü" çalışmanızın başlığı sehven yanlış yazılmış olup, Etik Kurul Kayıtlarıyla uyumlu olarak başlığın "Alüminyum Klorür (AlCl₃) ile Oluşturulan Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelinde İrisin Hormonu Düzeylerinin Dişi ve Erkek Sıçanlarda Araştırılması" olarak düzeltilmesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzca uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Atilla YOLDAŞ
Kurul Başkanı

BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR.

14/09/2020...

Mevlüt KUMRU
Bilgisayar İşletmeni

Evrakı Doğrulamak İçin: <http://ebys.ksu.edu.tr/enVision/Dogrula/NUB9NMJ>
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi - Aşkar Mah. Batı Çevreyolu Blv. No: 251/A
46040 - Onikişubat/Kahramanmaraş
Telefon No: 0344 280 32 24 Faks No: 0344 280 34 08
E-Posta: genelsekreterlik@ksu.edu.tr İnternet Adresi: <http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>
Kep Adresi: ksu.kahramanmaraş@hs01.kep.tr

Bilgi İçin: Mevlüt KUMRU

Unvan: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak sorgulaması <http://ebys.ksu.edu.tr/enVision/Dogrula/NUB9NMJ> adresinden yapılabilir.

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Metehan ŞEN
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 12-01-1994 KAHRAMANMARAŞ
Medeni Hali : Bekâr
Telefon : 0545 402 70 49
e-posta : metehansen21@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ/ Sağlık Bilimleri	
	Tıbbi Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans	2020
Lisans	SDÜ/Fizyoterapi ve rehabilitasyon Bölümü	2016
Lise	Kahramanmaraş ÇEAL	2012

İş Deneyimi

Yıl	Yer
28.12.2016-11.06.2017	Özel Umuda Doğru Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
07.09.2017-30.09.2018	Özel Ugur Akar Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
15.05.2019- Devam Ediyor	Özel Algı Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi

Yabancı Diller

İngilizce, Almanca

İlgi Alanları

Bilim, Bisiklete Binmek, kamp yapmak.