



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA ALÜMİNYUM KLORÜR (AlCl₃) İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEIMER
HASTALIĞI MODELİNDE PREPTİN HORMONUNUN
ROLÜ**

Saadet BEKEREÇİOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2020

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

**SIÇANLARDA ALÜMİNYUM KLORÜR (AlCl₃) İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL ALZHEIMER HASTALIĞI MODELİNDE PREPTİN
HORMONUNUN ROLÜ**

Saadet BEKERECİOĞLU

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.

Saadet BEKERECİOĞLU



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

Proje No: 2019/2-27 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 Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı 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 bilgilerimi benimle paylaşan Fizyoloji Anabilim Dalındaki değerli hocalarımdan Doç.Dr. Behiye Nurten AKKEÇECİ'ye, bilgileriyle ve tecrübesiyle bize yol gösteren Dr.Öğr.Üyesi Adem DOĞANER'e, deney aşaması ve sonrasında yardımını aldığım Öğr.Gör.Dr. Mustafa ÇİÇEK'e, bu süreç boyunca maddi ve manevi yardım ve desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan değerli annem ve babam Leyla ve Nuri Doğan BEKERECİOĞLU ile kardeşlerim Emre ve Sena BEKERECİOĞLU'na, amcam Prof.Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU'na, yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda bana destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli dostlarım Metehan ŞEN, Ecenaz NAMLI ve KSÜ DETAB çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Kasım 2020

Saadet BEKERECİOĞLU

SIÇANLARDA ALÜMİNYUM KlorÜR (AlCl₃) İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEIMER HASTALIĞI MODELİNDE PREPTİN HORMONUNUN ROLÜ

Yüksek Lisans Tezi

Saadet BEKERECİOĞLU

ÖZET

Alzheimer hastalarında beyinde ve periferde görülen insülin eksikliği ve direncine bağlı olarak bu hastalığın son yıllarda nöroendokrin bir rahatsızlık olabileceği düşünülmekte ve tip 3 diabetes mellitus şeklinde adlandırılmaktadır. Preptin hormonu ve insülin, pankreasın β hücrelerinden birlikte salgılanmaktadır. Preptin, insülinin fizyolojik bir uyarıcısı olarak görev yapmaktadır.

Bu çalışmada inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direnciyle ilişkili olduğu bilinen Alzheimer hastalığının, preptin ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla serum, beyin ve pankreasta; preptin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), malondialdehit (MDA) ve protein karbonil (PC) düzeylerinin araştırılması amaçlandı. 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 amiloid-beta protein (1-42) [A β (1-42)] düzeyleri ile hematoksilen-eozin ve kristal viyole boyamalarıyla beyin dokusundaki hücrelerde değişimler incelendi.

Erkek ve dişi sıçanların Alzheimer gruplarının serumlarında, diğer gruplara kıyasla; 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 erkeklerde serum SOD seviyesi dişilere göre yüksek bulundu. Erkek ve dişi sıçanların Alzheimer gruplarının beyin dokusunda, diğer gruplarla kıyaslandığında; SOD (p<0,001) seviyesinde 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 Alzheimer gruplarının pankreas dokusunda, diğer gruplarla kıyaslandığında; GSH-Px (p<0,05) seviyesinde artış görüldü. Alzheimer grubunda dişilerde erkeklere göre pankreas GSH-Px seviyesi (p<0,05) daha yüksekti. Dişilerin Alzheimer grubu diğer gruplarla kıyaslandığında pankreas SOD (p<0,05) seviyesinde azalma vardı. Erkek Alzheimer grubu

diğer gruplarla kıyaslandığında pankreas PC ($p<0,001$) seviyesinde artış görüldü. Alzheimer grubunda erkeklerde dişilere göre pankreas PC ($p<0,05$) seviyesi daha yüksekti. Tüm sıçanların Alzheimer gruplarının serum ve beyin TNF- α seviyelerinde, diğer gruplarla kıyaslandığında, artma vardı. Erkeklerin pankreas TNF- α ($p<0,05$) seviyesinde Alzheimer grubunda diğer gruplara kıyasla artış görüldü. Tüm sıçanların Alzheimer grupları diğer gruplarla kıyaslandığında; pankreas preptin ($p<0,05$) seviyesinde, dişilerin beyin preptin ($p<0,05$) seviyesinde, erkeklerin serum preptin ($p<0,001$) seviyesinde artış görüldü. Kontrol grubu beyin preptin ($p<0,05$) ve Alzheimer grubu serum preptin ($p<0,05$) seviyeleri erkeklerde, dişilere göre daha yüksek bulundu.

Çalışmamız Alzheimer hastalığında beyin, serum ve pankreasta preptin seviyelerini araştıran literatürdeki ilk özgün çalışmayı oluşturmaktadır. Alzheimer grubunda preptin seviyelerinde belirgin bir artış görülmesi; bize, perifer ve beyinde insülin direnci varlığını ve insülin seviyelerinin buna paralel olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Bu bulgular preptin'in Alzheimer hastalığının etiolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Alzheimer hastalığı, amiloid beta, antioksidan, cinsiyet, preptin.

Sayfa Adedi : 96

Danışman : Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

THE ROLE OF PREPTIN HORMONE IN THE MODEL OF EXPERIMENTAL ALZHEIMER DISEASE CAUSED BY ALUMINUM CHLORIDE (AlCl₃) IN RATS

Master Thesis

Saadet BEKERECİOĞLU

ABSTRACT

Due to insulin deficiency and resistance seen in the brain and periphery of Alzheimer's patients, this disease is thought to be a neuroendocrine disorder in recent years and is called type 3 diabetes mellitus. Preptin hormone and insulin are secreted together by β cells of the pancreas. Preptin acts as a physiological stimulant of insulin.

In this study, to reveal the relation of Alzheimer's disease with preptin, which is associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance; serum, brain and pancreas; it was aimed to investigate the levels of preptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PC). Wistar-albino type female (control group (n=10), sham group (n=10), Alzheimer group (n=10)) and male rats (control group (n=10), sham group (n=10), Alzheimer group (n=10)) were used in the study. Alzheimer's disease model in rats was created with aluminum chloride (AlCl₃). By immunohistochemically, amyloid-beta protein (1-42) [A β (1-42)] levels in brain tissue and hematoxylin-eosin and crystal violet staining were used to examine changes in brain tissue cells.

In the serum of Alzheimer groups of all rats compared to the other groups; SOD (p<0,001) and GSH-Px (p<0,001) levels were decreased; whereas MDA (p<0,001) and PC (p<0,001) levels increased. Serum SOD levels in males were higher than females in all experimental groups. When the Alzheimer group of all rats in the brain is compared with other groups; SOD (p<0,001) levels decreased, and MDA (p<0,001), PC (p<0,001), GSH-Px (p<0,001) levels were increased. Brain MDA level was found to be lower in females than males in all experimental groups. When the pancreas of Alzheimer groups of all rats is compared with other groups; GSH-Px (p<0,05) levels were increased. In the Alzheimer group, the GSH-Px level of pancreas (p<0,05) was higher in females than males. There was a decrease in the SOD (p<0,05) pancreas level of the Alzheimer group of females compared to the other groups. When the male Alzheimer group was compared with the other groups, an increase in PC (p<0,001) pancreas level was observed. In the Alzheimer group, males had a

higher PC ($p<0,05$) pancreas level than females. There was an increase in serum, brain TNF- α levels of Alzheimer's groups of all rats compared to the other groups. Pancreatic TNF- α ($p<0,05$) levels of men increased in Alzheimer's group compared to other groups. When Alzheimer groups of all rats are compared with other groups; pancreatic preptin ($p<0,05$) levels, brain preptin ($p<0,05$) levels in females, and serum preptin ($p<0,001$) levels in males were increased. Control group brain preptin ($p<0,05$) and Alzheimer group serum preptin ($p<0,05$) levels were higher in males than females.

Our study constitutes the first original study in the literature investigating preptin levels in the brain, serum and pancreas in Alzheimer's disease. A significant increase in preptin levels in the Alzheimer group; this suggests that there is insulin resistance in the periphery and the brain, and that insulin levels increase in parallel. These findings show that preptin may have an important role in the etiology of Alzheimer's disease.

Key Words : Alzheimer's disease, amyloid beta, antioxidant, gender, preptin.

Page Number : 96

Supervisor : Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alzheimer Hastalığı	2
2.2. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi	3
2.3. Alzheimer Hastalığı ve Risk Faktörleri	3
2.4. Alzheimer Hastalığı'nın Tanısı ve Biyobelirteçleri.....	5
2.5. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi.....	6
2.6. İnsülin, Diyabet ve Alzheimer Hastalığı	10
2.7. Alüminyum ve Alzheimer Hastalığı.....	16
2.8. Preptin Hormonu	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Deney Hayvanları ve Çalışma Dizaynı	23
3.2. Uygulanan Maddeler ve Deney Protokolü	23
3.3. Histolojik Değerlendirme	26
3.3.1. Işık mikroskopik işlemler.....	26
3.3.2. Parafin kesitlerde histopatolojik ışık mikroskopisi işlemleri	27
3.3.3. Parafin kesitlerde immünohistokimyasal ışık mikroskopisi işlemleri.....	27
3.4. Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay Test (ELISA)).....	28
3.4.1. Dokuların homojenizasyonu	28
3.4.2. Serum ve doku preptin düzeyinin belirlenmesi	29
3.4.3. Serum ve doku TNF- α düzeyinin belirlenmesi.....	30
3.5. Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Tayini	31
3.5.1. Malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçülmesi.....	31
3.5.2. Süperoksit dismutaz (SOD) seviyesinin belirlenmesi	31

3.5.3.	Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) seviyesinin belirlenmesi.....	31
3.5.4.	Protein karbonil (PC) seviyesinin belirlenmesi.....	32
3.6.	İstatistiksel Analiz	33
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA	72
5.1.	AH Modelinde A β Plaklarının Oluşması ve Beyinde Görülen Değişikliklerin Değerlendirilmesi	72
5.2.	Serum ve Beyinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi... ..	73
5.3.	Cinsiyetin AH ve Oksidatif Strese Olan Etkisinin Değerlendirilmesi	74
5.4.	Pankreas Dokusunda Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi	75
5.5.	Serum, Beyin ve Pankreasta TNF- α Seviyesinin Değerlendirilmesi	76
5.6.	Serum, Beyin ve Pankreasta Preptin Seviyelerinin Değerlendirilmesi	78
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7.	KAYNAKLAR	82
8.	ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	92
9.	TABLolar DİZİNİ	94
10.	EKLER.....	95
11.	ÖZGEÇMİŞ	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid-Beta
ACh	: Asetilkolin
ADDL	: Amiloid Beta Türevi Difüzyon Ligandları
AGE	: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri
AH	: Alzheimer Hastalığı
AlCl₃	: Alüminyum Klorür
APP	: Amiloid Öncü Protein
APOE	: Apolipoprotein-E
BACE-1	: Beta- Amiloid Öncü Protein-Parçalayan Enzim-1
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Kolin Asetil Transferaz
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSK-3	: Glikojen Sentaz Kinaz-3
G6PD	: Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HIAPP	: İnsan Adacık Amiloid Polipeptidi
IB1	: Adacık Beyni 1
IGF-R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin Reseptörü

IRS	: İnsülin Reseptörü Substratı
İp	: İntraperitoneal
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
PC	: Protein Karbonil
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PSEN1	: Presenilin 1
PSEN2	: Presenilin 2
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RR	: Relative (bağıl) Risk
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STZ	: Streptozotosin
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TREM 2	: Miyeloid Hücreler Üzerinde Eksprese Edilen Tetikleyici Reseptör 2
T2DM	: Tip 2 Diyabet Hastalığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığının (AH) 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 içinde oluşan tau protein iplikçik düğümleri ile hücre dışında oluşan beta-amiloid plakların beyinden temizlenememesi Alzheimer hastalığının temel nedenleri arasında sayılmaktadır (1).

AH'de beyinde gerçekleşen insülin eksikliği ve direncinden dolayı AH'nin nöroendokrin bir hastalık olabileceği düşünülmekte ve tip 3 diabetes mellitus (DM) olarak adlandırılmaktadır (2).

İnsülin; nörotransmitter salınımında, sinaptik modülasyonda görev yapmaktadır ve bu etkilerinden dolayı uzun süreli bellek oluşumunda ve öğrenmede rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, AH'lerin beyinlerinde insülin seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet hastalarında AH riskinin iki kat arttığı ifade edilmekte ve AH ile Tip 2 diyabet arasındaki temel fizyolojik bağlantının periferik ve serebral insülin sinyal anormalliklerinden kaynaklandığı belirtilmektedir (3, 4).

Preptin'in, insülin sekresyonunun fizyolojik bir uyarıcısı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar gestasyonel diabetes mellitus, polikistik over sendromu (PKOS), Tip 2 diabetes mellitus ve bozulmuş glikoz toleransı dâhil olmak üzere metabolik rahatsızlıkları olan hastalarda, artmış preptin seviyelerini pozitif olarak değerlendirmektedir (5, 6, 7).

İlaveten, glikoz ve enerji metabolizmasında önemi olan insülinin merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki hedeflere nasıl ulaştığını, periferde sentezlenen bir peptidin nasıl bir yol izlediğini bilmek ne kadar önemli ise; hem pankreatik bir peptit olan hem de glikoz ve enerji metabolizması ile ilişkisi olduğu yeni keşfedilen preptin'in de MSS içerisinde yer alıp almadığı ve nörolojik veya spesifik bir etkisinin olup olmadığının araştırılması da bir o kadar önem arz etmektedir.

Bu çalışma, sıçanlarda deneysel olarak alüminyum klorür ($AlCl_3$) ile oluşturulan Alzheimer hastalığı modelinde pankreastan salgılanan ve yeni keşfedilen preptin hormonunun beyinin farklı bölgelerindeki etkilerini fizyolojik, biyokimyasal, histolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Nörodejeneratif bozukluklar, özellikle öğrenme ve bellekte, bilişsel gerileme ile karakterize edilen kalıtsal, sporadik (hastalığın ara sıra, tek tük görülmesi, geniş alanlara yayılmaması) ve yaşa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar genellikle hareket (ataksi) veya zihinsel işlev (demans) ile ilgili problemlerle ilişkilidir. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar, beyin kanseri, ensefalit, epilepsi, Parkinson hastalığı, inme, Huntington hastalığı, multipl skleroz hastalığı yaşlılarda en sık görülen ve sorunlu nörodejeneratif bozukluklardır (8).

Nörodejenerasyon (nöronal atrofi veya kaybı dâhil), hücre dışı toksik amiloid oligomerleri ve proteinleri, hiperfosforillenmiş tau proteini, bölgeye özgü azalmış serebral glikoz metabolizması, sinaptik disfonksiyon ve mitokondriyal disfonksiyondan oluşur. Demans, günlük yaşamın sözsüz veya temel aktivitelerini gerçekleştirme yeteneklerinin kaybına neden olan bellek, konuşma dili, yürütücü ve görsel-işitsel işlev, kişilik ve davranış dâhil olmak üzere iki veya daha fazla bilişsel alanda aşamalı düşüş ile karakterize klinik bir sendromdur. AH demansın en yaygın nedenidir ve tüm demans tanılarının %80'inini oluşturmaktadır (9).

Psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer ilk kez 1901 yılında hasta Auguste Deter ile tanışmıştır. 50 yaşındaki bu kadını; paranoya, saldırganlık, kafa karışıklığı ve hafıza kaybı ile olağandışı ve ilerleyici bir hastalıktan muzdarip olarak tanımlamıştır. Hasta olan bu kadın 5 yıl sonra ölmüştür ve otopside, Alzheimer; beynin büzüldüğünü ve plaklar ile nörofibriler yumaklar adını verdiği anormal birikintiler oluştuğunu bildirmiştir. “Alzheimer hastalığı” terimi ilk kez Alzheimer'ın meslektaşısı Emil Kraepelin tarafından ünlü ders kitabı Psychiatrie'nin 8. baskısında bu süreci tanımlamak için kullanılmıştır (10).

AH bilinen en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir ve hafıza kaybı, bilişsel işlevlerin azalması, anormal davranış ve psikiyatrik problemler gibi çeşitli semptomlarla karakterizedir. Nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar AH'nin patolojik özelliklerini gösterir. AH, beyin dokularında anormal beta-amiloid (A β) birikimi, kolinerjik nöronların ölümü, mikrotübül ilişkili tau proteininin hiperfosforilasyonundan oluşan yumaklar, bakır, demir, çinko ve alüminyum gibi metallerin dishomeostazisi (dinamik denge halinin bozulması),

metal kaynaklı oksidatif stres ve diğere çeşitli faktörler dâhil olmak üzere çeşitli patolojik belirtilerle karakterize, bilinmeyen bir etiyolojiyle çok faktörlüdür (11).

Alzheimer hastalığının hayvan modellerinden elde edilen veriler, sinapsların ve sinaptik plastisitenin bozulmasının Alzheimer hastalığında nörodejenerasyonun temel bileşenleri olduğunu göstermektedir (12).

2.2. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi

AH, tüm demansların %50-80'ini oluşturan en yaygın nörodejeneratif demansı temsil eder ve 2050'ye kadar üç kat daha fazla olması beklenmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 36 milyon insanın demansa sahip olduğu bildirilmiştir (13).

Yaşa bağlı olarak hastalığın görülme riski logaritmik biçimde artmaktadır. Yaşı 60-65 arasında olan toplulukta görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkmaktadır. 2050 yılında dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir. Bu rakamlar artan yaşlı nüfusu ile birlikte logaritmik oranda artan AH'nin gelecekte en önemli sağlık sorunlarından biri olacağı izlenimini vermektedir (14).

Türkiye nüfusu içinde şu an toplam nüfusun %8,7'sini oluşturan 65 yaş üstü nüfusun hızla arttığı bildirilmiştir; buna karşın diğere yaş gruplarının bu hızda bir artış göstermediği ifade edilmiştir. Bu nedenle demans hastalarının sayısında hızlı bir artış olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), halen dünyada 47 milyon Alzheimer hastasının var olduğunu ve 2030'da 76 milyon ve 2050'de ise 135,5 milyon hastaya ulaşmasını beklediklerini rapor etmişlerdir (15). Türkiye'de ise 600.000 ailenin bu hastalıkla mücadele ettiği bildirilmiştir (16).

2.3. Alzheimer Hastalığı ve Risk Faktörleri

AH, 65 yaş öncesinde görülmesi durumunda hastalık "erken başlangıçlı Alzheimer" veya "presenilin" olarak sınıflandırılırken; 65 yaş ve sonrasında görülmesi durumunda "geç başlangıçlı Alzheimer" veya "senilin" olarak sınıflandırılmaktadır (17).

AH'nin büyük çoğunluğu görünüşte sporadik temelli olarak gerçekleşirken; amiloid öncü protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki mutasyonlar

nadir görülen (<%0,5) ailevi bir AH formuna neden olmaktadır. Semptomların sporadik AH'den daha erken geliştiği, tipik olarak 30 ila 50 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir (18).

“Tipik geç başlangıçlı (sporadik) AH”, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklanmaktadır. Artık AH riskinin ~%70'inin genetik faktörlere dayandığı düşünölmektedir. ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4 şeklinde üç farklı biçimi olan apolipoprotein-E (APOE) geni, sporadik AH için en büyük risktir. ϵ 4 olmayan taşıyıcılara kıyasla, ϵ 4 heterozigotların AH için ihtimal oranının ~ 3 olduğu, homozigotlarda bu oranın ~ 12'ye yükseldiği bildirilmiştir (19).

APOE geninin ϵ 2 aleli (bir karakter üzerinde aynı ya da farklı yönde etkili olan iki veya daha fazla genden her biri) AH riskini azaltırken; bu genin ϵ 4 alelinin ise, AH riskini arttırdığı rapor edilmiştir (20). Diğer risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Alzheimer ve Demans (bunama) için risk faktörleri (21)

Değiştirilebilir Risk Faktörleri (45-65 yaş arası erken ve orta dönemde veya 65 yaş ve üstü geç dönemde)	Değiştirilemez Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Vasküler riskler <p>Diyabet (sonraki yaşam)</p> <p>Hipertansiyon (orta yaş)</p> <p>Dislipidemi (orta yaş)</p> <p>Metabolik sendrom ve obezite (orta yaş)</p> <p>Tütün içmek (sonraki yaşam)</p> <ul style="list-style-type: none">• Düşük fiziksel aktivite (sonraki yaşam)• Serebral hipoperfüzyon, serebrovasküler yaralanma veya inme• Depresyon (sonraki yaşam)• Şiddetli kafa travması veya travmatik beyin hasarı• İşitme kaybı (orta yaş)• Düşük bilişsel rezerv (erken yaşam ve potansiyel olarak orta yaşam). Bilişsel rezerv “beynin nörolojik hasara veya hastalığa rağmen bilişsel işlevi sürdürme kapasitesi” dir.	<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet (kadın erkekten daha fazla; ~1.5 bağıl risk (relative risk (RR))• Aile öyküsü (birinci derece veya ikinci derece bağıl veya çoklu kuşaklar; RR 2-6)• Irk (Afrikalı-Amerikalı ve İspanyol bireyler, genetik, sağlık şartları eşitsizliği ve sosyo-ekonomik faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle beyaz bireylerle karşılaştırıldığında 1,5-2 kat RR’ye sahiptir.)• Down Sendromu• Apolipoprotein (APOE)-ε4 alel taşıyıcıları (APOE geninin bir veya iki APOE-ε4 alelini taşıyan bireyler, homozigot APOE-ε3 alel taşıyıcılarına kıyasla sırasıyla 3 kat ve 8–10 kat RR’ye sahiptir)• Serebral amiloidoz (AH patolojik sürecinin pozitif biyolojik belirleyicisi)

2.4. Alzheimer Hastalığı’nın Tanısı ve Biyobelirteçleri

AH’de klinik tanıda faydalanılan ve yaygın olarak kullanılan tanı ölçütleri, Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili

Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) tarafından oluşturulan tanı kriterleri ve Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ölçütüdür. Bu geliştirilen ölçütler kullanılarak hastada herhangi bir hafıza ve öğrenme probleminin olup olmadığı, planlama ve organize etme gibi yönetimsel fonksiyonlarda sorun olup olmadığı, afazi (genellikle bir inme ya da kafa travması sonucunda aniden ortaya çıkan ve beynin dilden sorumlu alanlarının hasarlanmasından kaynaklanan bir dil bozukluğudur), agnozi (kişinin duysal bir bozukluk olmadan, o duyu aracılığıyla öğrendiği bir şeyi tanıyamamasıdır), apraksi (bilinci yerinde, anlaması normal bir kişinin motor, duysal ve koordinasyon kusuru olmaksızın bildiği amaçlı bir hareketi yapamamasıdır) gibi durumların görülüp görülmediği gibi MSS ile alakalı işlevlerin değerlendirilmesi yapılarak tanı konulmaktadır (22).

AH için biyobelirteç olarak incelenen çeşitli yöntemler arasında, pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinde beyindeki beta-amiloid ve anormal tau proteini miktarlarının gösterilmesi, sıvıdaki belirli proteinlerin seviyelerinin ölçülmesi (örneğin, beyin omurilik sıvısında (BOS) beta-amiloid ve tau proteini seviyeleri ve kandaki belirli protein gruplarının seviyeleri) ve radyo izleyici florodeoksiglikoz kullanılarak PET görüntülemeyle gösterilen beyindeki glikoz metabolizması seviyesi bulunmaktadır. Bunun dışında bilgisayarlı tomografi, tek foton emisyon tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme sistemlerinden de yararlanılmaktadır. Alzheimer hastalığının tanısı için çeşitli biyobelirteçler geliştirilmiştir. Klasik olarak, BOS'ta düşük bir amiloid- β 42, yüksek miktarda hiperfosforile tau proteini ile birlikte görülür. Bunlar Alzheimer hastalığının tanısal bir ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir (23).

Amiloid- β veya fosforile-tau'nun periferik ölçümünün, Alzheimer hastalığı için zayıf duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Nörogranin (esas olarak beyinde, özellikle dendritik dikenlerde eksprese edilen ve protein kinaz C sinyal yoluna katılan bir kalmodulin bağlayıcı proteindir. Nörogranin, kalmodulin mevcudiyetini düzenleyen, kalsiyum yokluğunda ona bağlanan ana postsinaptik proteindir) seviyeleri Alzheimer hastalığının BOS'unda yükselir ve daha önce belirtildiği gibi, bazı Alzheimer hastalığı vakalarında hem BOS hem de plazmada progranulin seviyeleri azalmaktadır (24, 25, 26).

2.5. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi

Sağlıklı bir yetişkin beyinde, her biri uzun, dallanan dendritlere sahip yaklaşık 100 milyar nöron bulunmaktadır. Bu uzantılar, tek tek nöronların diğer nöronlarla bağlantı

kurmasını sağlamaktadır. Sinapslar olarak adlandırılan bu tür bağlantılarda bilgi, bir nöron tarafından serbest bırakılan ve bir diğer nöronun reseptörleri tarafından tespit edilerek alınan küçük kimyasal araçlar sayesinde aktmaktadır. Beyin yaklaşık 100 trilyon sinaps içermektedir. Bu sinapslar; sinyallerin beynin nöronal devreleri arasında hızla ilerlemesine izin vermekte ve anıların, düşüncelerin, hislerin, duyguların, hareketlerin ve becerilerin hücresel temelini oluşturmaktadır. İlk başta, AH tipik olarak entorhinal korteks ve hipokampus da dâhil olmak üzere, beynin hafızayı içeren kısımlarındaki nöronları ve bağlantılarını yok etmektedir. Daha sonra serebral kortekste konuşma dili, akıl yürütme ve sosyal davranıştan sorumlu alanları etkilemektedir. Sonunda, beynin diğer birçok alanı hasar görmektedir. Zamanla, Alzheimer hastalığı olan bir kişi bağımsız olarak yaşama ve çalışma yeteneğini yavaş yavaş kaybetmektedir. Sonuç olarak hastalığın ölümcül olduğu bildirilmiştir (1, 12).

Alzheimer fizyopatolojisinin temel özellikleri; başlıca hücre dışında biriken amiloid plaklar ve hücre içinde bulunan nörofibriler yumaklardır. Ek olarak, nöropil iplikleri (akson, dendrit ve sinapsların meydana getirdiği ağ sistemi), distrofik nöritler (anormal filizlenme, distrofik genişleme ve çeşitli hücresel organellerin ve hücre iskeleti / sinyal proteinlerinin birikmesi ile mikroskobik olarak karakterize edilen anormal nöronal süreçlerdir), ilişkili astrogliazis (astrozit çoğalması) ve mikroglial aktivasyon görülmektedir ve serebral amiloid anjiyopati sıklıkla birlikte bulunmaktadır. Bu patolojik süreçlerin sonuçları, büyük çaplı atrofiye yol açan sinaptik ve nöronal kayıp ile nörodejenerasyon içermektedir (27).

Amiloid plaklar; esas olarak, APP metabolizmasının iki yan ürünü olan 40 veya 42 aminoasitli anormal katlanmış A β 'dan oluşan hücre dışı birikimlerdir. APP normal olarak hücre dışı alanı içinde " α -sekretaz" adı verilen enzim tarafından parçalanmaktadır. Zararlı A β 'ın, beta-amiloid öncü protein-parçalayan enzim1 (BACE-1), β -sekretaz ve γ -sekretaz'ın sıralı enzimatik etkisiyle APP'nin proteolizinden oluştuğu rapor edilmiştir. Peptitlerin üretimi, temizlenmesi ve kümelenmesi arasındaki bu dengesizliğin, A β 'nın birikmesine neden olduğu bildirilmektedir. A β -42, yüksek fibrilizasyon ve çözünmezlik oranı nedeniyle plaklar içinde A β -40'tan daha fazla miktarda bulunur. Amiloid birikimi izokortekste (neokorteks) geniş anlamda oluşur ve son olarak subkortikal yapıları etkiler (27).

Beta-amiloid plaklar, sinapslarda nöronlar arası iletişimi engelleyerek hücre ölümüne katkıda bulunabilirken, tau protein yumakları besinlerin ve diğer temel moleküllerin nöronlar

içinde taşınmasını engeller. Beta-amiloid seviyesi bir tepe noktasına ulaştığında, tau proteini beyin boyunca hızlı bir şekilde yayılmaya başlamaktadır (1, 18).

Nörofibriler yumaklar, nöronların içinde toplanan tau adı verilen bir proteinin anormal birikimleridir. Tau, nöronal hücre iskeleti ile etkileşime giren ve hücre içi sinyal işlemlerini kolaylaştıran mikrotübül ile ilişkili bir proteindir. Sağlıklı nöronlar, kısmen, besinleri ve molekülleri hücre gövdesinden aksona ve dendritlere yönlendirmeye yardımcı olan mikrotübüller yapılar tarafından dâhili olarak desteklenir. Sağlıklı nöronlarda, tau proteini normalde mikrotübüllere bağlanır ve onları sabitler. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığında, anormal kimyasal değişiklikler tau proteininin mikrotübüllerden ayrılmasına ve diğer tau moleküllerine yapışmasına neden olur ve sonunda nöronların içinde karışıklıklar oluşturmak için bir araya gelen yumaklar oluşturur. Bu karışıklıklar nöronlar arasındaki sinaptik iletişime zarar vererek taşıma sistemini engellemektedir (1, 28, 29).

Diğer beyin değişiklikleri arasında inflamasyon ve atrofi bulunmaktadır. Toksik beta-amiloid ve tau proteinlerinin varlığı, beyindeki mikroglia adı verilen bağışıklık sistemi hücrelerini aktive etmektedir. Mikroglia; toksik proteinleri, ölü ve ölmekte olan hücrelerden gelen atıkları temizlemekle görevlidir. Burada önemli odak noktası miyeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör-2 (TREM2) adı verilen bir genidir. Normalde, TREM2 mikroglia hücrelerine beyindeki beta-amiloid plaklarını temizlemelerini söylemektedir ve beyindeki iltihapla savaşmaya yardımcı olmaktadır. Bu genin normal işlev görmediği insanlarda, nöronlar arasında plaklar oluşmaktadır. Başka bir glial hücre tipi olan astrositlere, geride kalan plakların ve diğer hücre kalıntılarının temizlenmesine yardımcı olmaları için sinyal verilmektedir. Bu mikroglia ve astrositler nöronların etrafında toplanır, ancak atık temizleme işlevlerini yerine getiremezler. İlave olarak, kronik iltihaplanmaya neden olan kimyasalları salgırlar ve korumak istedikleri nöronlara daha fazla zarar verirler. Beynin atrofisi veya büzülmesi, hücre kaybı nedeniyle oluşmaktadır. Normal beyin fonksiyonu, beyin ana yakıtı olan glikozu metabolize etme yeteneğinin azalmasıyla da tehlikeye atılmaktadır. Alzheimer hastalarında, hatalı bir kan-beyin bariyeri, glikozun beyne ulaşmasını engellemekte ve toksik beta-amiloid ve tau proteinlerinin temizlenmesini önlemektedir (4, 30).

Beynin nöronları, daha yüksek metabolik aktiviteleri ve toksik maruziyetten sonra antioksidan kapasitelerinin kaybı nedeniyle oksidatif hasarlara duyarlıdır. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan faktörlerdeki dengesizlik nedeniyle oluşmaktadır ve Parkinson

hastalığı ve AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stresin AH patogeneziyle yüksek oranda bağlantılı olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Oksidatif ve nitrozatif streslerin, AH'nin patogenezinde, özellikle patolojik süreçlerin başlangıcında anahtar bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Bu stresler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) üretimi arasındaki dengesizlik ve bunların süperoksit dismutaz (SOD) gibi endojen antioksidan enzim sistemleri tarafından uzaklaştırılmamasından kaynaklanmaktadır. SOD, oksidatif stres sırasında üretilen ROS'a karşı antioksidan savunma sisteminin ilk basamağı olarak kabul edilir. ROS üretimi, serbest radikal kaynaklı lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesi analiz ederek dolaylı olarak değerlendirilebilir. Nitrik oksit (NO), fazla miktarda üretildiğinde, nitrozatif stres durumunu oluşturan birçok olumsuz biyolojik etkiye sebep olan çeşitli RNS oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak nöroinflamasyon, AH'nin başlaması ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır. Tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF- α) beyindeki ana proinflamatuvar cevap düzenleyicisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, hastalardaki bilişsel düşüşün TNF- α inhibisyonu ile iyileştirilebildiği bildirilmiştir (31).

AH'de görülen diğer bir değişikliğin salınan mediyatörlerdeki dengesizlik olduğu rapor edilmiştir. Dikkat ve hafıza üzerine etkisi olan asetilkolin (ACh) düzeyindeki değişiklikler diğer mediyatörlere göre daha fazla olmaktadır. Öğrenme ve bellek ile ilgili beyin bölümlerindeki kolinasetiltransferaz (ChAT) enzim miktarında ve kolin geri alımında azalma ve buradaki kolinerjik nöronlarda hasar meydana gelmesi sonucu, ACh seviyesinde düşüş olduğu bildirilmiştir (32). Buna bağlı olarak nikotinik ve muskarinik reseptör aktivasyonunda azalmanın meydana gelmesinin; dikkat, öğrenme ve hafıza becerilerinin kötüleşmesine yol açtığı bildirilmiştir. Bu reseptörlerdeki aktivasyon kaybının, A β oluşumunda ve A β nörotoksisitesinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir (33).

Yapılan bir diğer çalışmada glutaminerjik sistemin uzun süreli uyarılmasına bağlı olarak hücre içi kalsiyum miktarında artış yaşanması sonucu nöronal eksitotoksisitenin meydana gelmesiyle birlikte nöronal disfonksiyon ve hücre ölümü gerçekleştiği rapor edilmiştir (34).

Bunlara ek olarak serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik mediyatörlerdeki kayıpların da kognitif disfonksiyon, depresyon, saldırganlık ve postür bozukluğu gibi durumlara sebep olduğu rapor edilmiştir (35).

2.6. İnsülin, Diyabet ve Alzheimer Hastalığı

İnsan vücudundaki glisemik durumun, iç ve dış uyaranlara duyarlı bir şekilde cevap olarak dinamik olduğu bilinmektedir. Glisemik durum; insülin ve glukagon antagonistik geri besleme düzenlenmesiyle normal bir aralık içinde iyi korunmaktadır. Glikoz metabolizmasının hormonal olarak düzenlenmesi sitokinler, adiponektin, interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF- α 'dan da etkilenmektedir (36).

Obezite; fiziksel hareketsizlik, sigara içme, aşırı fiziksel / zihinsel stres ve aşırı şeker ve aşırı yağlı gıdalardan oluşan sağlıksız beslenme, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve / veya diyabet için risk faktörleridir. Hiperglisemi ve BGT diyabetin ana özelliğidir. Bunlar diyabetik yan etkilere neden olarak periferik dokuları ve kan damarlarını etkilemektedir. Glikotoksisite; endoplazmik retikulum stresi (Endoplazmik retikulum stresi; organelde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin artması ve birikimi sonucu, organel homeostazisinde değişiklikler meydana gelmesidir. Bu stres; nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, aterosklerozis, diabetes mellitus ve obezitede görülmektedir.), oksidatif stres ve mitokondriyal bozulmanın moleküler mekanizmaları yoluyla hepatositlerin ve pankreatik hücrelerin hasarını uyarmaktadır. Ayrıca, kronik hiperglisemiye maruz kalmanın bilişsel işlevi kötüleştirebileceği bildirilmektedir (36).

Tip 2 diyabet hastalığı (T2DM); yüksek kan şekeri, insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterizedir. Bu; kas, karaciğer ve yağ hücrelerinin insüline duyarlılığının azalması nedeniyle ortaya çıkar (insülin direnci olarak da adlandırılır). Genel olarak, yemekten hemen sonra pankreas tarafından insülin üretiminde artış olur. İnsülin için hedef organlar yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğerdir. İnsülin kandan glikoz alımını uyarır ve glikoz üretimini engelleyerek glikojenezi teşvik eder. Diyabetin bir diğer ayırt edici özelliği, pankreas β hücrelerinin işlev bozukluğuna yol açan insan adacık amiloid polipeptidinin (hIAPP, amilin) oluşumudur. Ortaya çıkan metabolik rahatsızlık, retinopati, periferik nöropati ve nefropati gibi diyabet semptomlarının çoğunun nedeni olan kronik hiperglisemiye yol açmaktadır (37, 38).

Beynin daha önceden insüline duyarsız bir organ olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, insülinin nöronal sağ kalım ve beyin fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir. İnsülinin, nöronal sinaptik plastisite için gerekli olduğu, öğrenmeyi ve hafızayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (3).

Ayrıca insülinin; dendrit ve sinaps oluşumunu, nöronal kök hücre aktivasyonunu, nörit büyümesini ve onarımını, nöronların korunmasını teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, MSS’de insülin metabolizmasındaki ve sinyallerindeki değişiklikler birçok beyin bozukluğunun gelişmesine katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (39).

Hiperglisemiye bağlı bilişsel işlev bozukluğu diyabetin beyine yan etkisi olarak kabul edilir. Hipergliseminin hafif kognitif bozukluk veya AH gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Hipergliseminin; beyin lezyonlarında amiloid beta birikimini arttırdığı, oksidatif stresi, nöroinflamasyonu ve mitokondriyal disfonksiyonu şiddetlendirdiği, nöronal bütünlüğü bozarak nörodejenerasyona sebep olduğu rapor edilmiştir (36). Son 20 yılda, birçok çalışma AH gibi nörodejeneratif bozukluklar ve MSS’de bozulmuş insülin sinyali arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (40).

AH ile obezite, T2DM ve metabolik sendrom gibi çeşitli metabolik bozukluklar arasında patofizyolojik bağlar olduğu gösterilmiştir (41).

Önemli epidemiyolojik kanıtlar, T2DM’nin, enerji üretimi için nöronlardaki glikoz emiliminin etkisizliğinden kaynaklanan bilişsel bozulma ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. T2DM ve AH arasındaki ilişki; insülin direnci varlığı, insülin büyüme faktörü sinyalinin değişmesi, inflamatuvar cevap oluşması, oksidatif stres, glikojen sentaz kinaz 3β sinyal mekanizması, amiloid öncü proteinden amiloid beta oluşumu, nörofibriler yumak oluşumu, asetilkolin esterase aktivitesinde değişikliklerin oluşması yönüyle bağlantılıdır. Tip 1 diyabet (T1DM), T2DM ve AH arasında paylaşılan mekanizmalar nedeniyle; bazı araştırmacılar AH’ye “Tip 3 diyabet (T3DM)” adını vermişlerdir (42).

İnsülin, kan-beyin bariyerinden (KBB) pasif olarak geçemeyen büyük bir peptid hormonudur, ancak yine de BOS’ta bulunmaktadır. Beyin insülininin kaynağı tartışmalıdır. Bir hipotez, plazma insülinin, muhtemelen vasküler endotelyumda insülin reseptörü (IR) varlığında, doyumluğa ulaştırılabilen taşıma sistemleri ile KBB’yi geçebildiğini savunmaktadır. Bu hipotezi destekleyen bulgular, BOS’daki insülin düzeylerinin kanda dolaşanlardan daha düşük olduğuna (%25 daha az) ve konsantrasyonlarının yemeklerden sonra veya periferik insülin infüzyonu ile arttığına dair kanıtlardır (43).

Başka bir ihtimal, beynin hipotalamus gibi, bariyerden yoksun MSS’ye insülin erişimine izin veren bölgelerinin olmasıdır. Üçüncü bir hipotez, insülinin beyin bölgelerinde sentezlendiğini savunmaktadır, ancak bu hipotez daha fazla çalışma gerektirmektedir (44, 45).

Birçok çalışma, IR ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R)'nün ve bunların ortak sinyal dolaşım yollarının, beynin içinde yaygın bir şekilde dağıldığını ve daha da önemlisi; bu sinyal yollarının nörogenez, beyin fonksiyonu ile tüm vücut enerji dengesi ve metabolizmasının düzenleyicileri olarak işlev gördüğünü bildirmiştir (45).

IR; beynin hem nöronlarında hem de glia'larında eksprese edilmektedir. En yüksek IR yoğunluğunun; hipotalamus, hipokampus, olfaktor bulbus, serebellum, amigdala ve serebral kortekste olduğu bildirilmiştir (46). İnsülin reseptörlerinin MSS içindeki geniş dağılımı, insülinin çok işlevsel olduğunu göstermektedir (45).

İnsülin, IR ile bağlandıktan sonra, otofosforilasyon ile çeşitli tirozin ürünlerinin aktivasyonu gerçekleşir. Bu fosfotirozin ürünleri; insülin reseptörü substratı (IRS)-1 ve 2 için fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) ve glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β) sinyalinin başlatılması ile enerji üretimi için, mitokondriyal düzenleme ve wnt sinyal yolları (wnt; wingless geninin, int-1 geni ile sekans ve fonksiyonel olarak benzerlik gösterdiği için bu iki gen ismi birleştirilmiş ve bu gen literatüre "wnt" geni olarak geçmiştir. Wnt sinyal yolları, ergin dönemde kendini yenileyen hücrelerin adezyonunda, hedef hücre genlerinin transkripsiyonunun kontrol edilmesinde, embriyonik dönemdeki hücrelerde ise hücre polaritesinin, proliferasyonunun sağlanmasında, farklılaşmada ve hücre göçünde önemli ölçüde rol oynamaktadır.) gibi birkaç sinyalizasyon uyarısının başlatması için önemli olduğu bildirilmiştir (2).

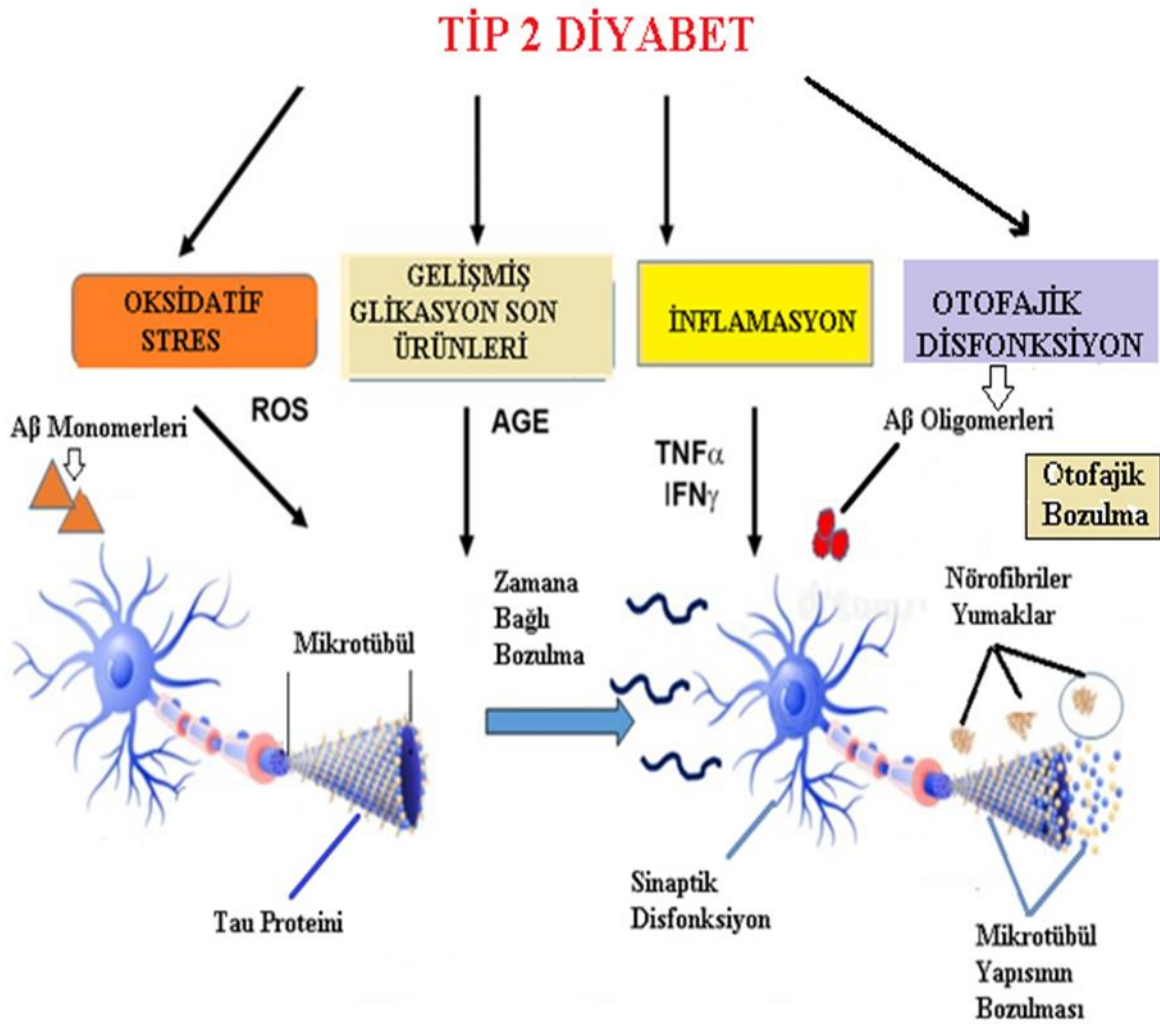
Yüksek glikoz durumu, nöron ve nöron olmayan hücrelerde APP sentezini arttırarak değil, APP yıkımını inhibe ederek amiloid beta üretimini arttırmaktadır. Kemirgenlerde oluşturulan tip 1 ve tip 2 diyabet modellerinde beyin insülin direncindeki anormal insülin sinyalinin, amiloid beta birikimini ve tau proteini fosforilasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabet modelinde farelerin hipokampusunda artmış amiloid beta, APP ve tau protein fosforilasyon seviyeleri gösterilmiştir. Benzer şekilde, STZ ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda hipokampus atrofisi, amiloid beta agregasyonu, beyindeki sinaps kaybı ile hafıza ve öğrenme performansında bozulma olduğu rapor edilmiştir (36).

Çalışmalar AH'nin, kortikal nöronlarda ChAT'ın insülin veya IGF-1 reseptörü ile immünoreaktivitesinde azalmaya neden olan azalmış ChAT ekspresyonu seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Deneysel veriler, tau proteini ve ChAT gen ekspresyonunun insülin ve IGF-1 reseptörü tarafından kontrol edildiğini göstermektedir (42). Bu nedenle, insülin direnci veya eksikliği muhtemelen beyin plastisitesine, sinaptik disfonksiyona ve nörodejenerasyona

katkıda bulunmakta ve bilişsel yetenekleri bozarak DM ve AH arasında biyokimyasal bir bağlantı kuran asetilkolin üretimini azaltmaktadır (47).

Amiloid beta türevi difüzyon ligandlarının (ADDL), AH olanların beyinde insülin eksikliğine ve insülin direncine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Küçük oldukları için amiloid beta'dan daha kolay yayılabilmekte ve daha zararlı hale gelmektedir. Bu ligandların; insülin ve reseptörü arasındaki iletişimi kestikleri için, bellek oluşum mekanizmasını bozarak işlev bozukluğuna neden olduğu ifade edilmektedir. ADDL'lerin kendisi sinapslara bağlanır ve sinaps şeklinin değişmesinin yanı sıra konformasyonunun da değişmesi nedeniyle, insülinin reseptörüne ilgisi azalmaktadır. Bu nedenle, sinyal iletimi bozulmakta ve bu da insülin direnciyle sonuçlanmaktadır. ADDL'lerin; oksidatif stres, sinaptik dejenerasyon, beyin plastisitesinde azalma ve tau proteini hiperfosforilasyonuna neden olmasından dolayı AH mekanizmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (48).

T2DM'nin AH ile bağlantılı olduğu bir başka muhtemel mekanizmanın, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) üretimindeki artış olduğu bildirilmiştir. Normal yaşlanmada, AGE'lerin çeşitli hücre tiplerinde birikmekte olduğu, ancak birikme hızlarının diyabetlilerde ve AH'de önemli ölçüde arttığı; hücre dışı birikmiş glikasyon son ürünlerinin nörofibriler yumakları ve amiloid beta plaklarını modifiye ettiği bildirilmiştir (49) (Şekil 1).



Şekil 1. Alzheimer hastalığının patogenezi (49).

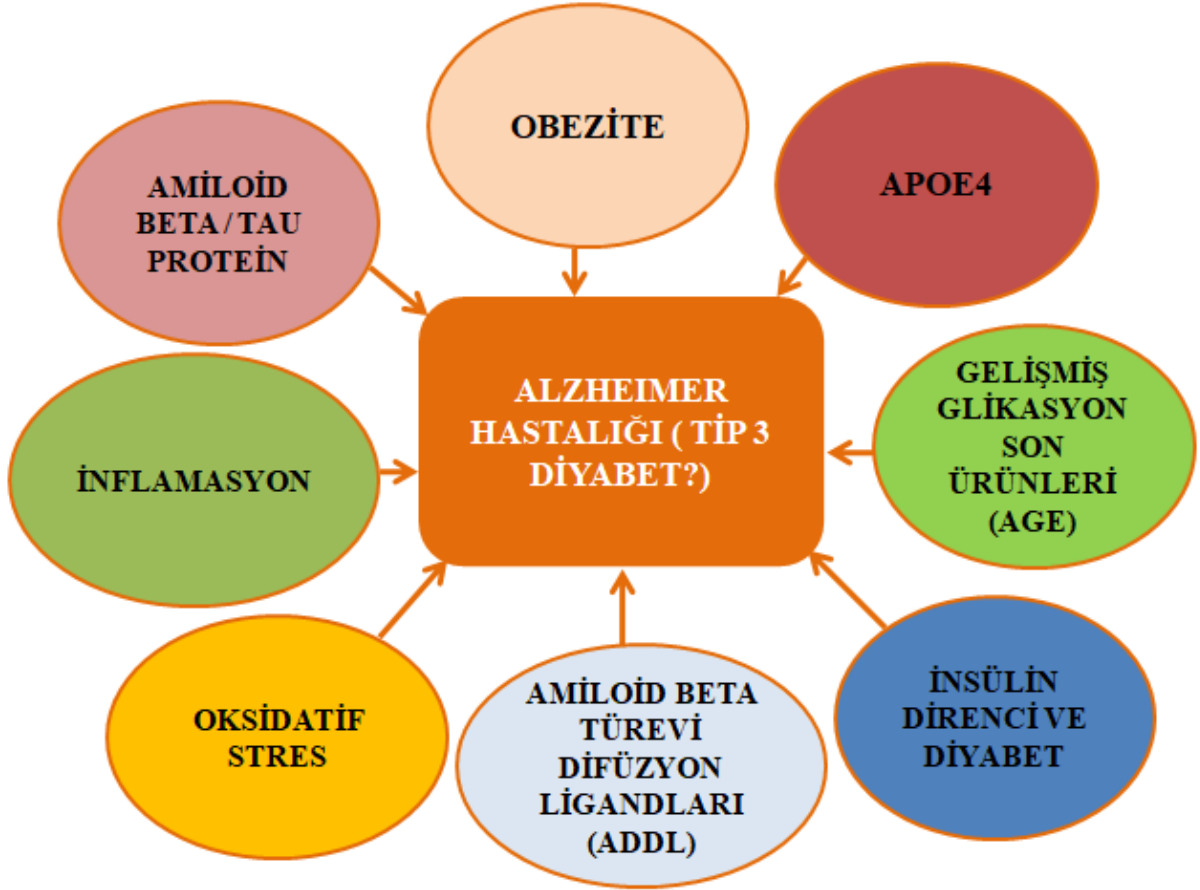
İnsan beyninin otopsi sonuçlarında diyabetik hastalarda artmış nörofibriler yumaklar ve amiloid beta plakları görülmüştür. Amiloid beta plakları, APP'nin beta-sekretaz tarafından uygunsuz bölünmesinin sonucunda oluşmaktadır. Bu anormal amiloid beta plakları, sinyal yolları ile etkileşime girmektedir ve nörofibriler yumakları oluşturmak için toplanan tau proteinini hiperfosforile etmektedir. Glikojen sentaz kinaz-3'ün (GSK-3), her iki patolojide de tau proteininin fosforilasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, GSK-3'ün inhibisyonunun, tip 3 diyabet'in tedavisi için potansiyel bir hedef olabileceği öne sürülmektedir (50).

Benzer şekilde, başka bir potansiyel bağlantının, insülin direnci ve hipergliseminin kronik aşamasında aktive olan C-Jun-N-terminal kinaz (JNK) (C-Jun (Ju-nana;17) N-terminal

kinaz yolu, mitojen (hücrenin mitoz ile bölünmesine yol açan) ile aktifleştirilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun ana sinyal bileşenlerinden biridir. Proliferasyon, embriyonik gelişim ve apoptoz gibi bir dizi hücrenel sürecin kontrolünde işlev görür.) yolu olduğu bildirilmiştir. Aktivasyonunun, pankreas beta hücrelerinin apoptoz mekanizmasını arttırdığı ve oksidatif stres seviyesini yükselttiği rapor edilmiştir. JNK ile etkileşen-protein1, beyinde ifade edilen ve JNK yolunu düzenleyen “adacık beyni 1 (IB1)” olarak adlandırılmaktadır. JNK, IB1, hiperfosforile tau proteini ve amiloid beta plakları gibi tüm bu faktörlerin, DM VE AH arasındaki muhtemel bağlantıları sağladığı bildirilmiştir (4).

Obezitenin doğrudan beyin patolojisini etkileyebildiği ve insülin sinyal yolu veya hipertansiyon yoluyla AH riskini artırabildiği rapor edilmiştir (51). Obezitenin; T2DM'nin önemli öncüsü olduğu için; insülin direncine yol açmakta, glikoz metabolizmasını bozmakta, hipertansiyon meydana getirmekte ve dislipidemi oluşturmada rolü olduğu bilinmektedir. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), proinflamatuvar cevabı artırarak karaciğer veya kas hücrelerindeki insülin sinyal yolunu etkilemektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda T2DM olmayan obez hastalarda AH gelişme riskinin üç kat arttığı bulunmuştur. Bu alanda yapılan çalışmalara dayanarak obezite ve T2DM vakalarında, AH gelişme riskinin; hiperglisemi, insülin direnci, oksidatif stres, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin birikimi ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Nüfus temelli çalışmalar, 70 yaşında, VKİ'deki her %1'lik artışın AH riskini %36 oranında artırabileceğini bildirmektedir. Bel çevresi ve hipokampal atrofi arasında bir bağlantı olduğunu, AH olanların daha büyük bel çevresine, daha düşük HDL ve daha yüksek plazma glikoz ve trigliserit konsantrasyonlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir (51).

Dislipideminin, insülin / glikoz anormallikleriyle birlikte diyabetin özelliklerinden biri olduğu bilinmektedir. APOE, lipitin işlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. APOE heterozigotlarında AH gelişme riskinin beş kat arttığı ve homozigot durumunda yaklaşık %50-90 olduğu tahmin edilmektedir. APOE'nin diğer izoformlarıyla karşılaştırıldığında, E4 aleli; amiloid plak temizleme kabiliyetini azaltmakta ve oksidatif stres için daha az koruyucu etkiye neden olmaktadır. Ayrıca, kolinerjik disfonksiyona katkıda bulunan Aβ'nın artan birikimini de göstermektedir. AH beyinde meydana gelen patolojik değişikliklerin, diyabetik hastanın pankreasında ve damar yapılarında meydana gelenle aynı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, T2DM'li ve APO E4 alel taşıyıcı hastaların AH gelişme riskine karşı daha hassas oldukları rapor edilmiştir (4).



Şekil 2. Tip 3 diyabetin oluşumunda rol oynayan faktörler.

2.7. Alüminyum ve Alzheimer Hastalığı

Oksijen ve silikondan sonra yer kabuğunun yaklaşık %8'ini içeren üçüncü en bol element olan alüminyum (Al^{+3}), periyodik tablodaki en dikkat çekici elementlerden biridir. Alüminyumdan yapılmış nesnelere güçlü, hafif ve korozyona dayanıklıdır. Alüminyum mükemmel bir elektrik iletkenidir. Bu nedenlerle, alüminyum şu anda günlük hayatımızın neredeyse her yönüne girmiştir. Alüminyum, teneke ve tencere, alüminyum folyo, alüminyum kaplar ve soda kutuları, antasitler, konut malzemeleri, elektrikli cihazların bileşenleri, uçaklar, tekneler, arabalar ve çok sayıda araç ve gereçte, aspirin, aşılar ve undan yapılan günlük ürünlerin üretiminde kullanılmaktadır. Alüminyum, biyoyararlanım açısından, içme sularının temizlenmesinde çöktürücü ajan olarak kullanılmaktadır. Çeşitli işlenmiş gıdalarda yaygın bir katkı maddesidir, birçok tipte kozmetiklere eklenir ve giderek daha fazla farmasötik ürünlerde kullanılmaktadır. Tüm bunların sonucu olarak, insanın yaşadığı ortamda alüminyum

vücudumuzda giderek daha fazla bulunmaktadır. Alüminyum; karbon ve oksijen ile de son derece reaktiftir. Bu nedenle, biyoyararlanımı yüksek olan alüminyumun yaygın kullanımı, insanların ve hayvanların sağlığı için muazzam ve geniş kapsamlı etkilere sahip olabileceği ifade edilmektedir (52, 53).

Su ve toprağın kirlenmesi de Al^{+3} 'yi çözüdüren ve Al^{+3} 'nin bitkiler, hayvanlar ve insanlara maruziyetini arttıran asit yağmuru nedeniyle artmaktadır (54).

Yiyecek ve içecekler (içme suyu hariç) yoluyla ortalama insan Al^{+3} tüketimi günde 2.5 ila 13 mg arasında olduğu; yenilen yiyeceklere, ikamet edilen ülkeye, yaşa ve cinsiyete göre değiştiği rapor edilmiştir. Alınan Al^{+3} 'nin %1'inden daha azının emildiği iyi bilinmesine rağmen, uzun süreli alımda veya diyet alüminyum seviyeleri için insanda normal aralığının en yüksek noktasında kronik alüminyuma maruz kalındığında önemli ölçüde emilim ve tutulma meydana gelebilmektedir (55).

Bununla birlikte, Al^{+3} emilimi genellikle düşüktür ve toplam Al^{+3} 'nin %95'i neredeyse doğrudan dışkı yoluyla atılmaktadır. Emildikten sonra Al^{+3} , kanda birkaç saatlik bir yarı ömre sahiptir. Al^{+3} , plazma transferrin (%90) ve daha az bir ölçüde sitrat (%10) gibi düşük molekül ağırlıklı moleküllere bağlıdır (56).

Al^{+3} 'nin beyne girişi iki farklı mekanizma tarafından yönetiliyor gibi görünmektedir. İlk olarak, Al^{+3} beyne kandan geçebilir. Aslında, 25 yıldan uzun bir süredir transferrin'in, transferrin reseptörü aracılı Al^{+3} transferrin endositozu ile KBB boyunca Al^{+3} nakline aracılık edebileceği iyi bilinmektedir (57, 58).

Diğer mekanizma, alüminyum sitrat'ı KBB'den transferinden bağımsız olarak beyne taşıyan mekanizmadır. Sıçanlarda ve farelerde yapılan deneysel çalışmalar, Al^{+3} 'nin parenteral (bir maddenin vücuda sindirim yolu dışında damar içi, kas içi veya deri altı yolla verilmesi) veya oral maruziyetten sonra beyin korteksi, hipokampus ve beyincikte biriktiğini göstermiştir (56).

Emiliminden sonra, alüminyum dağılımının insanlarda tüm dokularda eşit olmadığı ve bazı dokularda birikme olduğu bildirilmiştir. Normal serum alüminyum konsantrasyonları yaklaşık 1-3 $\mu g / L$ 'dir. İnsan vücudunda, alüminyumun yaklaşık yarısı iskelette ve yaklaşık dörtte biri akciğerlerde birikir (nefes almayla çözünmeyen alüminyum bileşiklerinin birikmesinden dolayı). Alüminyumun ayrıca insan derisinde, alt gastrointestinal sistemde, lenf

düğümlelerinde, adrenal bezlerde, paratiroid bezlerinde ve çoğu yumuşak doku organında bulunduğu rapor edilmiştir (59).

Al^{+3} 'a kronik olarak rutin şekilde maruz kalınmasıyla AH, amiyotrofik lateral skleroz, AH tipi demans ve Parkinson hastaları dâhil olmak üzere bir dizi nörodejeneratif bozukluk arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (60).

Histopatolojik olarak AH, beyindeki A β ve nörofibriler yumakların birikmesi ile karakterizedir. Al^{+3} iyi bilinen bir nörotoksindir ve Al^{+3} 'a kronik olarak maruz kalma, AH patogenezi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İn vivo laboratuvar kanıtları, Al^{+3} uygulamasının A β üretimini arttırarak A β agregasyonunu arttırdığını ve deney hayvanlarının beyinlerinde AH süreciyle tutarlı olarak A β yıkılmasını engellediğini göstermektedir. Al^{+3} ile indüklenen A β birikimi, sıçan serebral korteksinin hücre kültüründe elde edilen nöronları ile yapılan in vitro çalışmalarla da doğrulanmıştır (54).

Birçok deneysel yaklaşım ayrıca Al^{+3} maruziyetinin, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), heksokinaz veya glutamat dehidrogenaz gibi glikozu metabolize edici enzimlerin aktivitelerinin değişmesi üzerine glikoz kullanımını bozabileceğini göstermektedir. Çarpıcı bir şekilde, G6PD enziminin, AH'de etkilenen beyin bölgelerinde Al^{+3} varlığında aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Mevcut kanıtlar, AH'nin metabolik nörodejeneratif bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bozulmuş serebral glikoz metabolizması AH'de değişmez bir patofizyolojik özelliği temsil etmektedir ve oluşumunun çoğunlukla bilişsel işlev bozukluğu ve patolojik değişikliklerden önce geldiği bildirilmiştir (56).

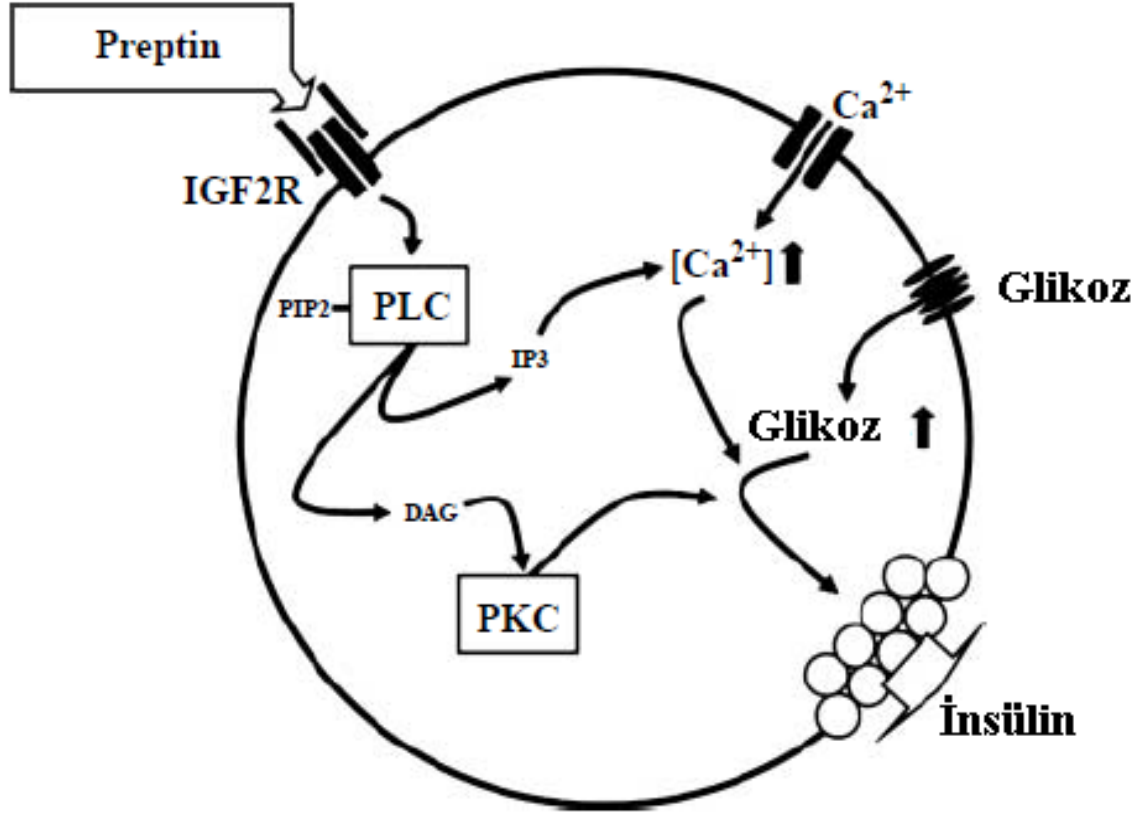
Al^{+3} 'nin memelilerde ciddi toksik belirtileri indükleyebileceği kabul edilmektedir. Beyin, artan serbest radikal seviyesi ve toksik maruziyetten sonra azalan antioksidan seviyesi nedeniyle oksidatif strese özellikle duyarlıdır. Bazı yazarlar, Al^{+3} 'nin indirgenme ve yükseltgenme durumunun olmamasına rağmen güçlü bir pro-oksidan (reaktif oksijen türlerinin meydana gelişi) aktivite uyguladığını öne sürmüşlerdir. Öte yandan, Al^{+3} 'nin; oksidatif toksisite, artmış lipit peroksidasyonu, azalmış membran akışkanlığı ve okside edilmiş yüksek yoğunluklu lipoprotein ile de ilgili olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak Al^{+3} 'nin; katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi bazı antioksidan enzimlerin aktivitesini azalttığını, böylece oksidatif stresin neden olduğu nöronal hasarı şiddetlendirdiği rapor edilmiştir (56).

Ayrıca, birçok çalışma Al^{+3} 'nin kolinerjik sistemi bozabildiğini ve bunun da AH patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar sürekli olarak asetilkolinesteraz aktivitesinde ve ACh ile uyarılmış nörotransmisyonunda değişiklikler göstermiştir. Ayrıca nörotransmitterlerden serotonin ve dopamin ile glutamat ve aspartat'ın Al^{+3} maruziyeti sonucu azaldığı bildirilmiştir (56).

2.8. Preptin Hormonu

Pankreatik adacık β -hücreleri; insülin, amilin ve pankreastatin hormonlarını salgılamaktadır. 2001 yılında Buchanan ve arkadaşları daha fazla β -hücresi hormonları aramak için, hücre kültüründen elde edilmiş murin β -hücrelerinden (β TC6-F7) izole edilen salgı granüllerinden peptitleri saflaştırarak “preptin hormonunu” bulmuşlardır. Preptin, pankreasın β -hücrelerinden insülin ve amilin ile birlikte salgılanan, 34-aminoasitli, proinsülin benzeri büyüme faktörü II E – peptidinin $Asp^{69} - Leu^{102}$ 'sine karşılık gelen, 3948 Dalton ağırlığında peptit bir hormondur. Preptin molekülünün, insülin sekresyonunun fizyolojik bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir. Bu peptit, hücre büyümesini, farklılaşmasını ve metabolizmasını düzenlemeye katılan mitojenik insülin benzeri büyüme faktörü II'nin (IGF II) öncüsü olan proinsülin – IGF II'nin E (ekzon) bölgesinden türetilir. Preptin ayrıca; tükürük bezinde, meme dokusunda ve böbreklerde de sentezlenmektedir. Preptin; çeşitli dokularda sentezlense de ana sentez bölgesinin pankreas beta hücreleri olduğu bildirilmiştir (61).

Preptin'in, insülin benzeri büyüme faktörü – II reseptörünü (IGF – IIR) aktive ettiği, protein kinaz C ve fosfolipaz C yolunu etkilediği ve yüksek glikoz konsantrasyonları altında kalsiyum bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyardığı bulunmuştur (Şekil 3) (62).



Şekil 3. Preptin ve IGF-2 aracılığıyla insülin salgılanmasının düzenlenmesi. (IGF2R: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, PLC: Fosfolipaz-C, PKC: Protein kinaz-C, PIP2: Fosfatidilinozitol bifosfat, IP3: İnozitol trifosfat, DAG: Diaçilgliserol) (62)

Preptin'in ayrıca, MAP-kinaz yolu ile osteoblast apoptozisini azalttığı tespit edilmiştir. Preptin'in, insülin hormonunun etkileri ile sinerjistik bir şekilde kemik üzerinde anabolik bir etkisinin olduğu bildirilmiştir (63).

Ayrıca preptin'in glikoz aracılı insülin sekresyonunu arttırdığı bulunmuştur. İnsan deneklerini içeren ilk klinik çalışma T2DM hastalarında yapılmıştır. Bu çalışmada DM hastalarında preptin düzeylerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeylerinin; diyastolik kan basıncı, trigliserit, total kolesterol, hemoglobin A1c (HbA1c) ve insülin direnci testi (HOMA-IR) indeksi ile pozitif ilişki içerisinde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışma, erkeklerin plazma preptin düzeylerinin kadınlardan daha düşük olduğunu göstermiştir (5). Buna ek olarak yapılan bir diğer çalışmada, insülin direnci varlığında, aşırı kilolularda ve obezlerde preptin seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (64).

Bunlara ek olarak yapılan diğerk bir çalışmada, gestasyonel diyabeti olan gebe ve gestasyonel diyabeti olmayan gebe kadınların maternal serum ve fetal kord kanında preptin seviyeleri incelenmiş ve gebelik diyabeti olan grubun maternal serum ve fetal kord kanında serum preptin düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Glikoz tolerans testi sonuçlarında; preptin konsantrasyonları ile açlık insülin seviyeleri, glikoz yüklenmesini takiben 1. saatteki kan şekeri arasında pozitif ilişki olduğu da bildirilmektedir (6). Bununla alakalı yapılan bir diğerk çalışmada araştırmacılar, gebelik diyabeti olan ve olmayan emziren kadınların plazma ve sütündeki preptin miktarlarını incelemiş ve gebelik diyabetli annelerin plazma ve kolostrumlarının, sağlıklı annelerinkinden daha yüksek miktarda preptin içerdiğini bulmuşlardır (65).

Osteoporozlu, osteopenili ve normal kemik kütesine sahip yaşlı erkeklerin katıldığı bir diğerk çalışmada; serum preptin düzeyinin osteoporoz grubunda en düşük olduğunu ve kemik mineral yoğunluğu ile preptin düzeylerinin pozitif ilişki gösterdiğini bildirilmektedir. Osteoporoz ve osteopeni gruplarındaki tüm kemik oluşum belirteçlerinin, normal gruptakilere kıyasla önemli ölçüde azaldığı rapor edilmektedir (66).

Yapılan bir çalışmada, açlık plazma preptin konsantrasyonlarının PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca açlık plazma preptin seviyelerinin insülin, HOMA-IR indeksi ve Ferriman-Gallwey skoru ile pozitif ilişki gösterdiğini, diğerk yandan VKİ ve plazma preptin düzeyleri arasında ilişki bulamadıklarını rapor etmişlerdir (7). Mierzwicka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum preptin düzeylerinin PKOS grubunda PKOS olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Preptin düzeyi ile metabolik ve hormonal belirteçler arasında anlamlı bir ilişki gözlemlememişlerdir (67).

Denekleri VKİ'lerine bağlı olarak 5 gruba [GrupI VKİ <18.5kg / m²); Grup II (VKİ 18.5-24.9kg / m²); Grup III (VKİ 25-29,9 kg / m²); Grup IV (VKİ 30–39,9kg / m²); Grup V (VKİ> 40kg / m²)] ayırarak yapılan bir çalışmada serum preptin düzeylerinin Grup I'den Grup IV'e kademeli ve anlamlı bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir. VKİ değeri ile preptin arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve obezitede artmış insülin direncinin preptin ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (68).

Yapılan bir çalışma, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plazma preptin düzeylerinin düştüğünü, karotis arter intima-media kalınlığı ile preptin düzeylerinin negatif ilişki gösterdiğini ve karotis aterosklerotik plakları olan hastalarda preptin düzeylerinin

anlamli derecede dűşűk olduđunu ortaya koymuřtur. Bu nedenle, plazma preptin seviyesinin dűřmesinin hipertansiyon ve vaskűler komplikasyonlarında rol oynayabileceđini bildirmiřlerdir (69). Buna ek olarak yapılan bařka bir çalıřmada, koroner kalp hastalarında preptin seviyelerinin dűřtűđűnű bildirmiřlerdir (70).

Metabolik sendromlu obez erkeklerde yeni yapılan bir çalıřmada; 12 haftalık-haftada 3 kez aerobik, direnç ve ikisinin birleřimi egzersiz yaptırılmıřtır. Bunun sonucunda her űç tűr egzersizi yapan gruplarda, egzersiz yapılmadan űnceki serum preptin seviyesine gűre dűřűř gűrűldűđű bildirilmiřtir (71).

Ŗrneklelerin gűsterdiđi gibi, preptin, obezite ve PKOS ile diyabet, osteoporoz ve osteopeniyi de içine alan geniř bir dizi hastalıđın etyopatolojisinde rol oynamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Hayvanlar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Ek-1). Deneysel hayvanlar, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nden (KSÜ DETAB) temin edildi. Çalışmada toplam 60 adet; 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.

Çalışmada hayvanlar sessiz, stressiz, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık döngüsünde, ısı ve nemi standardize edilmiş ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, $\%62 \pm 7$ nem oranı), iyi havalandırılan odalarda, 4 kişilik gruplar halinde kafeslerde tutuldu. Hayvanların ağırlıklarına göre madde uygulaması yapıldığından kuyrukları boyanarak tanımlama için işaretlendi. Sıçanlar, ad-libitum şeklinde beslendi. Çalışma süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması yapılmadı. Ağırlık değişimleri ise deneyin başlangıcında, sonunda ve her hafta başında ölçülerek takip edildi. Hayvanlara yapılan madde uygulamaları sirkadiyen ritime uygun olarak her gün aynı zaman diliminde yapıldı.

Hayvanlar onarlı altı eşit gruba bölündü:

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)



3.2. Uygulanan Maddeler ve Deneysel Protokolü

Preptin'in hem beyin ve beyinle ilişkili yapılarda hem de nörolojik bir rahatsızlık olan Alzheimer hastalığında varlığının tespit edilmesi ve etkilerinin araştırılması için deneysel olarak Alzheimer rahatsızlığı oluşturuldu. Bunun için nörotoksikasyona ve nöronal hasara neden olan alüminyum klorür (AlCl_3) kullanıldı. Anhidroz formdaki AlCl_3 , Sigma-Aldrich'ten satın alındı. Öncelikle sıçanların ağırlıkları tartılarak kaydedildi ve ağırlıklarına göre enjekte edilecek çözeltiler hazırlandı. AlCl_3 miktarı hassas terazide tartıldı ve serum fizyolojik

içerisinde çözülerek hazırlandı. Çözeltiler haftalık olarak hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler +4°C sıcaklıkta korundu. Çözeltiler deney sırasında oda sıcaklığına getirilerek insülin iğneleriyle intraperitoneal (ip) olarak enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan bölge her gün değiştirildi. Bu işlem Alzheimer gruplarında 45 gün süreyle 40 mg/kg/gün dozunda fizyolojik serumda çözülmüş alüminyum klorür'e maruz bırakılması ile oluşturuldu (72, 73).

Sham gruplarına enjeksiyonun ve stres faktörünün deneyde nasıl bir etki oluşturduğu anlaşılması için Alzheimer grubuna yapılan müdahalenin aynısı yapıldı, ancak alüminyum klorür yerine fizyolojik serum kullanıldı. Kontrol grupları deney sonlanana kadar herhangi bir işleme tabi tutulmadı. Deney protokolü KSÜ DETAB'da gerçekleştirildi.

Tablo 2.Uygulanan maddeler ve deney protokolü

Gruplar	Dişi hayvan sayısı (n)	Erkek hayvan sayısı (n)	Uygulanan madde	Uygulama yöntemi	Doz	Uygulama süresi
Kontrol grubu	10	10	-	-	-	-
Alzheimer grubu	10	10	AlCl ₃	İp 	40/mg/kg/gün	45 gün
Sham grubu	10	10	Serum fizyolojik	İp 	1ml/kg/gün	45 gün

Alzheimer modelleri oluşturulduktan sonraki gün hayvanların ketamin ksilazin (50/10 mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak kanları ve dokuları alınarak deney sonlandırıldı (Şekil 4). Her bir hayvanın tüm beyin, beyin sapı (pons ve bulbus), pankreas dokularının diseksiyonu yapıldıktan sonra hemen sıvı azota aktarıldı. Doku homojenatından bakılacak

parametreler için bölümde bulunan KSÜBAM'a (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyomedikal Araştırma Merkezi) götürülerek -80°C'de derin dondurucu (Sanyo MDF-U6086) da saklandı. Histolojik inceleme için ayrılan dokular ise %10'luk formaldehite konuldu. Biyokimyasal analizler için deney sonlandırma aşamasında eksanguinasyon metodu ile tüm hayvanların kanları hem plazma hem de serum çalışmaları için EDTA'lı ve kuru tüplere alındı, santrifüj işleminden sonra ilgili birimlere iletildi.



Şekil 4. Alzheimer grubundan alınan beyin dokusu.

Çalışma için gerekli kitler ticari olarak temin edildikten sonra üretici firmanın prosedürü doğrultusunda çalışmalar gerçekleştirildi. MDA reaktif oksijen türleri, GSH-Px, SOD, protein karbonil (PC) enzim seviyeleri kolorimetrik ve spektrofotometrik metotlar ile TNF- α , preptin seviyesi ELISA yöntemi ile kan serumu, beyin ve pankreas dokusunda bakıldı. Amiloid beta-1-42 (A β 1-42), immünohistokimyasal olarak histopatolojik olarak ise hematoxilen-eozin ve kristal viyole boyaları uygulanmıştır.

3.3. Histolojik Değerlendirme

3.3.1. Işık mikroskopik işlemler

Tüm gruplardaki sıçanlardan alınan beyin ve pankreas dokularına kod numaraları verilerek içinde %10'luk formaldehit içeren şişelere bırakıldı ve aşağıda belirtilen sıra ile doku takip işlemleri uygulandı.

1. Çeşme suyunda yıkama (gün boyu)
2. %70'lik Alkolde 12 saat bekletme
3. %80'lik Alkolde 12 saat bekletme
4. %90'lık Alkolde 6 saat bekletme
5. %100'lük Alkolde 6 saat bekletme
6. Ksilen I'de 10 dakika bekletme
7. Ksilen II'de 10 dakika bekletme
8. Ksilen III'de 10 dakika bekletme
9. Ksilen + boncuk parafin 60°C'lik etüvde 1 saat bekletme
10. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 1 saat bekletme
11. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 2 saat bekletme.

Dokular parafin bloklara gömülerek kesit alınması işlemlerine 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. Ksilol I (20 dk.) bekletme
2. Ksilol II ve III'de (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 I-II-III serilerinde (20 dk.) bekletme

13. Entellan ile kapatma işlemi gerçekleştirilmiştir.

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 mikroskopisi işlemleri

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

1. 48°C'lik etüvde 1 gece bekletme
2. 3 değişik ksilolde (I-II-III) 5'er dakika bekletme
3. Sırasıyla, absolute, %96 ve %80'lik alkolde 5'er dakika bekletme
4. Distile suda 5 dakika yıkama
5. pH=6 sitrat buffer solüsyonu ile mikro dalga fırında 5*3 (15 dakika) antijen retrieval işlemi
6. 20 dakika oda ısısında bekletme
7. 5 dakika fosfat tampon çözeltisinde (PBS) yıkama
8. 15 dakika %3 lük hidrojen peroksidazda bekletme
9. 5 dakika PBS de yıkama
10. Hematoksilen ve eozin solüsyonlarında 60 dakika bekletme
11. 5 dakika PBS de yıkama
12. Converter- Peroksidaz (POD) solüsyonunda 30 dakika yıkama
13. 5 dakika PBS de yıkama
14. Diaminobenzidin (DAB)-Kromojen de 7 dakika bekletme
15. Distile suda iyice yıkama
16. Mayer's hematoksilende 10 saniye zıt boyama
17. Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatılır.

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:

Kesitler, 60°C etüvde bir gece bekletilip, soğuduktan sonra 2 defa 30'ar dk ksilende tutuldu. Kurşun kalemle lamın üzerine gerekli bilgiler yazılır. Kesitler 2'şer dk %96, %80, %70 ve %60'lık etil alkolde tutulduktan sonra 10 dk distile su ile yıkandı. Sınırlayıcı kalem ile kesitlerin çevreleri çizildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5'er dk yıkandı, antijen "retrieval" yöntemi (kullanılacak antikor için önerilen) uygulandıktan sonra kesitler tekrar PBS solüsyonu ile 3 defa 5'er dk yıkandı. Endojen peroksit blokajı (5 dk %3 H₂O₂) yapıldıktan sonra kesitler tekrar PBS solüsyonu ile 3 defa 5'er dk yıkandı ve üzerlerine Blok solüsyonu (non-immün serum) damlatılarak 1 saat beklendi ve yıkamadan uzaklaştırıldı ve 50 µl primer antikor damlatılarak oda ısısında 1 saat kapalı nemli kutuda bekletildikten sonra PBS solüsyonu ile 3 kez 5'er dk yıkandı. Biotinlenmiş sekonder antikor (Primer antikor ile uyumlu) damlatılır, oda ısısında 30 dakika kapalı nemli kutuda bekletilip PBS solüsyonu ile 3 kez 5'er dk yıkandı. Streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatıldı, oda ısısında 30 dk kapalı nemli kutuda bekletilip, PBS solüsyonu ile 3 kez 5'er dk yıkandı. DAB solüsyonu damlatılarak 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletildi. PBS solüsyonu ile 3 kez 5'er dk yıkandıktan sonra distile su ile yıkandı. Çekirdek boyanması Mayer'in hematoksileni ile kontrol edilerek 1-5 dk. boyama yapıldı ve distile su ile yıkandı. Sonrasında kesitler 1'er dakika %80, %96 ve %100'lük etil alkolde bekletildi ve kuruduktan sonra 2 defa 5'er dakika ksilende şeffaflandırıldı.

3.4. Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay Test (ELISA))

Çalışmamızda serum ve dokudaki (beyin ve pankreas) preptin, TNF-α düzeyleri için enzim işaretli immün yöntemler (ELISA) kullanıldı.

3.4.1. Dokuların homojenizasyonu

Alınan beyin ve pankreas dokularının ıslak ağırlıkları tartıldı. Dokular izotonik serum fizyolojik çözeltisiyle yıkandıktan sonra kıyıldı. Buz ihtiva eden bir beher üzerinde %1,15 potasyum klorür (KCl), 0,01 M PBS (pH 7.4) içeren tampon çözeltisi konularak otomatik 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.

3.4.2. Serum ve doku preptin düzeyinin belirlenmesi

Serum ve doku preptin miktarının belirlenmesinde Bioassay Technology Laboratory Sıçan Preptin ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E1516 Ra, okuma aralığı: 5 ng/L-1500 ng/L hassasiyet: 2,37 ng/L, Intra-Assay: CV<%8, Inter-Assay: CV<%10). Üretici firmanın katalogdaki prosedürüne uyularak serum örneklerinden ELISA yöntemiyle preptin çalışıldı. Çalışma şu şekilde gerçekleştirildi:

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler kit prosedüründeki talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Deney, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Test için gerekli strip sayısı belirlendi. Kullanım için stripler çerçevelere yerleştirildi.
3. 96. kuyucuk kör olarak belirlendi. Standart olarak belirlenen kuyucuklara 50µl standart eklendi (standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklenmedi).
4. Örnek kuyucuklarına 40µl numune eklendi ve sonra örnek kuyucuklarına 10µl anti-preptin antikorunu eklendi, sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi (kör kuyucuk dâhil değil). İyice karıştırıldı. Plakanın üstü sızdırmayan bir maddeyle kaplandı. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Sızdırmayan madde plakadan çıkarıldı ve plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkama esnasında 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile kuyucuklar ıslatıldı. Otomatik yıkama için tüm kuyucuklar aspire edildi ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Yıkama tamponu ile kuyucuklar taşacak şekilde dolduruldu. Plaka, kâğıt havlu veya başka bir emici malzemeyle kurutuldu.
6. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 50µl substra çözeltisi A ve 50µl substrat çözeltisi B eklendi. Plakanın üstü sızdırmayan bir madde ile kaplandı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Sıvıların rengi maviye döndü ve sıçan preptin miktarıyla orantılı olarak renk gelişimi gözlemlendi.
7. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklendi, maviden sarıya renk değişimi gözlemlendi.
8. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'de ELISA okuyucusunda okuma işlemi yapıldı ve veriler kaydedildi.

3.4.3. Serum ve doku TNF- α düzeyinin belirlenmesi

Serum ve doku TNF- α miktarının belirlenmesinde Bioassay Technology Laboratory Sıçan TNF- α ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E0764 Ra, okuma aralığı: 5 ng/L-1000 ng/L hassasiyet: 2,51 ng/L, Intra-Assay: CV<%8, Inter-Assay: CV<%10). Üretici firmanın katalogdaki prosedürüne uyularak serum örneklerinden ELISA yöntemiyle TNF- α çalışıldı. Çalışma şu şekilde gerçekleştirildi:

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler kit prosedüründeki talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Deney, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Test için gerekli strip sayısı belirlendi. Kullanım için stripler çerçevelere yerleştirildi.
3. 96.kuyucuk kör olarak belirlendi. Standart olarak belirlenen kuyucuklara 50 μ l standart eklendi (standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklenmedi).
4. Örnek kuyucuklarına 40 μ l numune eklendi ve sonra örnek kuyucuklarına 10 μ l anti-TNF- α antikor eklenildi, sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 μ l streptavidin-HRP eklendi (kör kuyucuk dâhil değil). İyice karıştırıldı. Plakanın üstü sızdırmayan bir maddeyle kaplandı. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Sızdırmayan madde plakadan çıkarıldı ve plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkama esnasında 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile kuyucuklar ıslatıldı. Otomatik yıkama için tüm kuyucuklar aspire edildi ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Yıkama tamponu ile kuyucuklar taşacak şekilde dolduruldu. Plaka, kâğıt havlu veya başka bir emici malzemeyle kurutuldu.
6. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 50 μ l substrat çözeltisi A ve 50 μ l substrat çözeltisi B eklendi. Plakanın üstü sızdırmayan bir madde ile kaplandı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Sıvıların rengi maviye döndü ve sıçan TNF- α miktarıyla orantılı olarak renk gelişimi gözlemlendi.
7. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 50 μ l durdurma solüsyonu eklendi, maviden sarıya renk değişimi gözlemlendi.
8. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'de ELISA okuyucusunda okuma işlemi yapıldı ve veriler kaydedildi.

3.5. Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Tayini

3.5.1. Malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçülmesi

Lipid peroksidasyonunun indeksi olan MDA seviyesi, daha önce tarif edildiği gibi tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) ölçülmesiyle değerlendirildi (74).

Deneyin yapılışı ise şu şekilde gerçekleştirildi: 0,1 ml örnek (PBS tamponu, pH 7,4), 2 ml (1: 1: 1 oranıyla) TBA- trikloroasetik asit (TCA)- hidrojen klorür (HCl) (tiyobarbitürik asit %0,37, 0,25 N HCl ve %15 TCA) reaktifi ile muamele edildi ve daha sonra 100°C'de bir su banyosunda 15 dakika süreyle inkübe edildi. Daha sonra karışım soğutuldu ve 10 dakika boyunca 2000xg'de santrifüje tabi tutuldu. Berrak süpernatantın absorbansı, 96 kuyucuklu bir plaka kullanılarak 535 nm dalga boyunda kör kuyucuğa karşı ölçüldü. MDA seviyesi, standart eğri kullanılarak ölçüldü ve nmol / g doku olarak ifade edilerek veriler kaydedildi.

3.5.2. Süperoksit dismutaz (SOD) seviyesinin belirlenmesi

SOD aktivitesinin belirlenmesi daha önce gerçekleştirilen prosedüre göre ölçüldü (75, 76). Bu yöntemde göre ortamda SOD yoksa mavi-mor renk oluşmaktadır, eğer ortamda SOD varsa mavi-mor renk gözlenmemekte, enzim aktivitesi ve miktarıyla alakalı olarak farklı renk değişimleri gözlenmektedir. Kimyasal olarak 400 ml xantine (18,26 mg), 200 ml etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (50 mg), 120 ml sodyum karbonat (Na_2CO_3) (5,08 gr) kullanıldı.

Deneyin yapılışı ise şu şekilde gerçekleştirildi: Deney tüplerine ilk olarak 2,85 ml SOD reaktifi eklendi. Üzerlerine 0,1 ml örneklerden koyuldu. 0,1 ml distile su, örnek yerine kör tüpüne kondu. Sonra taze hazırlanmış 0,05 ml xantine-oksidadaz tüm karışımların üzerine eklenerek hızlı bir şekilde altüst yapılarak karıştırıldı. 20 dakika ve 25°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra tüplere bekletilmeden 0,1 ml CuCl_2 durdurma solüsyonu olarak eklendi. Örneklerin köre karşı absorbans değerleri 560 nm dalga boyunda ölçülerek veriler kaydedildi.

3.5.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) seviyesinin belirlenmesi

GSH-Px aktivitesi daha önce uygulanan yöntemde göre analiz edildi (77). Bu yöntemde; GSH-Px'in katalizörlüğünde ortamda H_2O_2 varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesi gerçekleşmektedir. Glutasyon redüktaz ve

nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) sayesinde reaksiyon sonunda meydana gelen GSSG, GSH'a indirgenmektedir. NADPH'ın hidrojen kaybederek NADP'ye yükseltildiği esnada düşen absorbans değerinin spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçülmesiyle GSH-Px aktivitesi belirlenmektedir.

Deneyin yapılışı ise şu şekilde gerçekleştirildi: 0,01 ml sodyum azit (NaN_3), 2,65 ml EDTA'lı fosfat tamponu, 0,1 ml NADPH, 0,1 ml redükte GSH, 0,01 ml GSH-redüktaz deney tüplerine koyulduktan sonra 0,02 ml örnek ilave edilerek 30 dakika kadar inkübe edildi. İnkübe edildikten sonra deney tüplerine 0,1 ml kadar H_2O_2 ilave edildi. Tüplerin 340 nm'de spektrofotometrede 0. ve 90. saniyedeki absorbansları ölçülerek veriler kaydedildi.

3.5.4. Protein karbonil (PC) seviyesinin belirlenmesi

Oksidatif stresin göstergesi olan protein karbonil seviyesi daha önce gerçekleştirilen prosedüre göre ölçüldü (78, 79). Bu yöntemle 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 koyulmuştur 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 [20 mM dipotasyum fosfat (KH_2PO_4) tamponunda hazırlandı, pH=2,3] koyuldu ve vortekste 10 dakika kadar karıştırıldıktan bir süre kadar örneklerin çözünmesi için bekletildi. Guanidin-HCl'ye karşı örneklerin absorbansları 280 nm dalga boyunda ve 370 nm dalga boyunda ölçülerek veriler kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

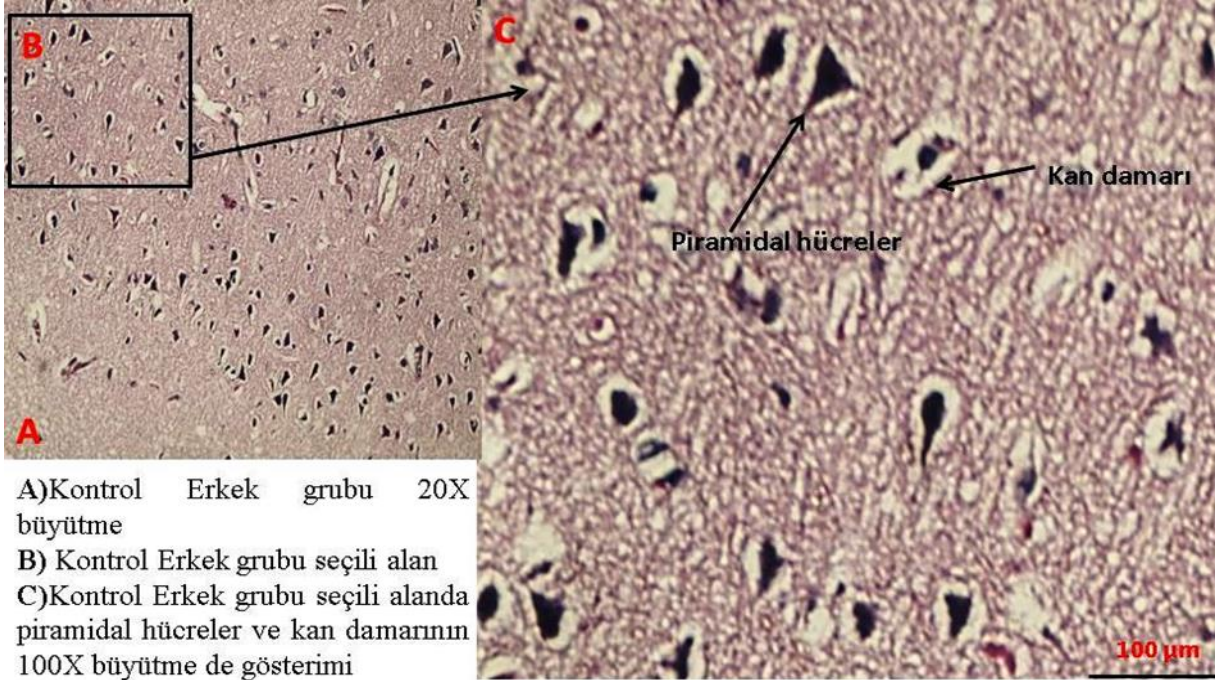
Çalışmada örnek büyüklüğünün belirlenmesinde güç (power) analizinden yararlanıldı. Referans alınan çalışmanın (72) istatistik parametreleri dikkate alınarak 0,66 etki büyüklüğü (effect size) için birinci tip hata (alfa) 0,05 düzeyinde ve ikinci tip hata (beta) 0,20 düzeyinde 0,80 testin gücü için çalışmaya her grupta n:9 olmak üzere toplam (erkek ve dişi sham, kontrol ve deney grupları olmak üzere toplam $2 \times 3 = 6$ grup için) $6 \times 9 = 54$ Wistar albino sıçan alınması planlandı. Her grupta deney esnasında oluşabilecek olumsuzluklara karşı 1 sıçan ek olarak gruplara dâhil edilmesi planlandı. Toplam n:60 sıçan örnekleme dâhil edilmesi uygun bulundu.

Verilerin değerlendirmesinde, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. 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 \pm SD (Ortalama \pm 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.

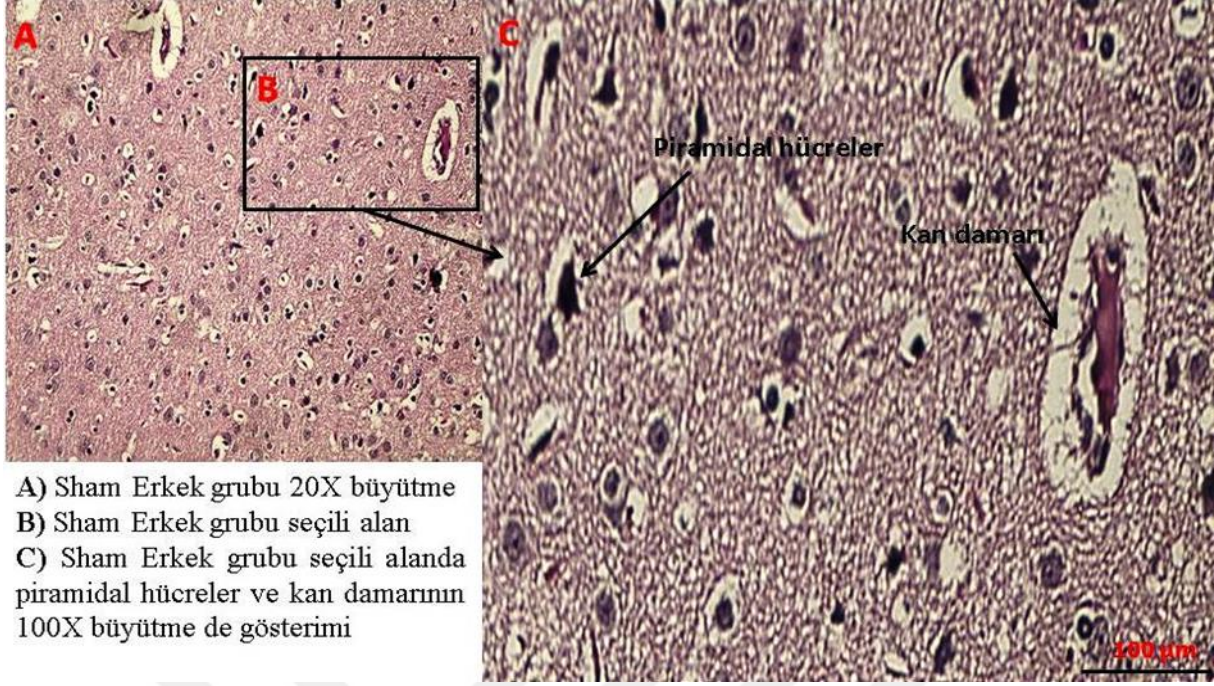
4. BULGULAR

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.

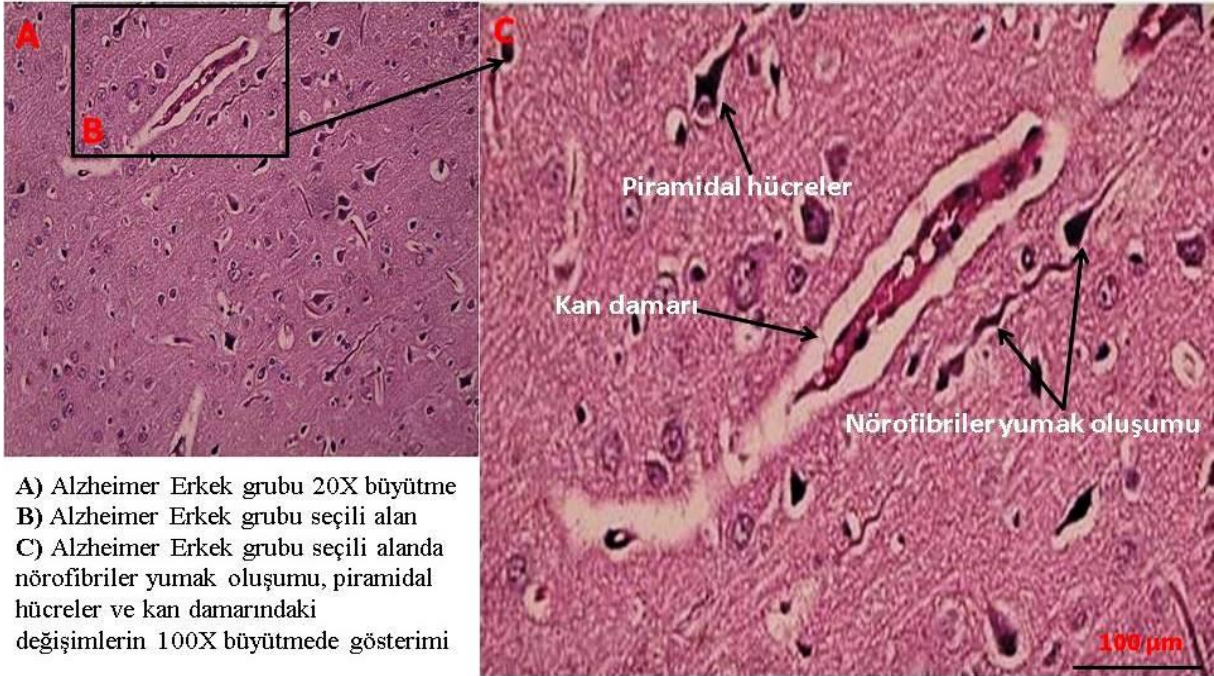
Alzheimer hastalığında beyinde görülen patolojik değişiklikleri ortaya koymak amacıyla hematoksilin-eozin ile boyanan preparatlar incelenerek gözden geçirildi. Kontrol ve sham grubunda erkek ve dişi sıçanların beyin dokularının korteks morfolojisi ve nöronal yapısının normal olduğu gözlemlendi (Şekil 5, Şekil 6) (Şekil 8, Şekil 9). 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 ve belirgin derecede kan damarlarında dejenerasyon gözlemlendi (Şekil 7) (Şekil 10).



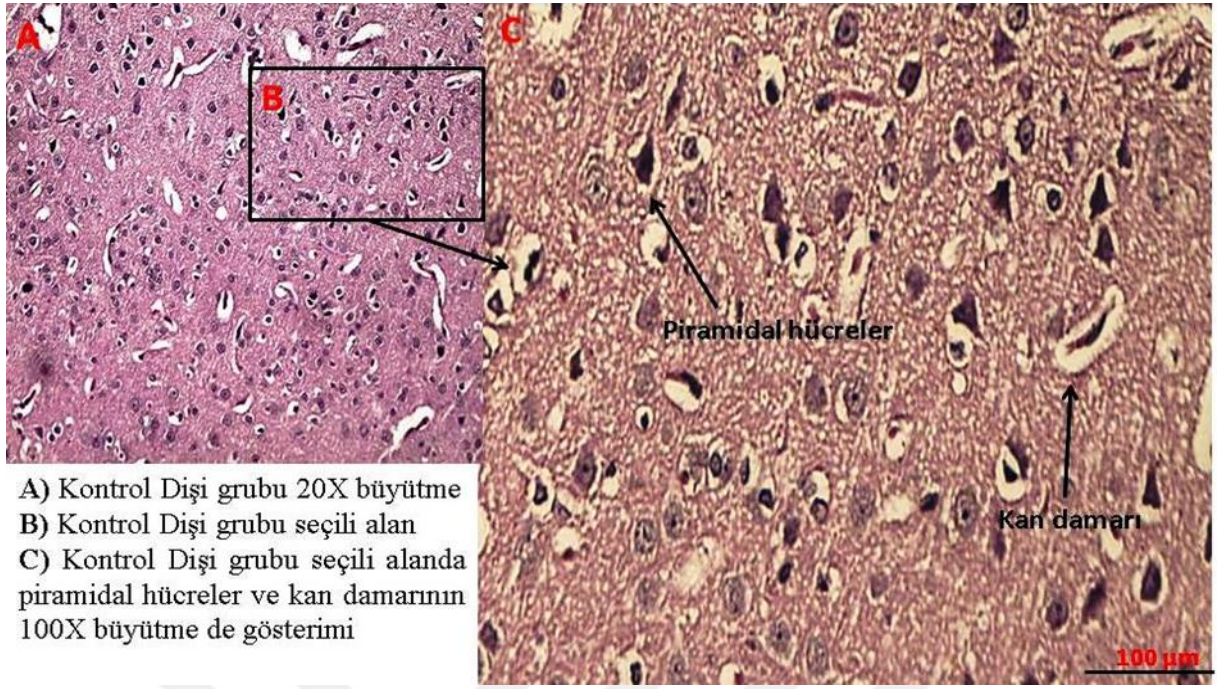
Şekil 5. Erkek sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi. Beyin korteksi; normal piramidal hücreler, normal kan damarları.



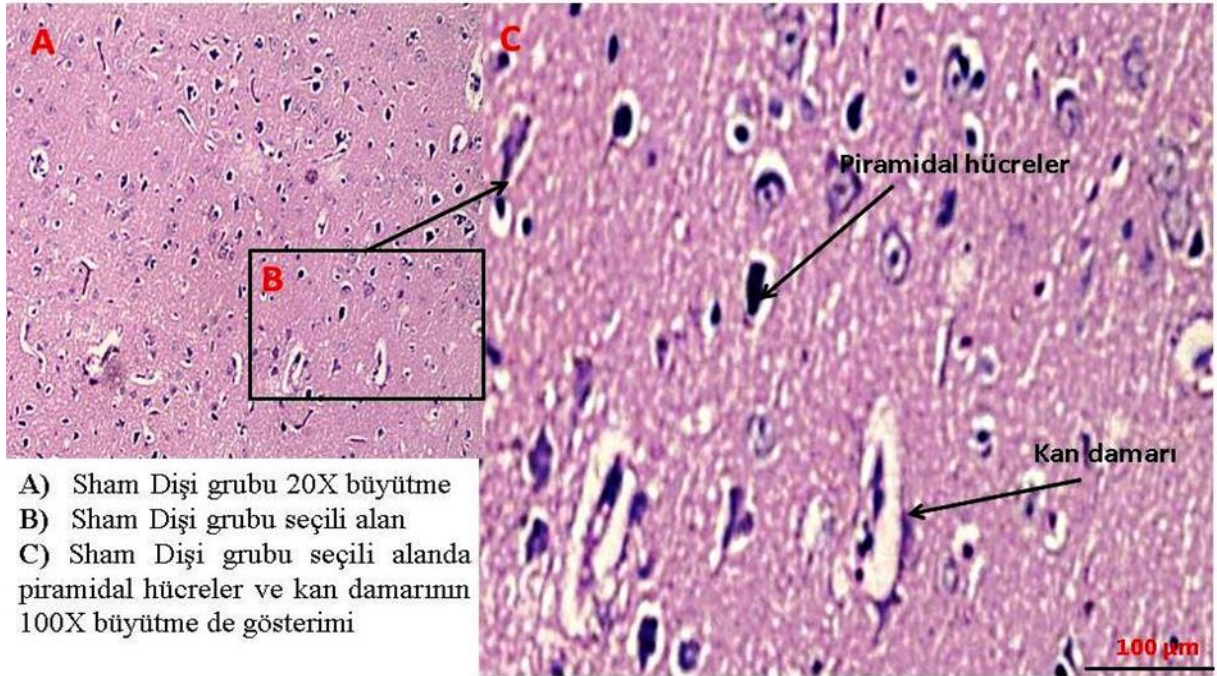
Şekil 6. Erkek sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi. Beyin korteksi; normal piramidal hücreler, normal kan damarları.



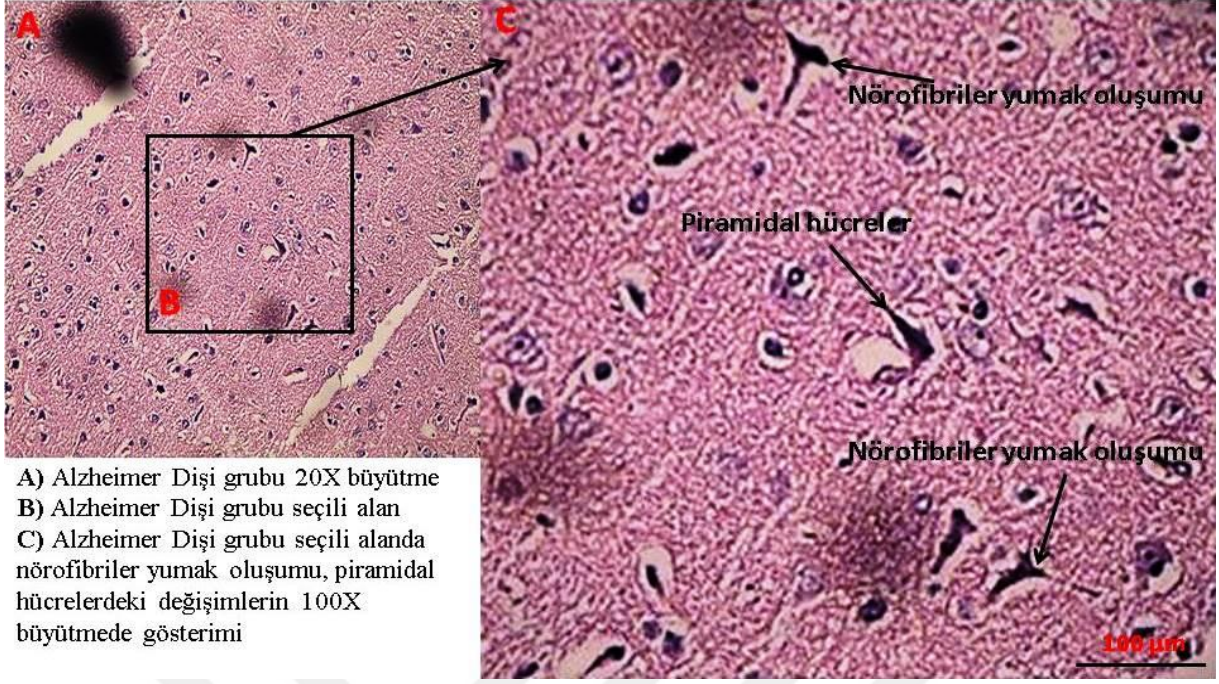
Şekil 7. Erkek sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi. Beyin korteksi; nörofibriler yumaklar, dejenere olmuş piramidal hücreler, hasarlı kan damarları.



Şekil 8. Dişi sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi. Beyin korteksi; normal piramidal hücreler, normal kan damarları.

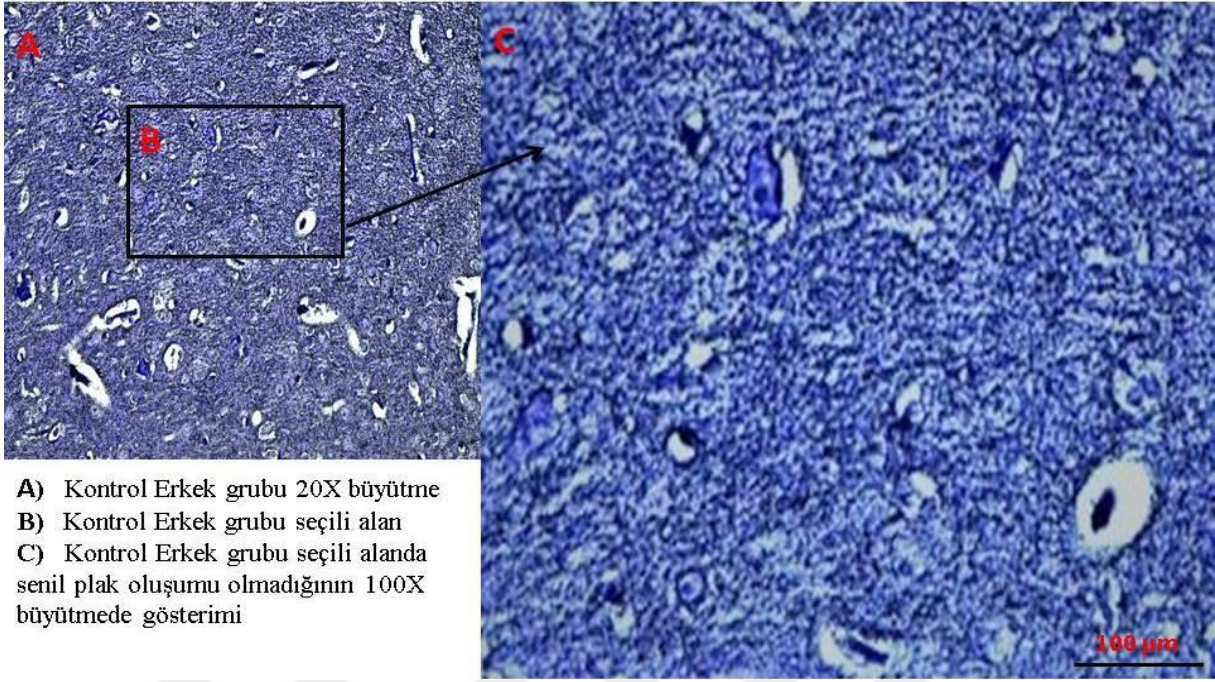


Şekil 9. Dişi sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi. Beyin korteksi; normal piramidal hücreler, normal kan damarları.

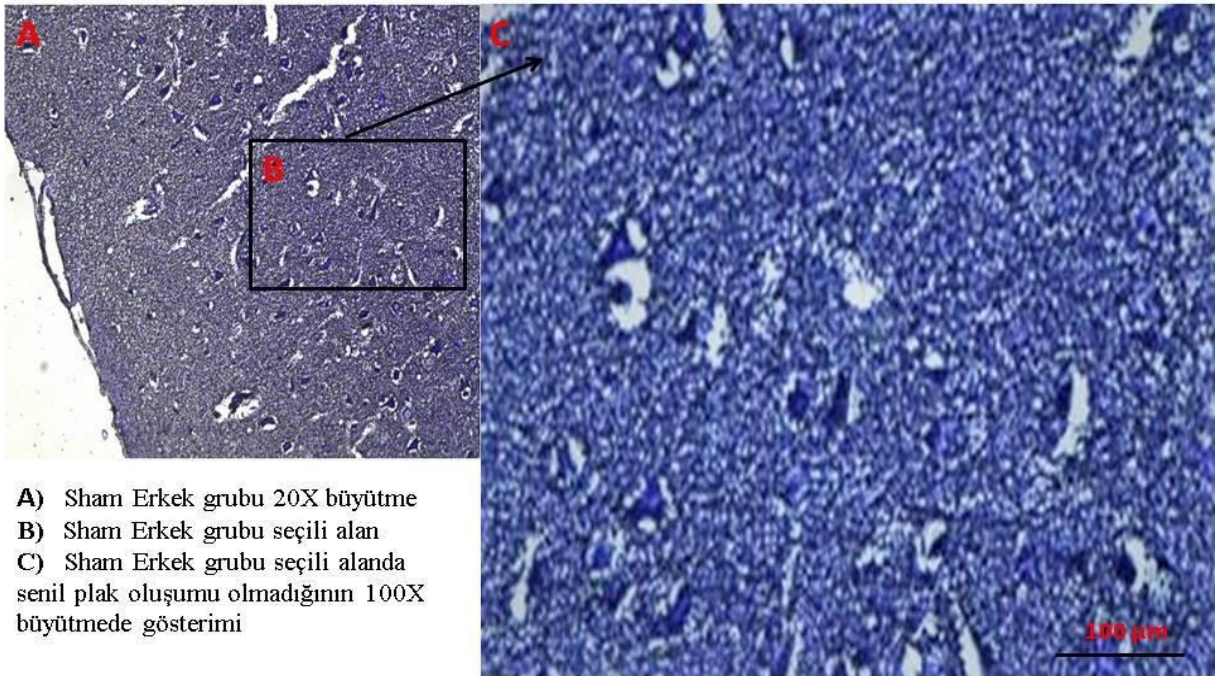


Şekil 10. Dişi sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi. Beyin korteksi; nörofibriler yumaklar, dejenere olmuş piramidal hücreler.

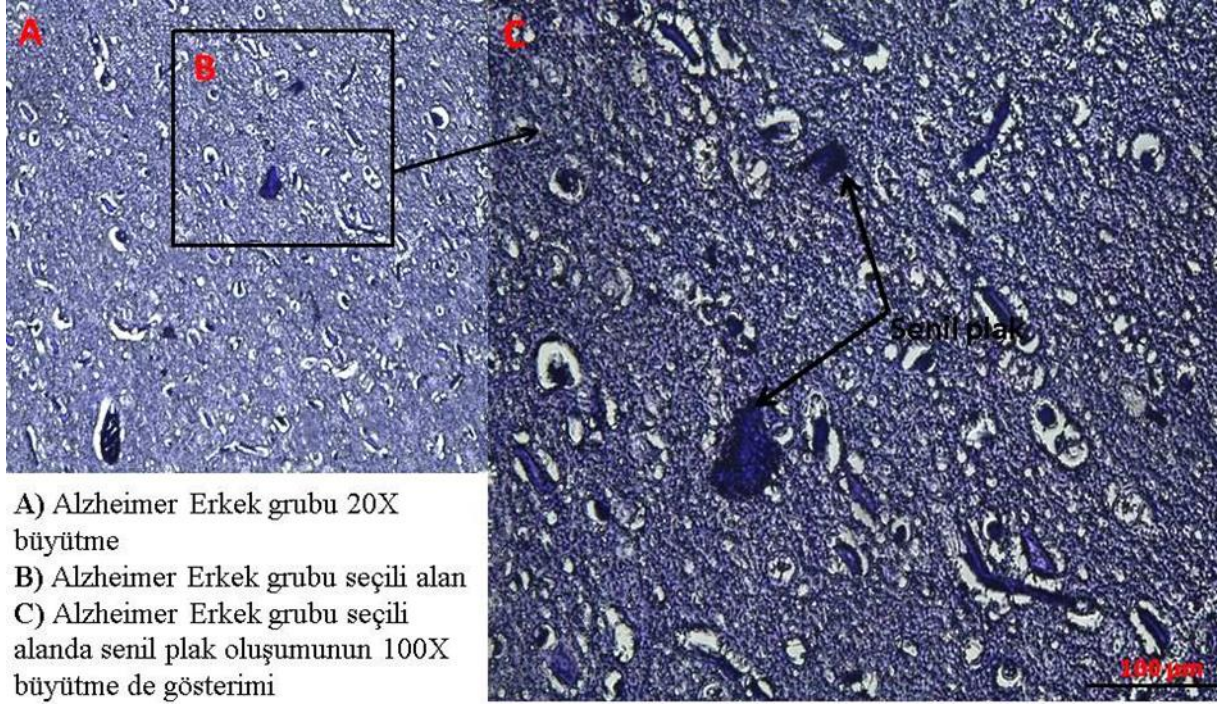
Beyin dokusunda, kristal viyole boyama yapılmış kesitler incelendiğinde ise; erkek ve dişi sıçanların kontrol ve sham gruplarında spesifik bir boyanma gözlenmedi (Şekil 11, Şekil 12) (Şekil 14, Şekil 15). Ancak erkek ve dişi sıçanların Alzheimer grubundaki kesitleri incelendiğinde ise boyanma yoğunluğunda 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 13) (Şekil 16).



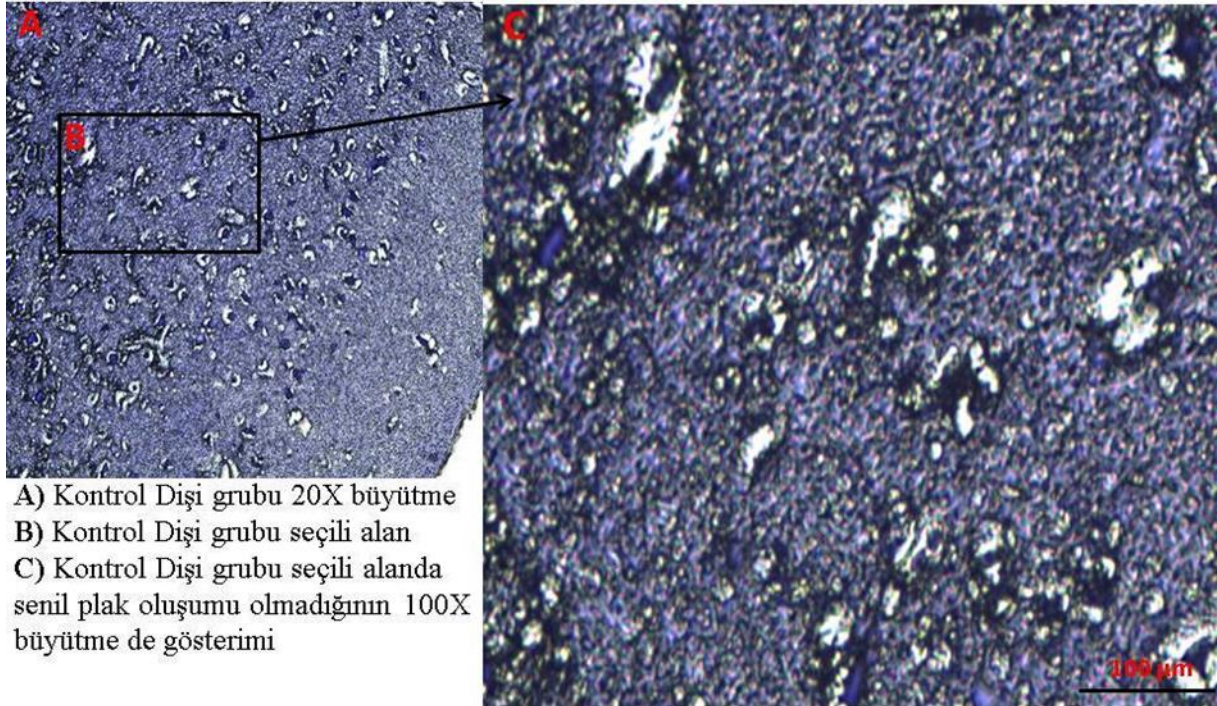
Şekil 11. Erkek sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi. Beyin korteksi; senil plak oluşumu gözlenmedi.



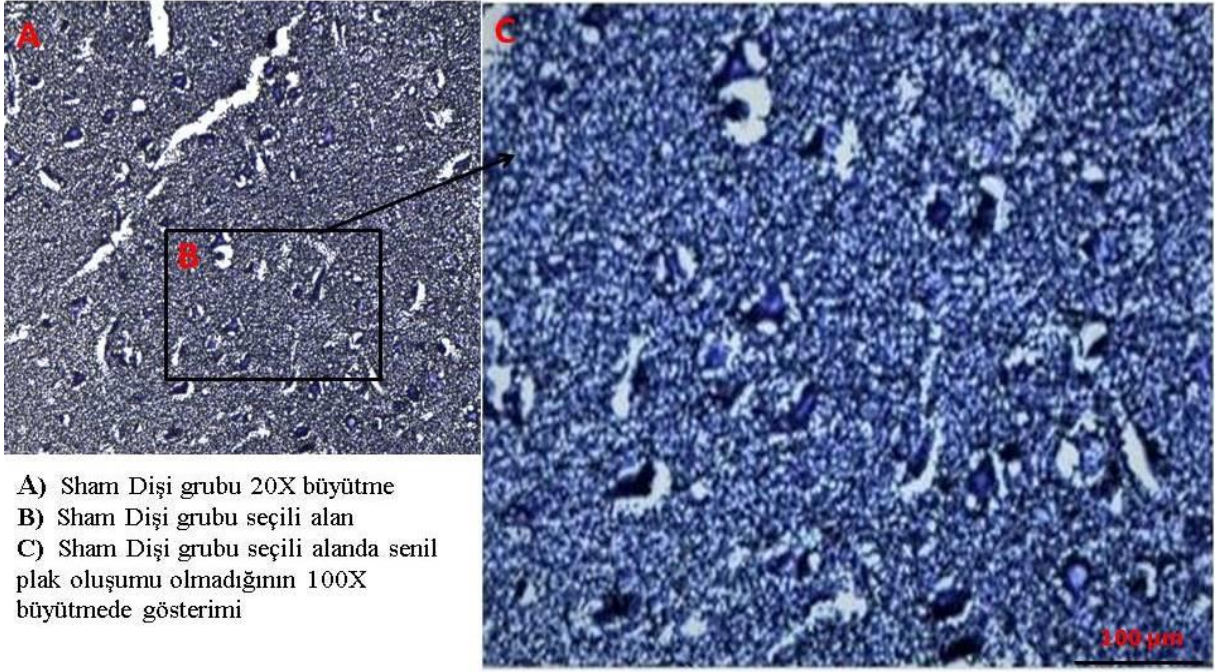
Şekil 12. Erkek sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi. Beyin korteksi; senil plak oluşumu gözlenmedi.



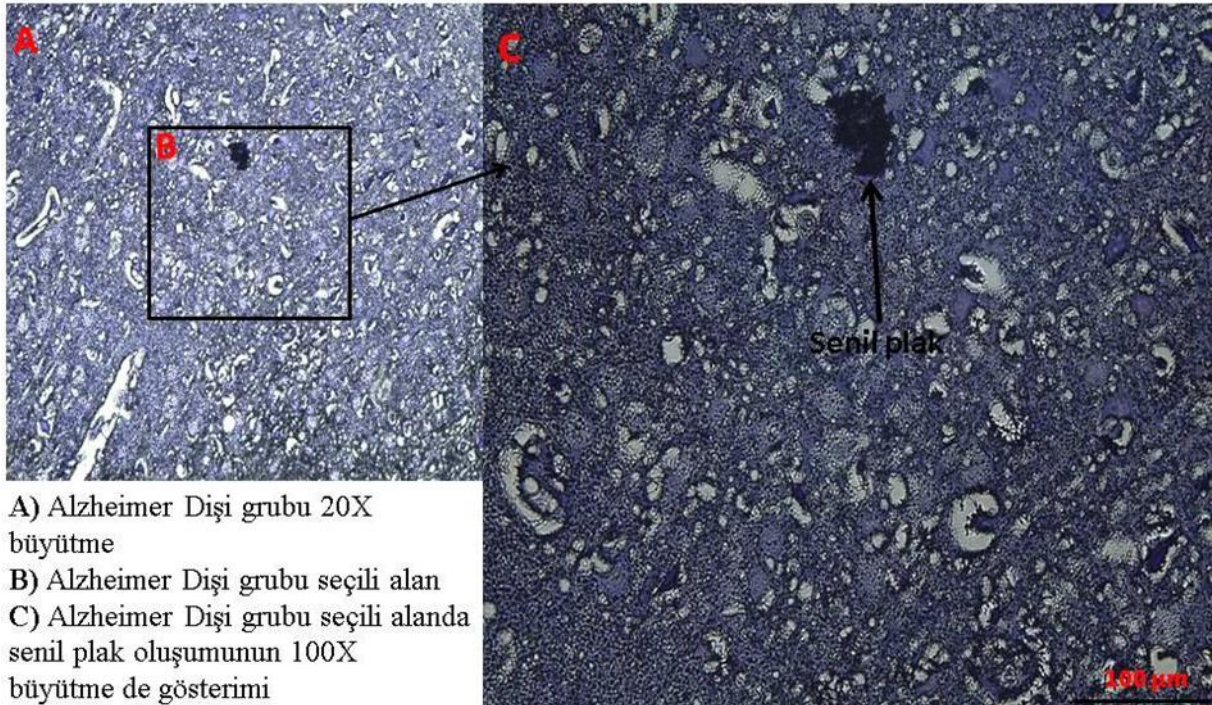
Şekil 13. Erkek sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi. Beyin korteksi; senil plak oluşumu gözlemlendi.



Şekil 14. Dişi sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi. Beyin korteksi; senil plak oluşumu gözlenmedi.



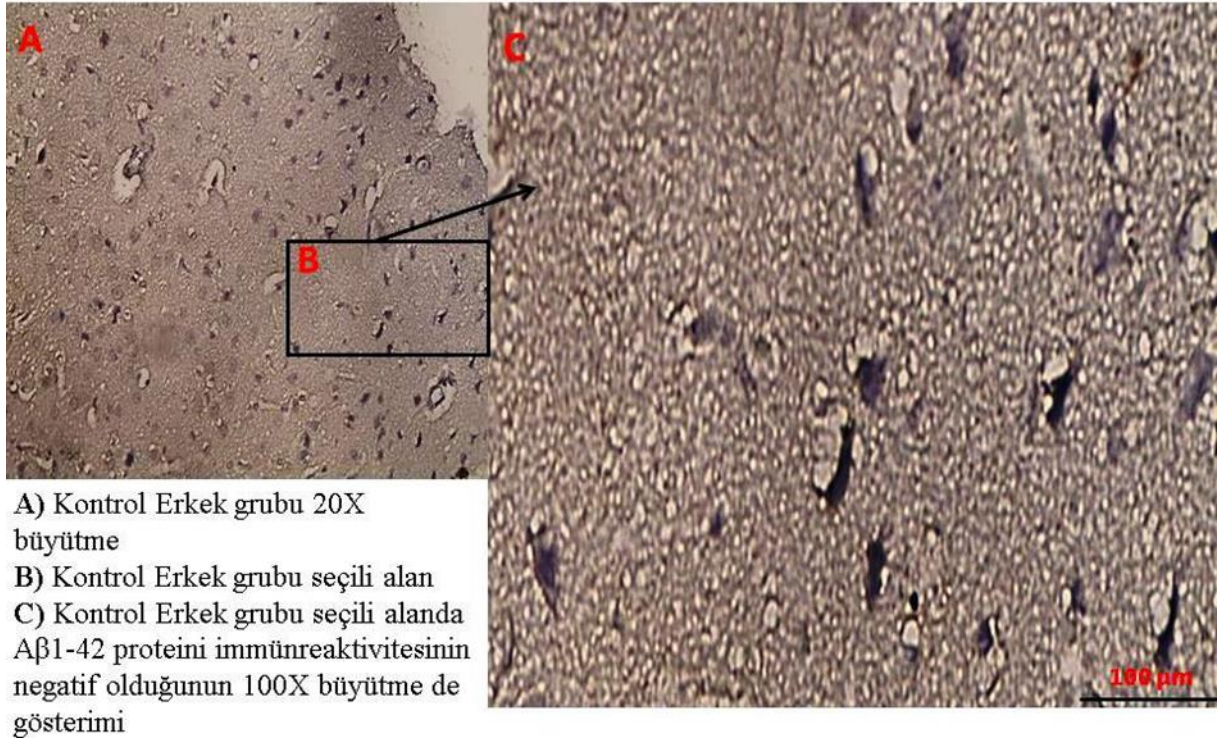
Şekil 15. Dişi sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi. Beyin korteksi; senil plak oluşumu gözlenmedi.



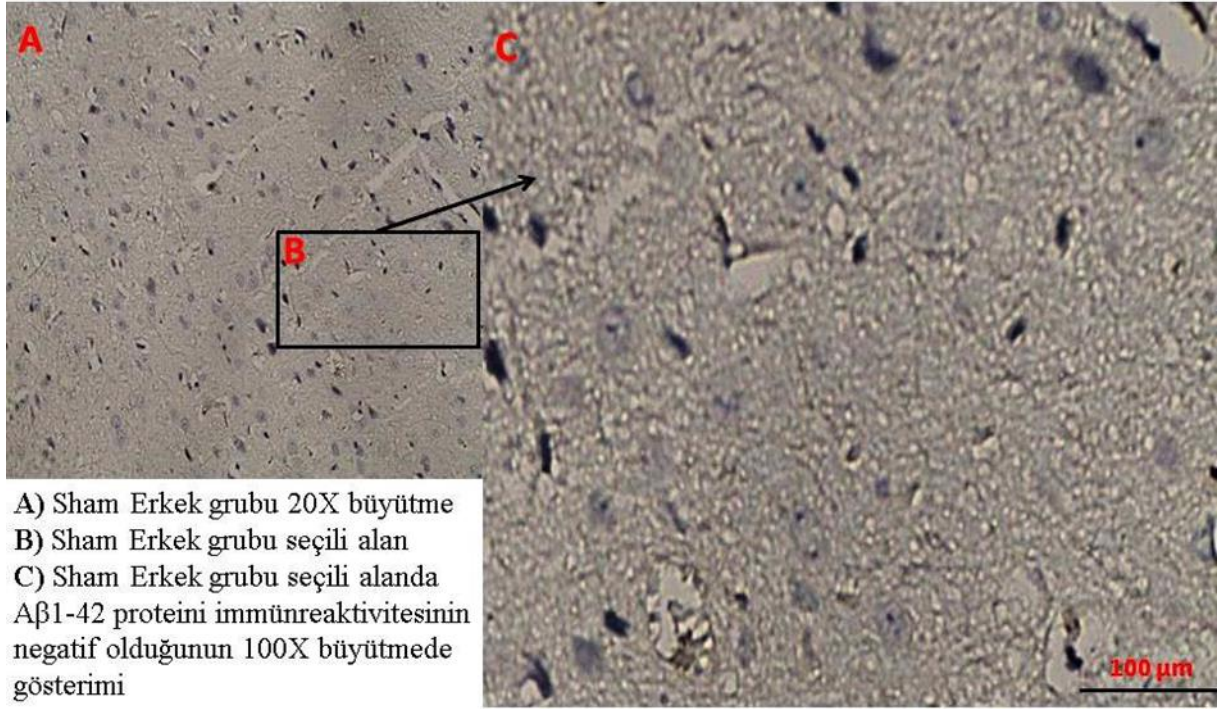
Şekil 16. Dişi sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi. Beyin korteksi; senil plak oluşumu gözlendi.

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 immünreaktivitesi gözden geçirildi. A β 1-42 proteininin beyin dokusunda görünür hale getirilerek incelenmesi için yapılan bu boyamada, saptanan reaksiyonun yoğunluğuna göre semi kantitatif değerlendirme yapıldı.

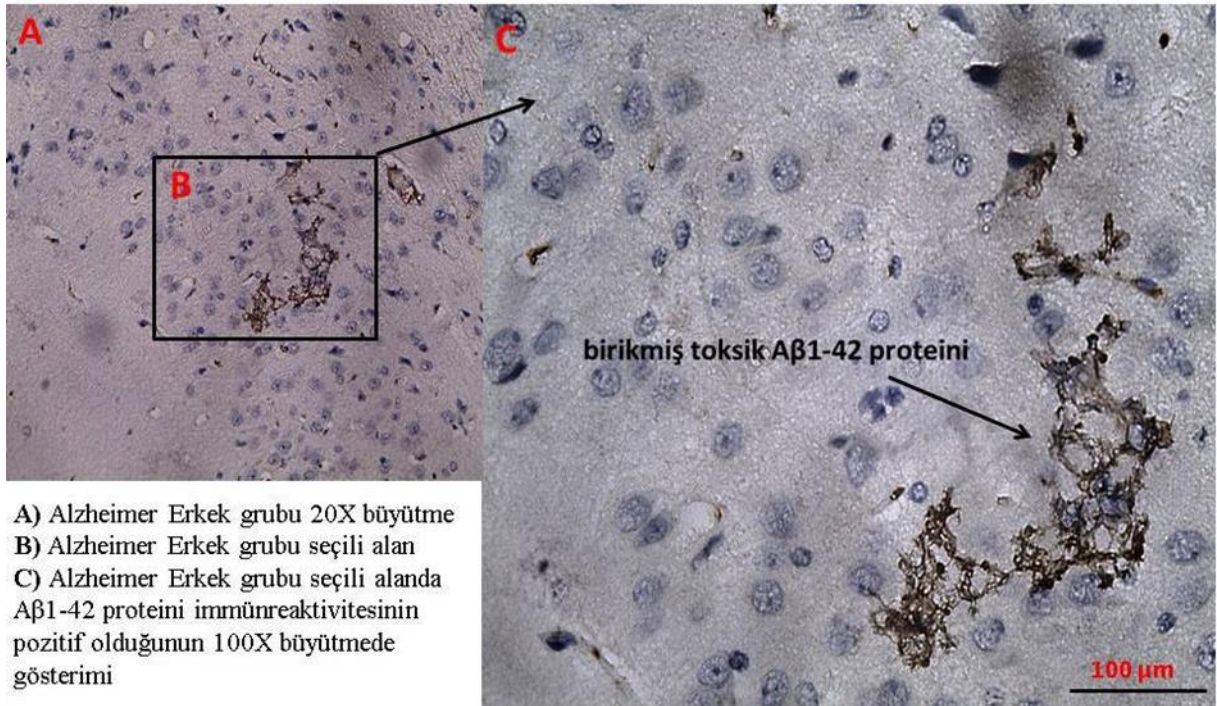
Erkek ve dişi sıçanların kontrol ve sham grubuna ait beyin kesitleri incelendiğinde, beyin korteksi bölgelerindeki hücre sitoplazmalarında, immünohistokimyasal olarak A β 1-42 proteini immünreaktivitesinin negatif olduğu (0) görüldü (Şekil 17, Şekil 18) (Şekil 20, Şekil 21). Alzheimer grubunda ise erkek ve dişi sıçanların beyin korteksi hücre sitoplazmalarında yoğun bir şekilde (3+) A β 1-42 proteini immünreaktivitesinde artış meydana geldiği tespit edildi (Şekil 19) (Şekil 22).



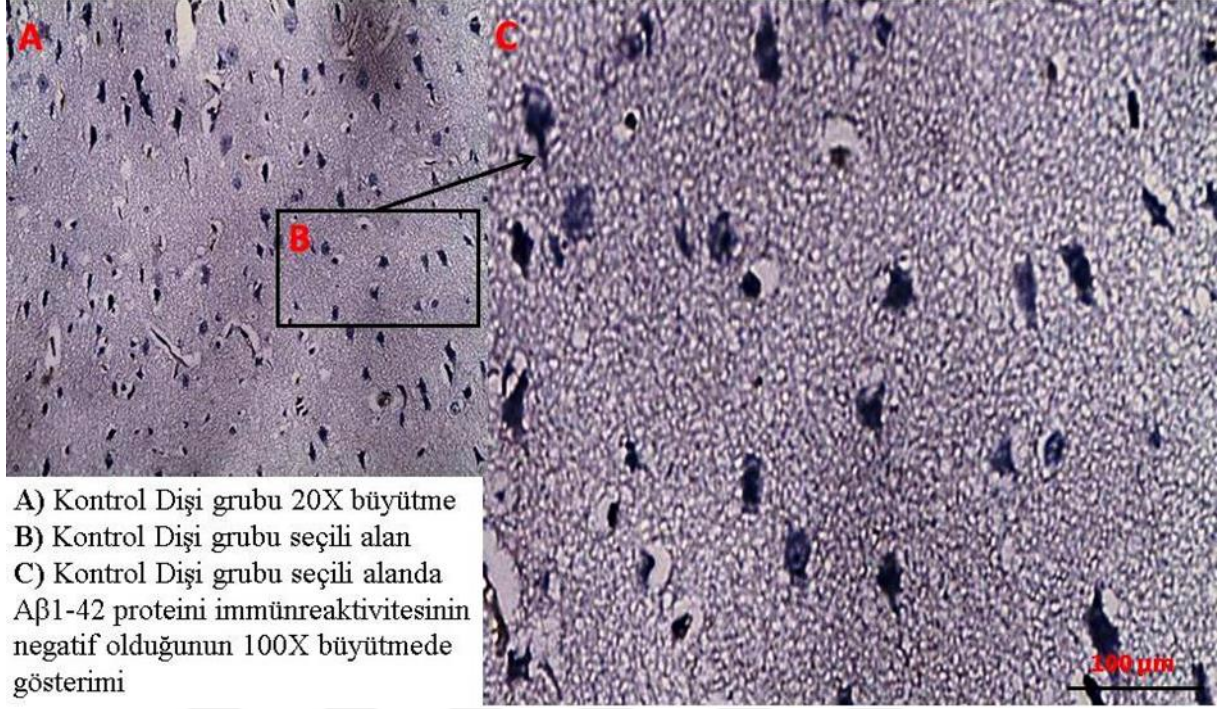
Şekil 17. Erkek sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi. Beyin korteksi; A β 1-42 proteini immünreaktivitesinin negatif olduğu gözlemlendi.



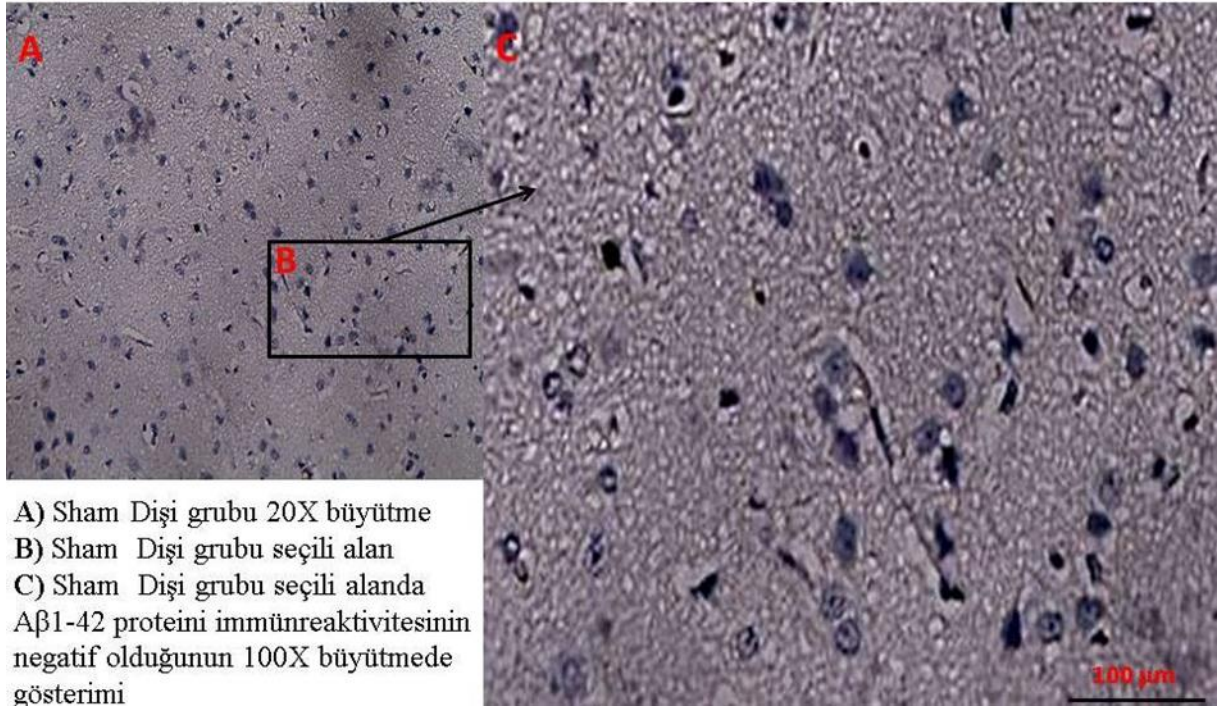
Şekil 18. Erkek sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak Aβ1-42 protein gösterimi. Beyin korteksi; Aβ1-42 proteini immünreaktivitesinin negatif olduğu gözlemlendi.



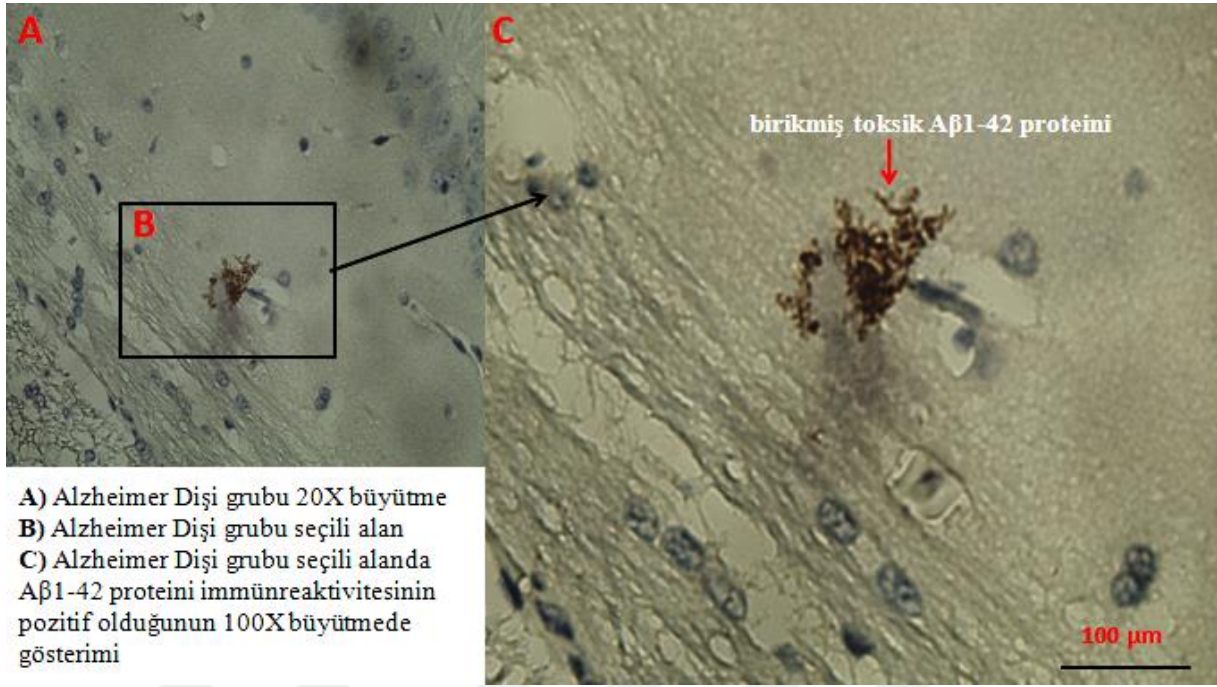
Şekil 19. Erkek sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak Aβ1-42 protein gösterimi. Beyin korteksi; Aβ1-42 proteini immünreaktivitesinin pozitif olduğu gözlemlendi.



Şekil 20. Dişi sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak Aβ1-42 protein gösterimi. Beyin korteksi; Aβ1-42 proteini immünreaktivitesinin negatif olduğu gözlemlendi.



Şekil 21. Dişi sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak Aβ1-42 protein gösterimi. Beyin korteksi; Aβ1-42 proteini immünreaktivitesinin negatif olduğu gözlemlendi.



Şekil 22. Dişi sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak Aβ1-42 protein gösterimi. Beyin korteksi; Aβ1-42 proteini immünreaktivitesinin pozitif olduğu gözlemlendi.

Serumda erkek sıçanlar için kontrol grubunda SOD seviyesi ortalaması $5,95 \pm 0,12$ U/mg protein, sham grubunda $5,94 \pm 0,12$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $5,22 \pm 0,08$ U/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşüktü (Tablo 3).

Serumda dişi sıçanlar için kontrol grubunda SOD seviyesi ortalaması $5,60 \pm 0,32$ U/mg protein, sham grubunda $5,59 \pm 0,32$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $4,67 \pm 0,41$ U/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Erkek sıçanlarda olduğu gibi SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşüktü (Tablo 3).

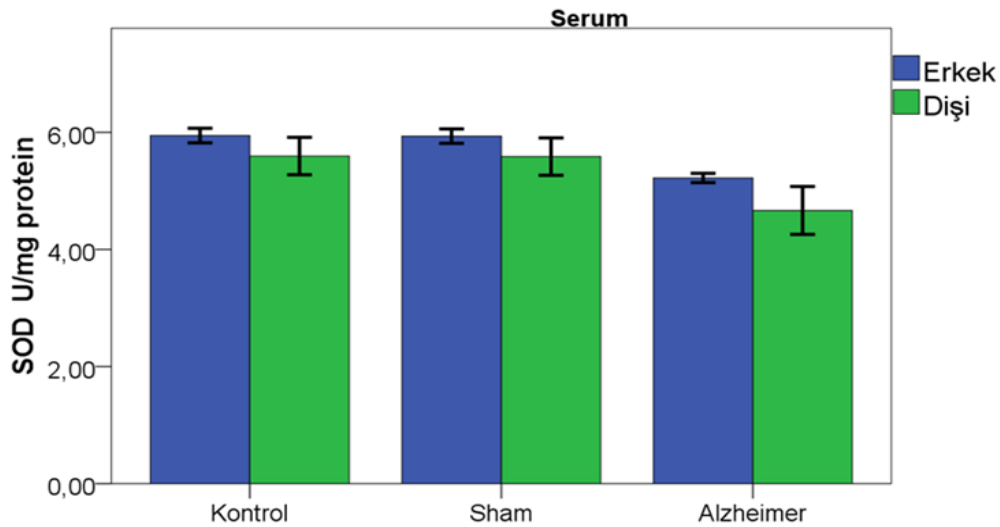
Serum SOD değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,029$)). SOD değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha

düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$; ($p=0,008$)). SOD değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşüktü (Tablo 3).

Tablo 3. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda SOD seviyesi.

Serum			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
SOD U/mg protein	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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma.



Şekil 23. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda SOD miktarı.

Serumda erkek sıçanlar için kontrol grubunda GSH-Px seviyesi ortalaması 884,72±23,49 U/mg protein, sham grubunda 884,72±23,49 U/mg protein, Alzheimer grubunda 736,00±47,31 U/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak

anamlı bulundu ($p<0,001$). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulundu (Tablo 4).

Serumda dişi sıçanlar için kontrol grubunda GSH-Px seviyesi ortalaması $893,20\pm24,46$ U/mg protein, sham grubunda $893,20\pm24,46$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $785,85\pm56,01$ U/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulundu (Tablo 4).

Serumda GSH-Px değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,539$)). Alzheimer grubunda da erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,114$)) (Tablo 4).

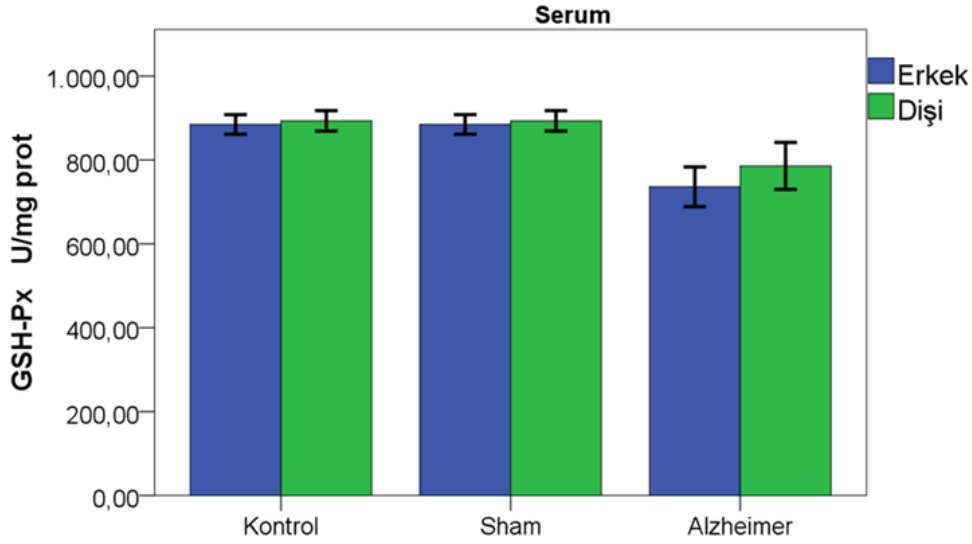
Tablo 4. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda GSH-Px seviyesi

Serum	GSH-Px	Erkek	Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
	U/mg protein	Dişi	$884,72\pm23,49^c$	$884,72\pm23,4^c$	$736,00\pm47,31^{a,b}$	$p<0,001^*$
		p	$p>0,05$ (0,539)	$p>0,05$ (0,539)	$p>0,05$ (0,114)	

*Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı;

^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı,

SD: Standart sapma



Şekil 24. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda GSH-Px miktarı.

Serumda erkek sıçanlar için kontrol grubunda MDA seviyesi ortalaması $4,65 \pm 0,47$ nmol/g/ıslak doku, sham grubunda $4,64 \pm 0,47$ nmol/g/ıslak doku, Alzheimer grubunda $6,36 \pm 0,71$ nmol/g/ıslak doku olarak bulundu. Erkek sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 5).

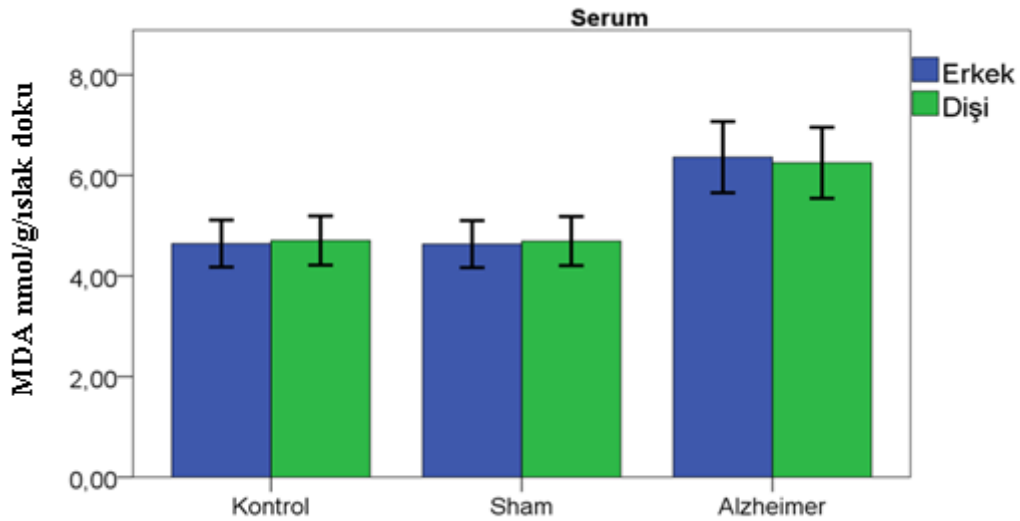
Serumda dişi sıçanlar için kontrol grubunda MDA seviyesi ortalaması $4,71 \pm 0,49$ nmol/g/ıslak doku, sham grubunda $4,70 \pm 0,49$ nmol/g/ıslak doku, Alzheimer grubunda $6,25 \pm 0,71$ nmol/g/ıslak doku olarak bulundu. Dişi sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 5).

Serumda MDA değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,824$)). Alzheimer grubunda da erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,781$)) (Tablo 5).

Tablo 5. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda MDA seviyesi

Serum			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
MDA nmol/g/ıslak doku	Erkek		4,65±0,47 ^c	4,64±0,47 ^c	6,36±0,71 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	4,71±0,49 ^c	4,70±0,49 ^c	6,25±0,71 ^{a,b}	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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 25. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda MDA miktarı.

Serumda erkek sıçanlar için kontrol grubunda PC seviyesi ortalaması 267,65±14,52 nmol/mg protein, sham grubunda 267,63±14,52 nmol/mg protein, Alzheimer grubunda 398,87±22,65 nmol/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Serumda dişi sıçanlar için kontrol grubunda PC seviyesi ortalaması 282,04±29,07 nmol/mg protein, sham grubunda 282,03±29,07 nmol/mg protein, Alzheimer grubunda

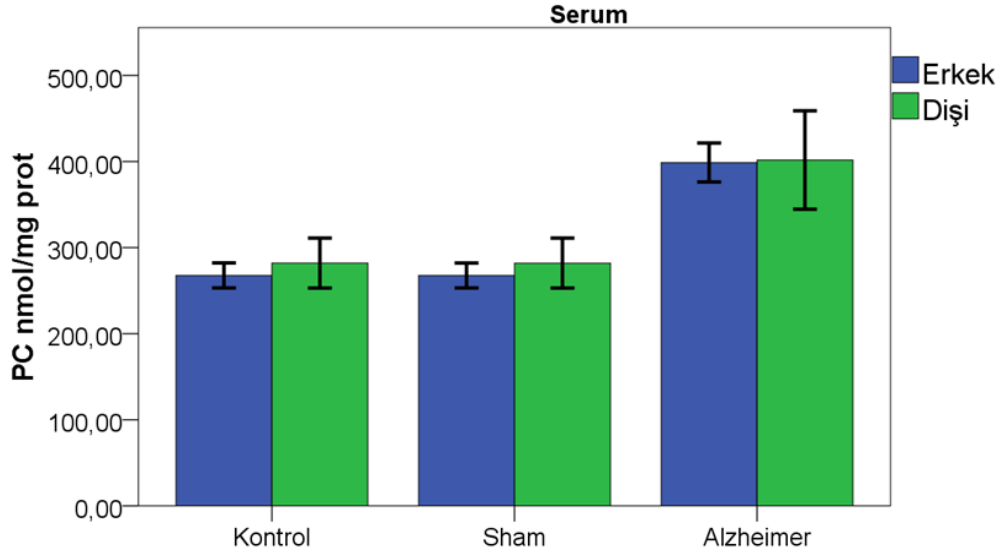
401,72±57,22 nmol/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Erkek sıçanlarda olduğu gibi PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Serumda PC değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,297$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,296$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,911$)) (Tablo 6).

Tablo 6. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda PC seviyesi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Serum	PC nmol/mg protein	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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 26. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda PC miktarı.

Beyin dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda SOD seviyesi ortalaması $0,78 \pm 0,09$ U/mg protein, sham grubunda $0,77 \pm 0,09$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $0,54 \pm 0,11$ U/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulundu (Tablo 7).

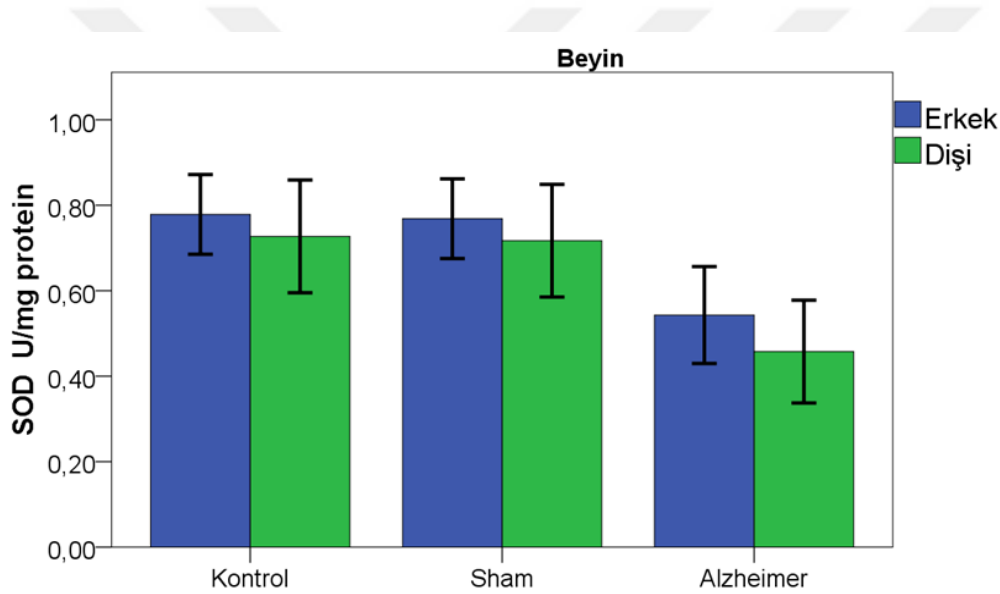
Beyin dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda SOD seviyesi ortalaması $0,73 \pm 0,13$ U/mg protein, sham grubunda $0,72 \pm 0,13$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $0,46 \pm 0,12$ U/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,002$)). Erkek sıçanlarda olduğu gibi SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulundu (Tablo 7).

Beyin dokusunda SOD değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,407$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,180$)) (Tablo 7).

Tablo 7. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda SOD seviyesi.

Beyin	SOD U/mg protein		Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Beyin	SOD U/mg protein	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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 27. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda SOD miktarı.

Beyin dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda GSH-Px seviyesi ortalaması 0,02±0,00 U/mg protein, sham grubunda 0,02±0,00 U/mg protein, Alzheimer grubunda 0,03±0,00 U/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 8).

Beyin dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda GSH-Px seviyesi ortalaması 0,02±0,00 U/mg protein, sham grubunda 0,02±0,00 U/mg protein, Alzheimer grubunda

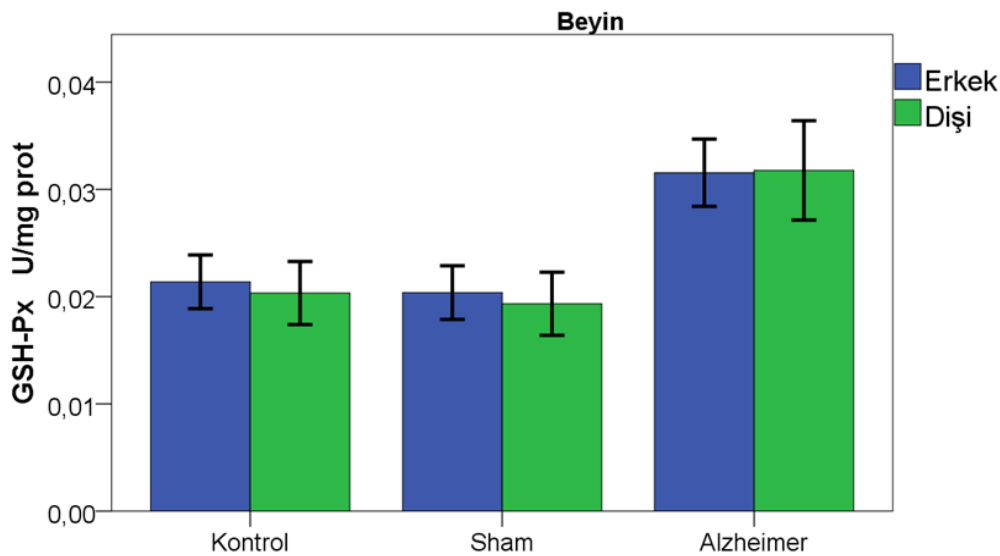
0,03±0,00 U/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Erkek sıçanlarda olduğu gibi GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 8).

Beyin dokusunda GSH-Px değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,488$)). Alzheimer grubunda da erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,914$)) (Tablo 8).

Tablo 8. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda GSH-Px seviyesi

Beyin	GSH-Px U/mg protein		Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
		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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 28. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda GSH-Px miktarı.

Beyin dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda MDA seviyesi ortalaması $6,19 \pm 0,26$ nmol/g/ıslak doku, sham grubunda $6,18 \pm 0,25$ nmol/g/ıslak doku, Alzheimer grubunda $7,84 \pm 1,23$ nmol/g/ıslak doku olarak bulundu. Erkek sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 9).

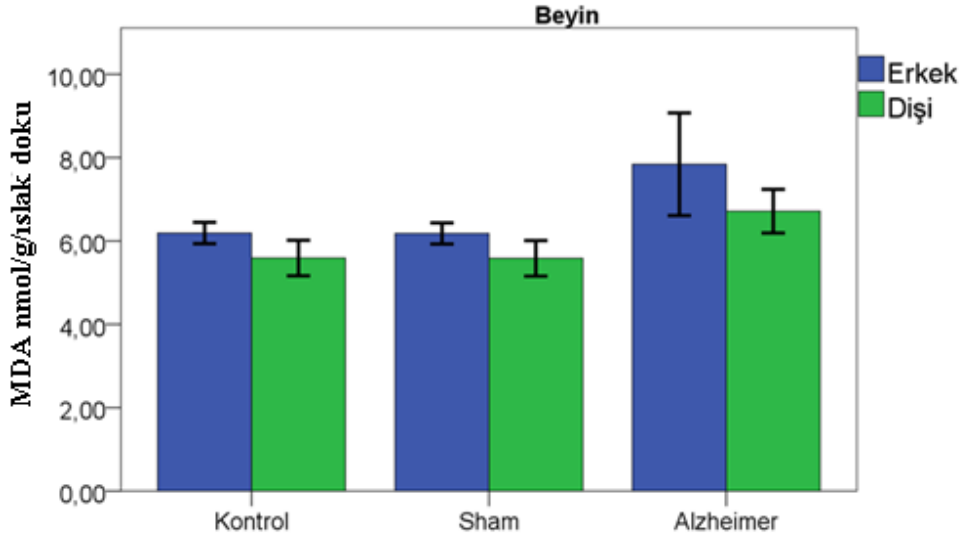
Beyin dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda MDA seviyesi ortalaması $5,59 \pm 0,43$ nmol/g/ıslak doku, sham grubunda $5,58 \pm 0,43$ nmol/g/ıslak doku, Alzheimer grubunda $6,72 \pm 0,52$ nmol/g/ıslak doku olarak bulundu. Dişi sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Erkek sıçanlarda olduğu gibi MDA değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Beyin dokusunda MDA değerleri erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,007$)). MDA değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşük bulundu. Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,043$)). MDA değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşüktü (Tablo 9).

Tablo 9. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda MDA seviyesi

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

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 29. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda MDA miktarı

Beyin dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda PC seviyesi ortalaması $0,25 \pm 0,03$ nmol/mg protein, sham grubunda $0,24 \pm 0,03$ nmol/mg protein, Alzheimer grubunda $0,33 \pm 0,03$ nmol/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 10).

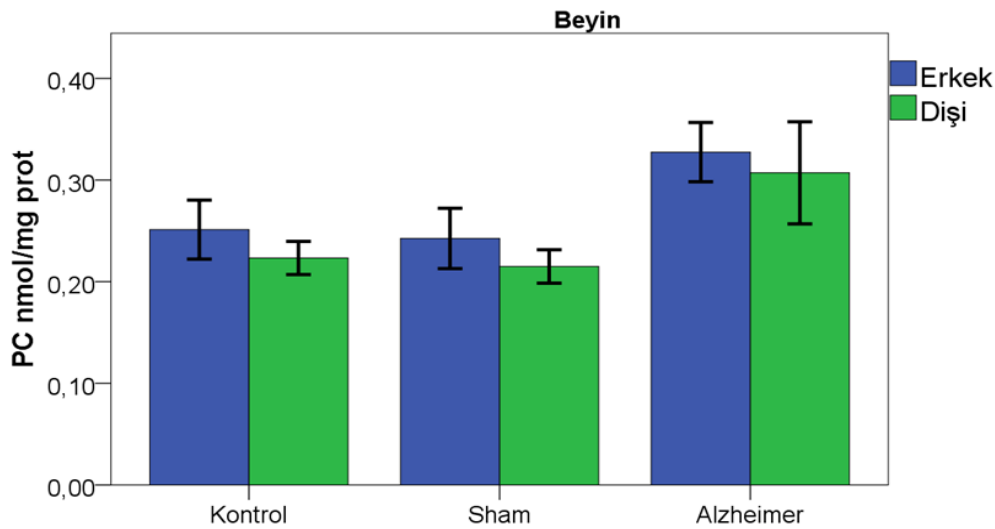
Beyin dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda PC seviyesi ortalaması $0,22 \pm 0,02$ nmol/mg protein, sham grubunda $0,22 \pm 0,02$ nmol/mg protein, Alzheimer grubunda $0,31 \pm 0,05$ nmol/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Erkek sıçanlarda olduğu gibi PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 10).

Beyin dokusunda PC değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,057$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,064$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,347$)) (Tablo 10).

Tablo 10. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda PC seviyesi

			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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 30. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda PC miktarı.

Pankreas dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda SOD seviyesi ortalaması 0,63±0,19 U/mg protein, sham grubunda 0,62±0,19 U/mg protein, Alzheimer grubunda 0,57±0,14 U/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p>0,05; (p=0,759)) (Tablo 11).

Pankreas dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda SOD seviyesi ortalaması 0,76±0,09 U/mg protein, sham grubunda 0,75±0,09 U/mg protein, Alzheimer grubunda 0,49±0,19 U/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda SOD değerleri açısından kontrol ve

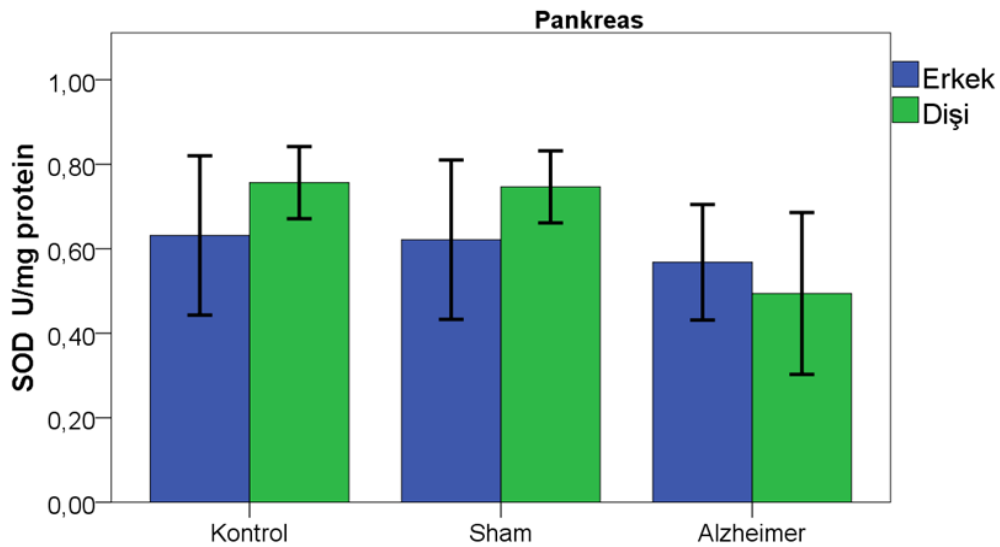
sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$; ($p = 0,019$)). SOD değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük bulunmuştur (Tablo 11).

Pankreas dokusunda SOD değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,243$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,423$)) (Tablo 11).

Tablo 11. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda SOD seviyesi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Pankreas	SOD	Erkek	0,63±0,19	0,62±0,19	0,57±0,14	$p > 0,05$ (0,759)
		Dişi	0,76±0,09 ^c	0,75±0,09 ^c	0,49±0,19 ^{a,b}	$p < 0,05$ (0,019*)
	p	$p > 0,05$ (0,243)	$p > 0,05$ (0,243)	$p > 0,05$ (0,423)		

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 31. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda SOD miktarı.

Pankreas dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda GSH-Px seviyesi ortalaması $0,02 \pm 0,00$ U/mg protein, sham grubunda $0,02 \pm 0,00$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $0,03 \pm 0,00$ U/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından sham ve Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,024$)). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 12).

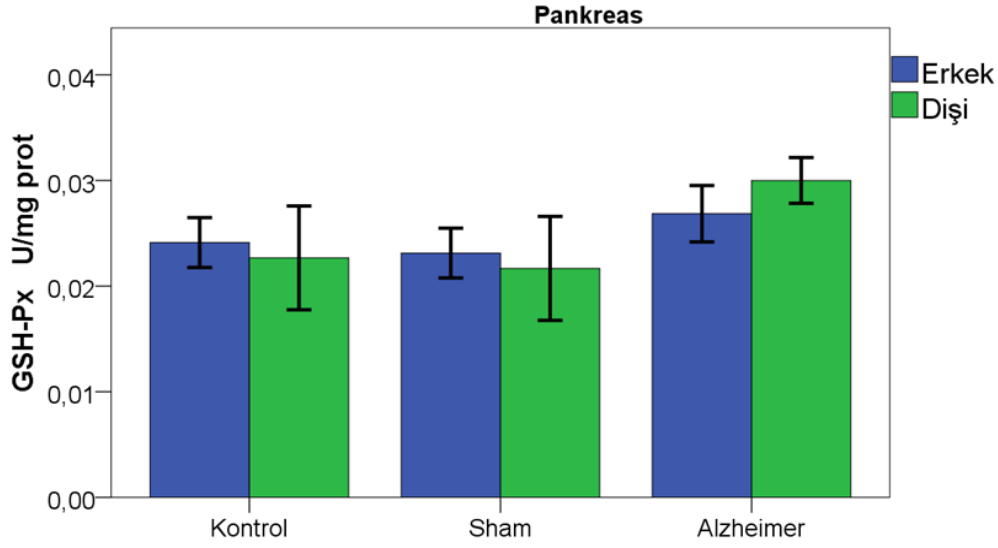
Pankreas dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda GSH-Px seviyesi ortalaması $0,02 \pm 0,00$ U/mg protein, sham grubunda $0,02 \pm 0,00$ U/mg protein, Alzheimer grubunda $0,03 \pm 0,00$ U/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda GSH-Px değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,006$)). GSH-Px değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Pankreas dokusunda GSH-Px değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,494$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,032$)). GSH-Px değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda GSH-Px seviyesi.

			Kontrol	Sham	Alzheimer	
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	P
Pankreas	GSH-Px U/mg protein	Erkek	$0,02 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,00^c$	$0,0269 \pm 0,00^b$	$p < 0,05$ (0,024*)
		Dişi	$0,02 \pm 0,00^c$	$0,02 \pm 0,00^c$	$0,03 \pm 0,00^{a,b}$	$p < 0,05$ (0,006*)
	p		$p > 0,05$ (0,494)	$p > 0,05$ (0,494)	$p < 0,05$ (0,032*)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 32. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda GSH-Px miktarı.

Pankreas dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda MDA seviyesi ortalaması $6,28 \pm 1,35$ nmol/g/ıslak doku, sham grubunda $6,27 \pm 1,35$ nmol/g/ıslak doku, Alzheimer grubunda $7,37 \pm 1,09$ nmol/g/ıslak doku olarak bulundu. Erkek sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$; ($p = 0,195$)) (Tablo 13).

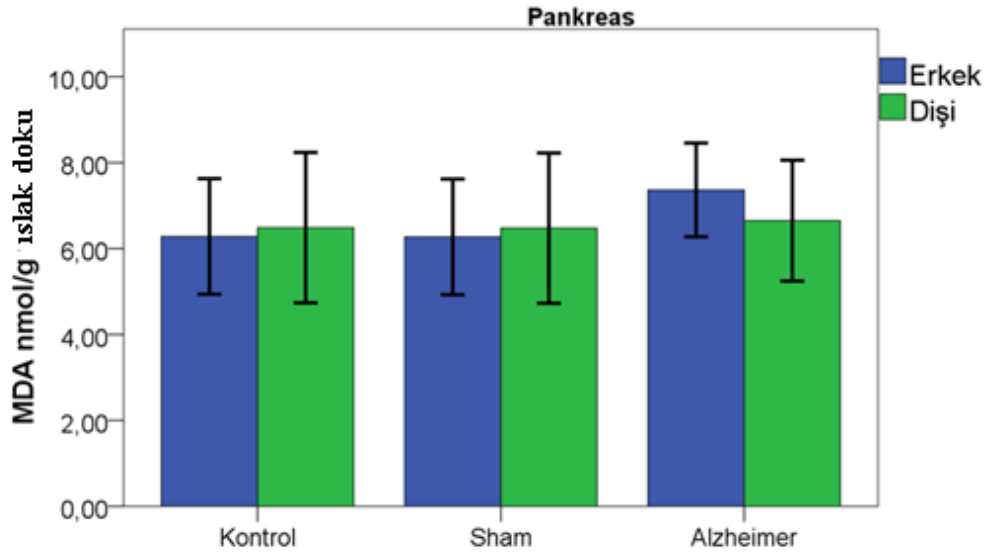
Pankreas dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda MDA seviyesi ortalaması $6,49 \pm 1,75$ nmol/g/ıslak doku, sham grubunda $6,48 \pm 1,75$ nmol/g/ıslak doku, Alzheimer grubunda $6,65 \pm 1,41$ nmol/g/ıslak doku olarak bulundu. Dişi sıçanlarda MDA değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$; ($p = 0,979$)) (Tablo 13).

Pankreas dokusunda MDA değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,826$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,309$)) (Tablo 13).

Tablo 13. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda MDA seviyesi.

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Pankreas	MDA nmol/g/ıslak doku	Erkek	6,28±1,35	6,27±1,35	7,37±1,09	p>0.05 (0,195)
		Dişi	6,49±1,75	6,48±1,75	6,65±1,41	p>0.05 (0,979)
		p	p>0,05 (0,826)	p>0,05 (0,826)	p>0,05 (0,309)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 33. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda MDA miktarı.

Pankreas dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda PC seviyesi ortalaması $0,24\pm0,01$ nmol/mg protein, sham grubunda $0,23\pm0,01$ nmol/mg protein, Alzheimer grubunda $0,32\pm0,03$ nmol/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). PC değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

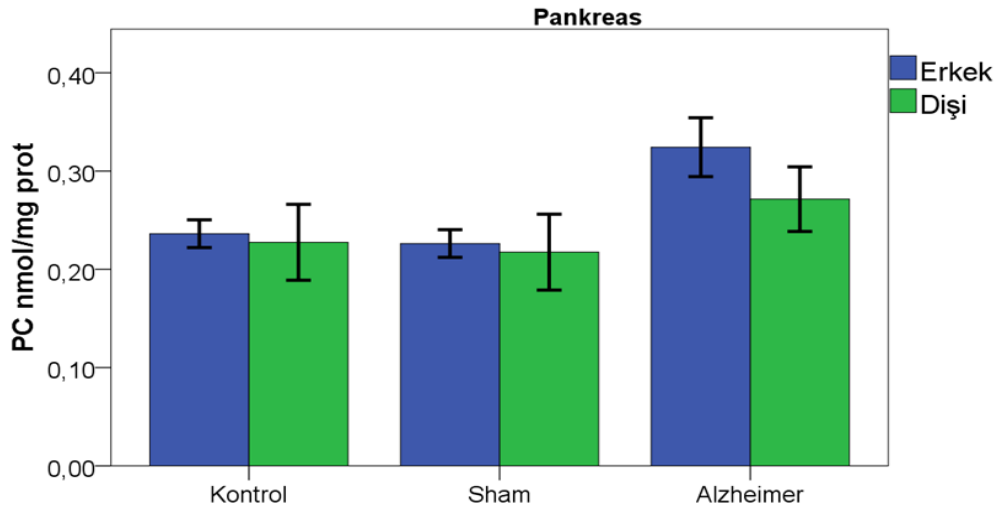
Pankreas dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda PC seviyesi ortalaması $0,23 \pm 0,04$ nmol/mg protein, sham grubunda $0,22 \pm 0,04$ nmol/mg protein, Alzheimer grubunda $0,27 \pm 0,03$ nmol/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda PC değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$; ($p = 0,061$)) (Tablo 14).

Pankreas dokusunda PC değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol ve sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,568$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,008$)). PC değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşüktü (Tablo 14).

Tablo 14. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda PC seviyesi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Pankreas	PC nmol/mg protein	Erkek	$0,24 \pm 0,01^c$	$0,23 \pm 0,01^c$	$0,32 \pm 0,03^{a,b}$	$p < 0,001^*$
		Dişi	$0,23 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03$	$p > 0,05$ (0,061)
		p	$p > 0,05$ (0,568)	$p > 0,05$ (0,568)	$p < 0,05$ (0,008*)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 34. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda PC miktarı.

Serumda erkek sıçanlar için kontrol grubunda TNF- α seviyesi ortalaması 12,20 \pm 1,22 ng/ml, sham grubunda 13,86 \pm 3,26 ng/ml, Alzheimer grubunda 19,36 \pm 1,35 ng/ml olarak bulundu. 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 (Tablo 15).

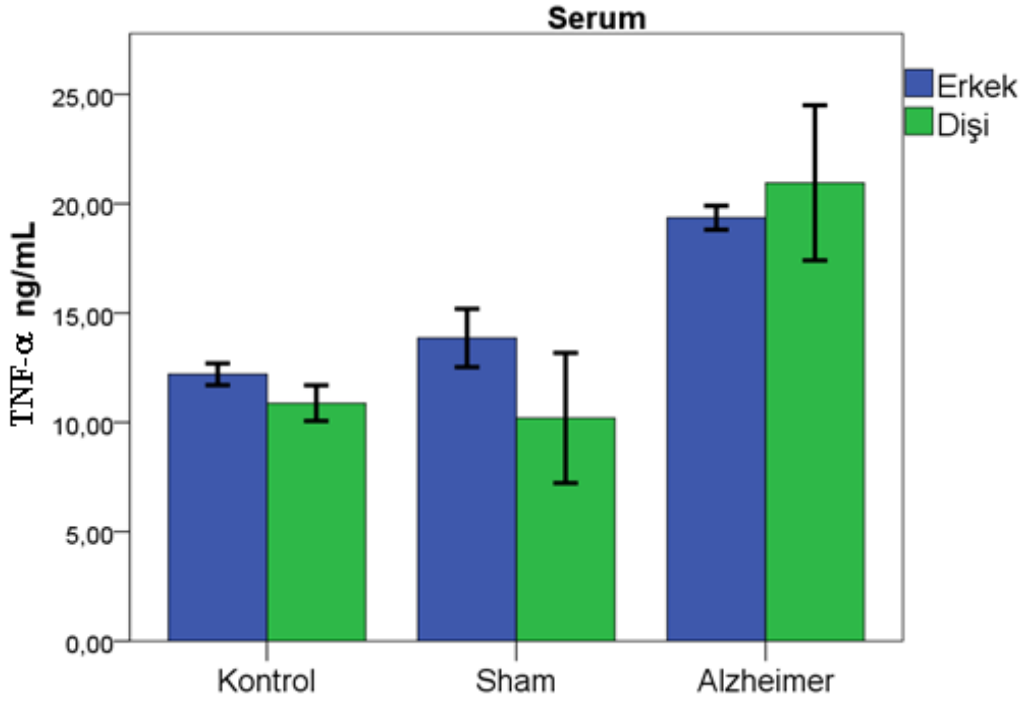
Serumda dişi sıçanlar için kontrol grubunda TNF- α seviyesi ortalaması 10,88 \pm 2,00 ng/ml, sham grubunda 10,20 \pm 7,29 ng/ml, Alzheimer grubunda 20,95 \pm 8,69 ng/ml olarak bulundu. Dişi sıçanlarda TNF- α değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,023$)). Erkek sıçanlarda olduğu gibi TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşüktü (Tablo 15).

Serum TNF- α değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,196$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,288$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,667$)) (Tablo 15).

Tablo 15. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda TNF- α seviyesi

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; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 35. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda TNF- α miktarı.

Serumda erkek sıçanlar için kontrol grubunda preptin seviyesi ortalaması $99,22 \pm 31,11$ ng/ml, sham grubunda $110,88 \pm 40,01$ ng/ml, Alzheimer grubunda $196,92 \pm 42,98$ ng/ml olarak bulundu. Erkek sıçanlarda preptin değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Preptin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 16).

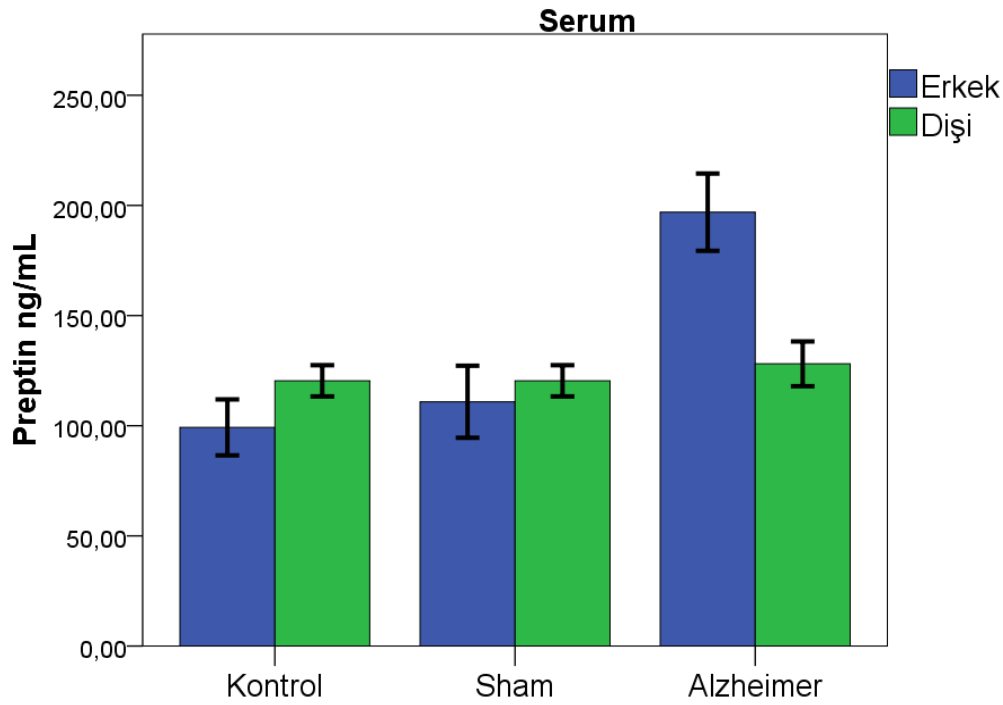
Serumda dişi sıçanlar için kontrol grubunda preptin seviyesi ortalaması $120,40 \pm 17,43$ ng/ml, sham grubunda $120,39 \pm 17,43$ ng/ml, Alzheimer grubunda $128,11 \pm 24,90$ ng/ml olarak bulundu. Dişi sıçanlarda preptin değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0,05$; ($p = 0,752$)) (Tablo 16).

Serum preptin değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,176$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,605$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,007$)). Dişi sıçanlarda preptin değerleri erkek sıçanlara göre daha düşüktü (Tablo 16).

Tablo 16. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda preptin seviyesi

Serum			Kontrol	Sham	Alzheimer	
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	P
Preptin ng/ml	Erkek		99,22±31,11 ^c	110,88±40,01 ^c	196,92±42,98 ^{a,b}	p<0,001*
	Dişi		120,40±17,43	120,39±17,43	128,11±24,90	p>0,05 (0,752)
	P		p>0,05 (0,176)	p>0,05 (0,605)	p<0,05 (0,007*)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 36. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda preptin miktarı.

Beyin dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda TNF- α seviyesi ortalaması 0,41±0,15 ng/mg protein, sham grubunda 0,40±0,15 ng/mg protein, Alzheimer grubunda 1,09±0,27 ng/mg protein olarak bulundu. 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 (Tablo 17).

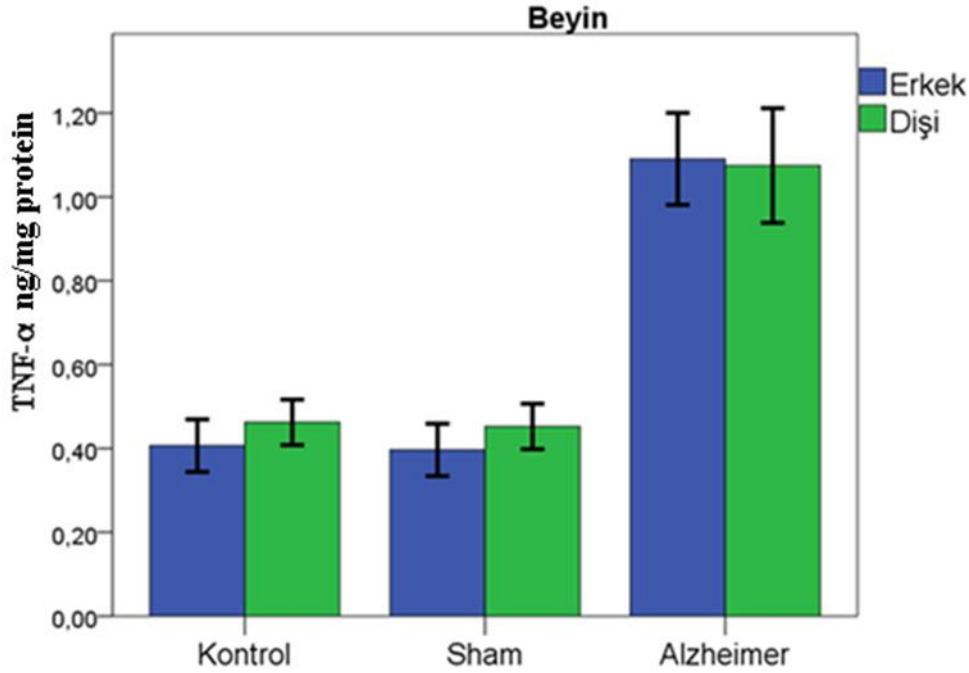
Beyin dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda TNF- α seviyesi ortalaması $0,46\pm0,13$ ng/mg protein, sham grubunda $0,45\pm0,13$ ng/mg protein, Alzheimer grubunda $1,07\pm0,33$ ng/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda TNF- α değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 17).

Beyin dokusunda TNF- α değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol, sham ve Alzheimer gruplarında erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,516$), ($p=0,514$), ($p=0,930$), sırasıyla) (Tablo 17).

Tablo 17. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda TNF- α seviyesi

Beyin	TNF- α ng/mg protein		Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
		Erkek	$0,41\pm0,15^c$	$0,40\pm0,15^c$	$1,09\pm0,27^{a,b}$	$p<0,001^*$
		Dişi	$0,46\pm0,13^c$	$0,45\pm0,13^c$	$1,07\pm0,33^{a,b}$	$p<0,001^*$
		p	$p>0,05$ (0,516)	$p>0,05$ (0,514)	$p>0,05$ (0,930)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 37. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda TNF- α miktarı.

Beyin dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda preptin seviyesi ortalaması $1,57 \pm 0,44$ ng/mg protein, sham grubunda $1,56 \pm 0,44$ ng/mg protein, Alzheimer grubunda $1,65 \pm 0,36$ ng/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda preptin değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,918$)) (Tablo 18).

Beyin dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda preptin seviyesi ortalaması $1,03 \pm 0,20$ ng/mg protein, sham grubunda $1,10 \pm 0,28$ ng/mg protein, Alzheimer grubunda $1,39 \pm 0,24$ ng/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda preptin değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,047$)). Dişi sıçanlarda preptin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 18).

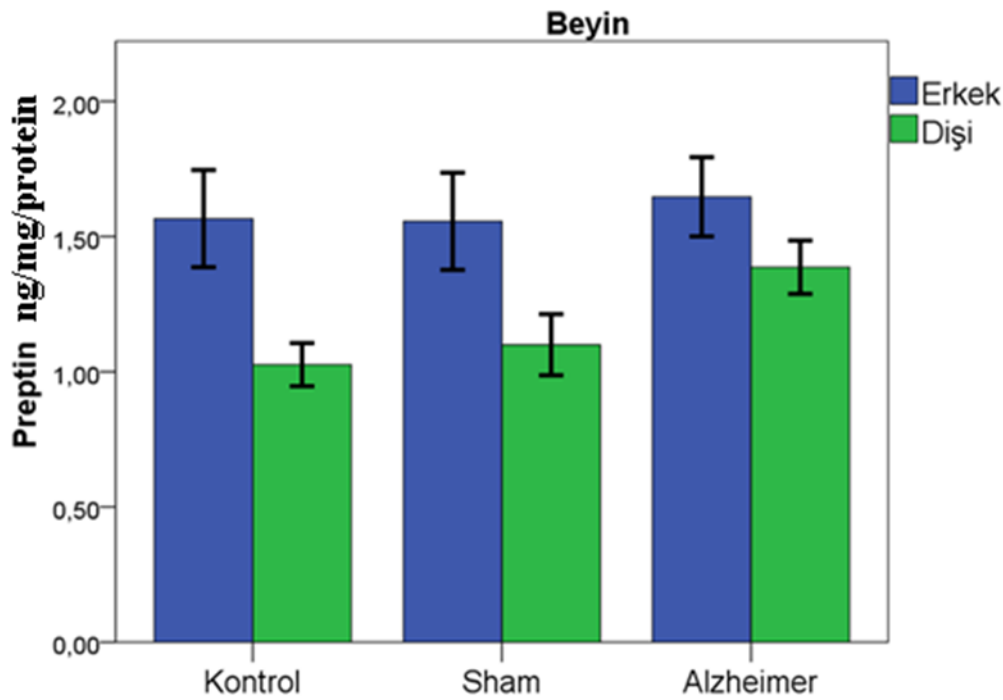
Beyin dokusunda preptin değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,021$)). Preptin değerleri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha düşüktü. Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,057$)). Alzheimer grubunda erkek

sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,172$)) (Tablo 18).

Tablo 18. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda preptin seviyesi

Beyin			Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Preptin ng/mg protein	Erkek		1,57±0,44	1,56±0,44	1,65±0,36	$p>0,05$ (0,918)
	Dişi		1,03±0,20 ^c	1,10±0,28 ^c	1,39±0,24 ^{a,b}	$p<0,05$ (0,047*)
	p			$p<0,05$ (0,021*)	$p>0,05$ (0,057)	$p>0,05$ (0,172)

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 38. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda preptin miktarı.

Pankreas dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda TNF- α seviyesi ortalaması 0,46±0,15 ng/mg protein, sham grubunda 0,40±0,23 ng/mg protein, Alzheimer grubunda 0,68±0,07 ng/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda TNF- α değerleri açısından kontrol

ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,046$)). TNF- α değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 19).

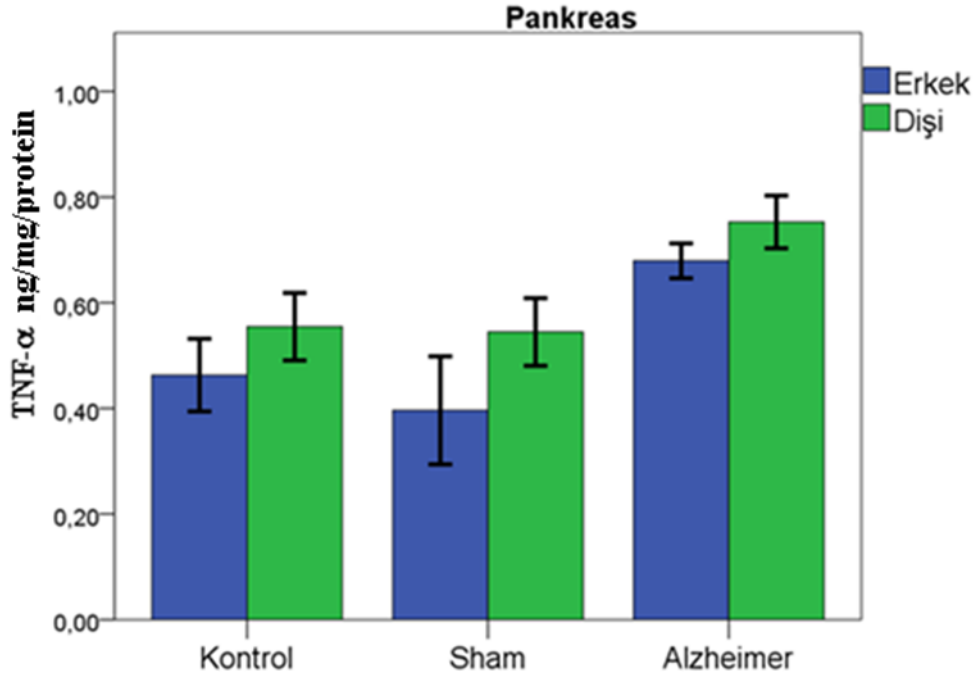
Pankreas dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda TNF- α seviyesi ortalaması $0,55 \pm 0,14$ ng/mg protein, sham grubunda $0,54 \pm 0,14$ ng/mg protein, Alzheimer grubunda $0,75 \pm 0,11$ ng/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda TNF- α değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,051$)) (Tablo 19).

Pankreas dokusunda TNF- α değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,358$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,254$)). Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,254$)) (Tablo 19).

Tablo 19. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda TNF- α seviyesi

			Kontrol	Sham	Alzheimer	
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	P
Pankreas	TNF- α ng/mg protein	Erkek	$0,46 \pm 0,15^c$	$0,40 \pm 0,23^c$	$0,68 \pm 0,07^{a,b}$	$p < 0,05$ ($0,046^*$)
		Dişi	$0,55 \pm 0,14$	$0,54 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,11$	$p > 0,05$ ($0,051$)
		P	$p > 0,05$ ($0,358$)	$p > 0,05$ ($0,254$)	$p > 0,05$ ($0,254$)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 39. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda TNF- α miktarı.

Pankreas dokusunda erkek sıçanlar için kontrol grubunda preptin seviyesi ortalaması $1,20 \pm 0,4$ ng/mg protein, sham grubunda $1,47 \pm 0,65$ ng/mg protein, Alzheimer grubunda $2,53 \pm 0,95$ ng/mg protein olarak bulundu. Erkek sıçanlarda preptin değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,028$)). Preptin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 20).

Pankreas dokusunda dişi sıçanlar için kontrol grubunda preptin seviyesi ortalaması $1,06 \pm 0,49$ ng/mg protein, sham grubunda $1,32 \pm 0,61$ ng/mg protein, Alzheimer grubunda $2,24 \pm 0,34$ ng/mg protein olarak bulundu. Dişi sıçanlarda preptin değerleri açısından kontrol ve sham ile Alzheimer grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; ($p = 0,006$)). Preptin değerleri Alzheimer grubunda, sham grubundan ve kontrol grubundan önemli düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 20).

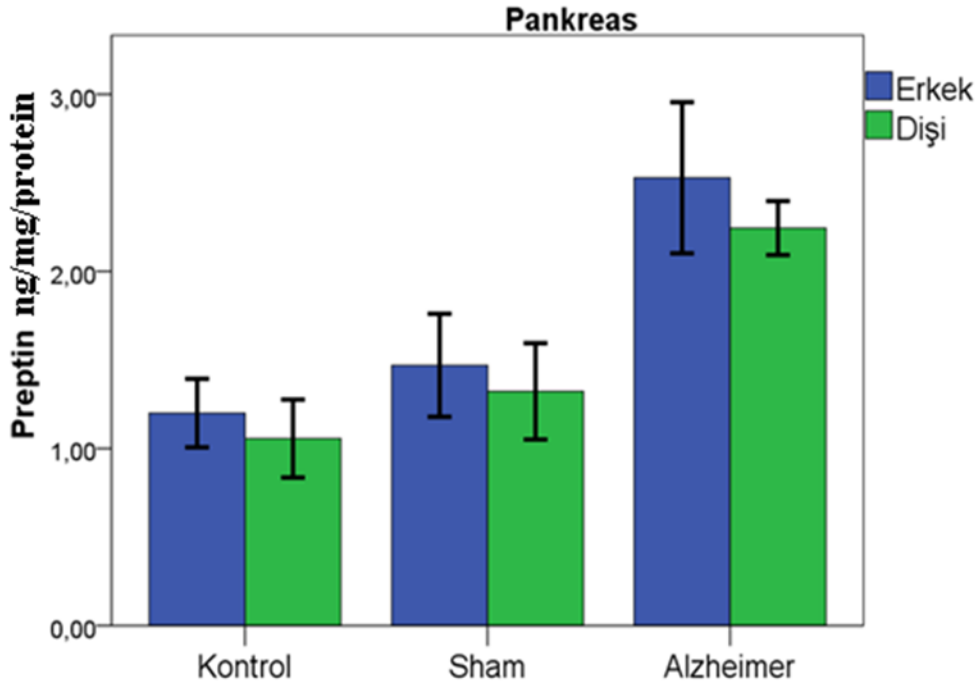
Pankreas dokusunda preptin değerleri, erkek ve dişi sıçan grupları arasında da karşılaştırıldı. Kontrol grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,638$)). Sham grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$; ($p = 0,721$)).

Alzheimer grubunda erkek sıçanlar ile dişi sıçanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; ($p=0,548$)) (Tablo 20).

Tablo 20. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda preptin seviyesi

Pankreas	Preptin ng/mg protein		Kontrol	Sham	Alzheimer	P
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
		Erkek	1,20±0,4 ^c	1,47±0,65	2,53±0,95 ^a	p<0.05 (0,028*)
		Dişi	1,06±0,49 ^c	1,32±0,61 ^c	2,24±0,34 ^{b,a}	p<0.05 (0,006*)
		P	p>0,05 (0,638)	p>0,05 (0,721)	p>0,05 (0,548)	

* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma



Şekil 40. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda preptin miktarı.

Tablo 21’de serumda, beyinde ve pankreasta SOD, GSH-Px, MDA, PC seviyelerine ilişkin değerler toplu bir şekilde belirtildi. Tablo 22’de ise serumda, beyinde ve pankreasta preptin ile TNF- α seviyelerine ilişkin değerler toplu bir şekilde belirtildi.

Tablo 21. Deney gruplarında serumda, beyinde ve pankreasta SOD, GSH-Px, MDA, PC seviyeleri.

			Kontrol	Sham	Alzheimer	
			Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	P
Serum	SOD	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*)	
	GSH-Px	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)	
	MDA	Erkek	4,65±0,47 ^c	4,64±0,47 ^c	6,36±0,71 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	4,71±0,49 ^c	4,70±0,49 ^c	6,25±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±14,52 ^c	267,63±14,52 ^c	398,87±22,65 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	282,04±29,07 ^c	282,03±29,07 ^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)	
Beyin	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-Px	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)	
Pankreas	SOD	Erkek	0,63±0,19	0,62±0,19	0,57±0,14	p>0,05 (0,759)
		Dişi	0,76±0,09 ^c	0,75±0,09 ^c	0,49±0,19 ^{a,b}	p<0,05 (0,019*)
		P	p>0,05 (0,243)	p>0,05 (0,243)	p>0,05 (0,423)	
	GSH-Px	Erkek	0,02±0,00	0,02±0,00 ^c	0,0269±0,00 ^b	p<0,05 (0,024*)
		Dişi	0,02±0,00 ^c	0,02±0,00 ^c	0,03±0,00 ^{a,b}	p<0,05 (0,006*)
		P	p>0,05 (0,494)	p>0,05 (0,494)	p<0,05 (0,032*)	
	MDA	Erkek	6,28±1,35	6,27±1,35	7,37±1,09	p>0,05 (0,195)
		Dişi	6,49±1,75	6,48±1,75	6,65±1,41	p>0,05 (0,979)
		P	p>0,05 (0,826)	p>0,05 (0,826)	p>0,05 (0,309)	
	PC	Erkek	0,24±0,01 ^c	0,23±0,01 ^c	0,32±0,03 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	0,23±0,04	0,22±0,04	0,27±0,03	p>0,05 (0,061)
		P	p>0,05 (0,568)	p>0,05 (0,568)	p<0,05 (0,008*)	

*Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^aKontrol grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı;

^bSham grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^cAlzheimer grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı;

SD: Standart sapma.

Tablo 22. Deney gruplarında serumda, beyinde ve pankreasta preptin ile TNF- α seviyeleri

			Kontrol	Sham	Alzheimer	
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	P
Serum	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)	
	Preptin	Erkek	99,22 \pm 31,11 ^c	110,88 \pm 40,01 ^c	196,92 \pm 42,98 ^{a,b}	p<0,001*
		Dişi	120,40 \pm 17,43	120,39 \pm 17,43	128,11 \pm 24,90	p>0,05 (0,752)
		P	p>0,05 (0,176)	p>0,05 (0,605)	p<0,05 (0,007*)	
Beyin	TNF-α	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)	
	Preptin	Erkek	1,57 \pm 0,44	1,56 \pm 0,44	1,65 \pm 0,36	p>0,05 (0,918)
		Dişi	1,03 \pm 0,20 ^c	1,10 \pm 0,28 ^c	1,39 \pm 0,24 ^{a,b}	p<0,05 (0,047*)
		P	p<0,05 (0,021*)	p>0,05 (0,057)	p>0,05 (0,172)	
Pankreas	TNF-α	Erkek	0,46 \pm 0,15 ^c	0,40 \pm 0,23 ^c	0,68 \pm 0,07 ^{a,b}	p<0,05 (0,046*)
		Dişi	0,55 \pm 0,14	0,54 \pm 0,14	0,75 \pm 0,11	p>0,05 (0,051)
		P	p>0,05 (0,358)	p>0,05 (0,254)	p>0,05 (0,254)	
	Preptin	Erkek	1,20 \pm 0,4 ^c	1,47 \pm 0,65	2,53 \pm 0,95 ^a	p<0,05 (0,028*)
		Dişi	1,06 \pm 0,49 ^c	1,32 \pm 0,61 ^c	2,24 \pm 0,34 ^{b,a}	p<0,05 (0,006*)
		P	p>0,05 (0,638)	p>0,05 (0,721)	p>0,05 (0,548)	

*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.

5. TARTIŞMA

AH bilinen en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. AH'nin etiyolojik faktörleriyle ilgili, birçok teori geliştirilmiştir. Diyabet ile hiperglisemi, mitokondriyal disfonksiyon, kronik alüminyuma maruz kalma, bozulmuş bir kan beyin bariyeri, oksidatif stres ve bağışıklık sisteminin bozulması bunlardan bazılarıdır (80). AH'de beyinde gerçekleşen insülin eksikliği ve direncinden dolayı AH'nin nöroendokrin bir hastalık olabileceği düşünülmekte ve tip 3 DM olarak adlandırılmaktadır (2). Preptin hormonunun, glikoz seviyesinin yükselmesine cevap olarak insülin ile birlikte salgılandığı ve insülin sekresyonunu artırarak fizyolojik bir uyarıcı olarak görev yaptığı rapor edilmektedir (61, 62).

Bu çalışma, deneysel olarak oluşturulmuş AH modelinde, hastalığın preptin molekülü ile bir ilişkisinin olup olmadığı ve cinsiyet faktörünün bu ilişkide herhangi bir rolünün olup olmadığının araştırılması amacıyla planlanmıştır.

5.1. AH Modelinde A β Plaklarının Oluşması ve Beyinde Görülen Değişikliklerin Değerlendirilmesi

AH'nin fizyopatolojisinde; amiloid plaklar, beyin morfolojisinde anormal değişimler, nöronal hücrelerde kayıplar gözlenmektedir (27). Alghamdi ve ark. (2018)'ı sıçanlarda AlCl₃ (40 mg/kg/ip) uygulamasıyla beyin hücrelerinde anormal oluşumları bildirerek AH modelini başarılı bir şekilde oluşturmuşlardır (72). Yapılan başka bir çalışmada, AlCl₃ ile oluşturulan AH modelinde; histopatolojik olarak beyin dokusunda hiperkromatik çekirdek ile nöronal büzülme ve nöronlar çevresinde vakuol boşluklar gözlemlenmiştir (81). AlCl₃ ile Alzheimer modeli oluşturulmuş başka çalışmalarda da A β plakları tespit edilmiştir (82, 83).

Çalışmamızda sıçanlarda kronik AlCl₃ maruziyetiyle AH modeli başarılı bir şekilde oluşturularak 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 gözlenmiştir. Bulgularımız ve özellikle A β (1-42)'nin immunohistokimyasal olarak pozitif boyanması literatürdeki diğer AlCl₃ ile oluşturulmuş AH modelleri ile paralellik göstermektedir.

5.2. Serum ve Beyinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi

Aerobik hücreler, mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında yan ürün olarak süperoksit anyon ($O_2^{\bullet-}$) ve H_2O_2 gibi ROS üretmektedir. Normal koşullar altında, aerobik metabolizma sırasında ROS üretiminin zararlı etkileri antioksidan sistem tarafından nötralize edilmektedir ve bu şekilde beyin oksijen tüketimini ve redoks üretim kapasitesini etkili bir şekilde düzenlemektedir. ROS üretimi, antioksidan savunma sisteminin temizleme kapasitesini aştığında; oksidatif hasara, hücrel dejenerasyona ve hatta fonksiyonel düşüşe neden olan kapsamlı protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu meydana gelmektedir. Sonuç olarak beyin, zengin lipit içeriği, yüksek enerji talebi ve zayıf antioksidan kapasitesi ile aşırı oksidatif maruziyetin kolay bir hedefi haline gelmektedir (84).

MDA, serbest radikal aracılı hücre hasarının bir göstergesi olarak lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biridir ve lipitlerin bozunmasını göstermektedir. Protein karbonilleri, modifiye edilmiş proteinlerin işlevini, metabolik stabilitesini etkilemektedir ve önemli oksidatif strese yol açan bozuklukların patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (84,85). Yin ve ark. (2020)'nın hem erkek hem de dişi sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturdukları AH modelinde; beynin hipokampus bölgesinde Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre MDA seviyesinin arttığını bildirmişlerdir (81). Yine benzer bir çalışmada Yang ve ark. 'nın (2018) hem dişi hem de erkek sıçanları kullanarak yaptıkları çalışmada, beyin dokusunda AH grubunda kontrollere kıyasla MDA seviyesinde artma olduğunu gözlemlemişlerdir (86). Yapılan diğer bir çalışmada; Puertas ve ark. 'nın (2012) erken dönem AH'li insan deneklerini kullanarak yaptıkları çalışmada; plazmadaki PC miktarında kontrollere kıyasla AH'de belirgin düzeyde artış olduğunu bildirmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda bu çalışmaların bulgularına uyumlu olarak erkek ve dişi sıçanların serumunda ve beyinde, AH grubunda kontrol ve sham gruplarına kıyasla PC ile MDA seviyesinde artış gözlemlendi.

SOD ve GSH-Px, önemli antioksidan enzimlerdir ve lipit peroksidasyon zinciri reaksiyonunu engelleyerek ve zararlı peroksit metabolitlerini ortadan kaldırarak oksijen kaynaklı serbest radikallerin neden olduğu hasarlardan hücreyi korumaktadır (84, 85). Bunlarla ilgili yapılan çalışmada; $AlCl_3$ ile oluşturulan AH modelinde beynin hipokampus bölgesinde SOD değerlerinin Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre azaldığını rapor etmişlerdir (81). Yine benzer bir çalışmada hem dişi hem de erkek sıçanların beyin dokusunda

AH grubunda kontrollere kıyasla SOD ve GSH-Px seviyesinde azalma tespit edilmiştir (86). Erkek ve kadınları içeren insan denekleri kullanılan bir çalışmada; serum SOD seviyesinde AH grubunda kontrole kıyasla anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (88). Erkek ve kadınların ölüm sonrası beyinlerinin farklı bölgelerini inceleyerek yapılan bir çalışmada; AH grubunda kontrollere kıyasla SOD ve GSH-Px seviyesinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir (89).

Bizim çalışmamızda erkek ve dişi sıçanların serumunda ve beyinde, AH grubunda kontrol ve sham gruplarına kıyasla SOD seviyesinde azalma saptanmıştır. GSH-Px'in serum seviyelerinde ise AH grubunda diğer gruplara kıyasla belirgin bir azalma, beyin GSH-Px seviyelerinde ise AH grubunda diğer gruplara göre artış gözlemlendi.

Elde ettiğimiz bu bulgular sonucunda $AlCl_3$ uyguladığımız sıçanlarda azalmış antioksidan savunma sistemi enzimleriyle ilişkili artmış lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonu görülmektedir. Alüminyumun, Fenton reaksiyonunu (Fe^{+2} 'nin, H_2O_2 ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturması) uyararak ve beyinde demirle uyarılan oksidatif hasar ile lipit peroksidasyonunu artırarak bu etkiye neden olabileceği bildirilmiştir (90). Serum GSH-Px ve SOD'un tükenmesinin, oksidatif strese karşı koymak için artan tüketimden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yükselen beyin GSH-Px seviyeleri ise oksidatif stresin arttığını düşündürmektedir.

5.3. Cinsiyetin AH ve Oksidatif Strese Olan Etkisinin Değerlendirilmesi

AH'nin cinsiyete özgü bir şekilde yer aldığını ve özellikle kadınlarda bu riskin daha yüksek olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır. AH'li insan ve hayvan modellerindeki cinsiyet farklılıklarının APOE genotipi ile düzenlenebileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, sporadik AH gelişimi için en önemli genetik risk faktörü olan APO-ε4 alelinin ekspresyonunun, öncelikle dişi farelerde bilişsel bozulmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, APO-ε4 varlığında Aβ nedeniyle oksidatif strese karşı daha yüksek hassasiyetin özellikle dişilerde daha belirgin olduğu saptanmıştır (89).

Bunlara ek olarak cinsiyet farklılığıyla ilgili yapılan çalışmalarda, Borrás ve ark. Wistar sıçanlarının hayatta kalma eğrisini incelediklerinde dişilerin erkeklerden çok daha uzun yaşadığını tespit etmişlerdir. Dişi sıçanların ortalama ömrünün erkeklere göre %15 daha fazla olduğu görülmüştür. Dişilerin mitokondrilerinde oksidan üretim oranının erkeklerden önemli ölçüde daha düşük olduğu, buna ek olarak fare ve sıçanların karaciğer ve beyin dokularındaki mitokondrilerinde yaptıkları çalışmada dişilerin erkeklerin yarısı kadar H_2O_2

ürettiklerini bulmuşlardır. Bunun yanında dişilerde östradiyolün antioksidan olarak görev yaptığı ve hastalıklarda önleyici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Östradiyolün, AH önlenmesinde muhtemel önemi önerilmiştir ancak yaygın olarak kabul edilmemektedir (91).

Bu görüşler üzerine yapılan bir çalışmada; AH grubunda kadınların erkeklerden daha yüksek SOD ve GSH-Px seviyesine sahip olduğunu, kontrol grubunda SOD ve GSH-Px seviyesinde erkek ve kadınlar arasında bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (89). Bir diğer yapılan çalışmada ise; kontrol ve AH grubundaki erkekler ve kadınlar arasında yapılan karşılaştırmalarda plazma SOD, PC ve GSH-Px seviyelerinde anlamlı bir fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda; serumda, kontrol, sham ve Alzheimer grubunda dişilerde erkeklere göre SOD seviyesi anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Sağlıklı kontrollerde dişilerde SOD seviyesinin daha düşük olması, dişilerde antioksidan savunma sisteminin daha yetersiz olduğunu, erkeklerin ise daha iyi koruyucu antioksidan savunma sistemine sahip olduğunu göstermektedir. Beyin dokusunda ise; kontrol, sham ve Alzheimer grubunda erkeklerde dişilere kıyasla MDA seviyesi belirgin düzeyde yüksek bulundu. MDA'nın erkeklerde daha yüksek olması serbest radikal aracılı hücre hasarının neden olduğu lipid peroksidasyonunun dişilere göre daha ileri olduğunu göstermektedir.

5.4. Pankreas Dokusunda Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi

AH'nin beyin dokusunda antioksidan enzimler ve oksidatif stres parametrelerine olan etkisini araştırmanın yanı sıra, periferde preptin'in de bulunduğu ve salgılandığı yer olan pankreas dokusundaki antioksidan ile oksidatif stres parametrelerine olan etkilerini de araştırdık. Bunun nedeni AH'yi diyabetle ilişkilendiren bazı makalelerin bulunması ve bununla bağlantılı olarak şimdiye kadar antioksidan ve oksidatif stres parametrelerinin pankreas dokusunda araştırılmasıyla ilgili herhangi bir literatüre rastlanmamasıydı.

AH dışında pankreasta yapılan diğer araştırmalardan elde edilen bulgularda; beta hücrelerinin, antioksidatif enzim seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (devamlı üretilen süperoksit anyonları ile mücadele etmek için sürekli kullanılmasından dolayı). Aynı şekilde karaciğerde bulunan enzimlere kıyasla; SOD, GSH-Px gibi antioksidan enzimler de daha düşük düzeyde bulunmaktadır. Bu, β hücrelerini ROS ile ilgili hasarlara karşı oldukça hassas hale getirmektedir ve oksidatif stres ile sitotoksikite stresine karşı belirgin şekilde duyarlılaştırmaktadır. β hücrelerinde, ROS oluşumuna yol açan çeşitli durumlar önerilmiştir.

Bunlar arasında hiperglisemi, hiperlipidemi, hipoksi ve endoplazmik retikulum stresi bulunmaktadır (92).

Diyabet hastalığının indüklemesiyle meydana gelen majör depresif hastalıklarda oksidatif stresi araştıran Réus ve ark. 'ı (2016); bizim bulgularımıza benzer şekilde, erkek sıçanların pankreasındaki PC seviyelerinin diyabet grubunda diyabet olmayanlara göre belirgin bir şekilde yükseldiğini, SOD seviyelerinin ise, diyabetiklerde diyabet olmayanlara göre önemli bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir (93). Benzer şekilde, T2DM ve AH arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmak için Bathina ve ark. 'nın (2017) yapmış olduğu STZ ile oluşturulan T2DM modeli çalışmasında; diyabetli sıçanların pankreas dokusundaki SOD ve GSH-Px seviyelerinde kontrollere kıyasla önemli düzeyde yükselme olduğu, T2DM'lilerin hipokampusunda ise, nöronal apoptozda artma olduğu bildirilmiştir (94).

Çalışmamızın bulgularına göre; dişi sıçanların pankreas SOD seviyelerinde AH grubunda; diğer gruplara kıyasla belirgin bir şekilde azalma, tüm sıçanların GSH-Px seviyesinde ise artış olduğunu tespit ettik. Alzheimer erkek sıçan grubundaki PC seviyesinde, diğer gruplara kıyasla belirgin bir artış oldu. Ayrıca Alzheimer erkek ve dişi grupları arasında PC seviyesinde önemli bir farklılık saptayarak dişilerde bu seviyenin erkeklere göre daha düşük olduğunu gördük. Bu bulgu erkeklerde protein bozulmasının daha ileri olduğunu göstermektedir. İlaveten AH grubundaki sıçanların pankreas dokusundaki GSH-Px değerlerinin dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha yüksek bulunması, dişilerde daha yüksek bir oksidatif stres varlığını düşündürmektedir.

5.5. Serum, Beyin ve Pankreasta TNF- α Seviyesinin Değerlendirilmesi

Önemli bir sitokin olan TNF- α ; bağışıklığın gözetimi, mikrobiyal enfeksiyonlarla savaşmak için bağışıklık reaksiyonları, hücre ölümünü indükleme, örneğin kanser hücrelerini ortadan kaldırmak veya alerjiler gibi patolojik durumlarda dâhil olmak üzere vücutta birçok fizyolojik fonksiyonu düzenlemektedir (95). Ayrıca TNF- α , insülin direnci ve T2DM patogenezinin gelişiminde kritik rol oynayan en önemli proinflamatuvar araçtır. TNF- α makrofajlar, adipositler ve astrositler tarafından üretilir ve ROS üretimi ile çeşitli transkripsiyonel aracılı yolların aktivasyonu yoluyla dokuya özgü inflamasyonu indüklemektedir. Yüksek TNF- α seviyesi, T2DM'nin gelişmesine yol açan serin fosforilasyon yoluyla insülin sinyalini bozarak adipositlerde ve periferik dokularda insülin direncini uyarmaktadır (96).

AH ile obezite, T2DM ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklar arasında çeşitli patofizyolojik bağlar olduğu bildirilmiştir; bu önemli bağlardan birinin de inflamatuvar cevabın oluşması olduğu gösterilmiştir (41). AH'de kan beyin bariyerinde değişiklikler görülerek periferde oluşan inflamatuvar hücrelerin MSS'ye geçişine izin verilmekte ve doku hasarıyla birlikte nöroinflamasyon durumu daha da artmaktadır. Demans ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda TNF- α miktarı belirgin şekilde yükselmektedir, fakat bu durum bu hastalıklara özgü değildir. AH'de görülen oksidatif stres ve A β birikimine bağlı olarak aktive olan mikrogliya hücrelerinden TNF- α sentezlendiği bildirilmiştir (97).

Abulfadl ve ark. (2018)'nin erkek sıçanlarda AlCl₃ – D-galaktoz ile indükledikleri AH modelinde; beyin dokusunda kontrollere kıyasla Alzheimer grubunda TNF- α seviyesinde anlamlı bir artış olduğunu rapor etmişlerdir (98). Diğer bazı araştırmacılar, farklı etken maddelerle (STZ ve A β (1-42)) erkek ve dişi sıçanlarda yapılan diğer AH modellerinde; kontrol ile Alzheimer grubunu karşılaştırmışlar ve beyin hipokampus bölgesindeki TNF- α seviyesinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir (99,100).

Yaptığımız çalışmada ise; AH'li erkek ile dişilerin beyin ve serum TNF- α seviyelerinde diğer gruplara kıyasla önemli bir artış görüldü. İlaven; AH'li erkeklerin pankreas TNF- α seviyesinde de diğer gruplara göre anlamlı bir artış tespit ettik. Dişi ve erkeklerin, TNF- α seviyesi açısından, tüm deney grupları kendi arasında karşılaştırıldı ve bir farklılık saptanmadı. Bu bulgular; perifer ve beyinde oksidatif stresin yol açtığı inflamasyonu belirgin şekilde göstermektedir.

Bu çalışmalara karşıt olarak; AH riski ile serum TNF- α düzeyleri arasındaki nedensel ilişkiyi araştırmak için yapılan çalışmada, sonuçların serum TNF- α düzeyleri ile AH riski arasındaki nedensel ilişkiyi desteklemediği gösterilmiştir (101). İnsan deneklerini içeren bir diğer yapılan karşıt çalışmada ise; AH ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlemediklerini bildirmişlerdir (102).

Az sayıda yapılan bu çalışmalara karşıt olarak; AH hastalığında TNF- α seviyelerini yüksek olarak bildiren çalışmalar çoğunluğu oluşturmaktadır. Çalışmamızın verileride literatürle bu konuda uyumluluk göstermektedir.

5.6. Serum, Beyin ve Pankreasta Preptin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Preptin'in; diyabet hastalarında, obez ve aşırı kilolu kişilerde seviyelerinin arttığı, plazma insülin düzeyleri, bel çevresi genişliği, insülin direnci testi ve trigliserit ile total kolesterol parametreleriyle pozitif ilişki gösterdiği de bildirilmiştir (5, 64). Ayrıca etiolojisinde diyabet, obezite, insülin fazlalığı gibi durumların olduğu PKOS hastalığında da preptin seviyelerinin arttığı ifade edilmiştir (7). İlave olarak, hipertansiyonlu ve aterosklerotik plakları olan hastalarda preptin düzeylerinin düştüğü ve bu nedenle preptin'in; hipertansiyon ve vasküler komplikasyonlarında rol oynayabileceği rapor edilmiştir (69).

AH'nin nöroendokrin bir hastalık olabileceği düşünülerek tip 3 diabetes mellitus olarak adlandırılmaktadır (2). Ayrıca, kanda daha yüksek ve BOS'ta daha düşük elde edilen insülin seviyesinin hastalığın ilerlemesinde daha belirgin bir gösterge olduğu bildirilmiştir (103).

Preptin ile ilgili literatürde çok az çalışma bulunmaktadır ve literatürde nörodejeneratif hastalıkların en önemlilerinden biri olan AH'de; serum, beyin ve pankreas preptin seviyelerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmanın bulgularına göre; AH'li erkeklerin serum preptin seviyesi diğer gruplara göre ve AH'li dişilerin ise, beyin preptin seviyesi diğer gruplara kıyasla belirgin olarak yüksek bulundu. AH'li erkek ve dişilerin pankreas preptin seviyelerinde de diğer gruplara kıyasla anlamlı bir artış tespit edildi.

Çalışma bulgularımızın sonucuna göre; oksidatif stres, inflamasyon ve A β plaklarının birikiminden dolayı insülinin, reseptörüyle etkili biçimde bağlanamadığını ve insülin direncinin oluşmasıyla paralel olarak preptin seviyelerinin arttığını düşünmekteyiz.

Her ne kadar çalışmamızda insülin ve glikoz seviyelerine bakamamış olsakta, preptin'in pankreastan insülin ile birlikte salgılandığı ve insülin salgısını arttırdığı bildirildiğinden dolayı biz de preptin seviyelerinin artmasına bağlı olarak insülin seviyelerinin de arttığını düşünmekteyiz.

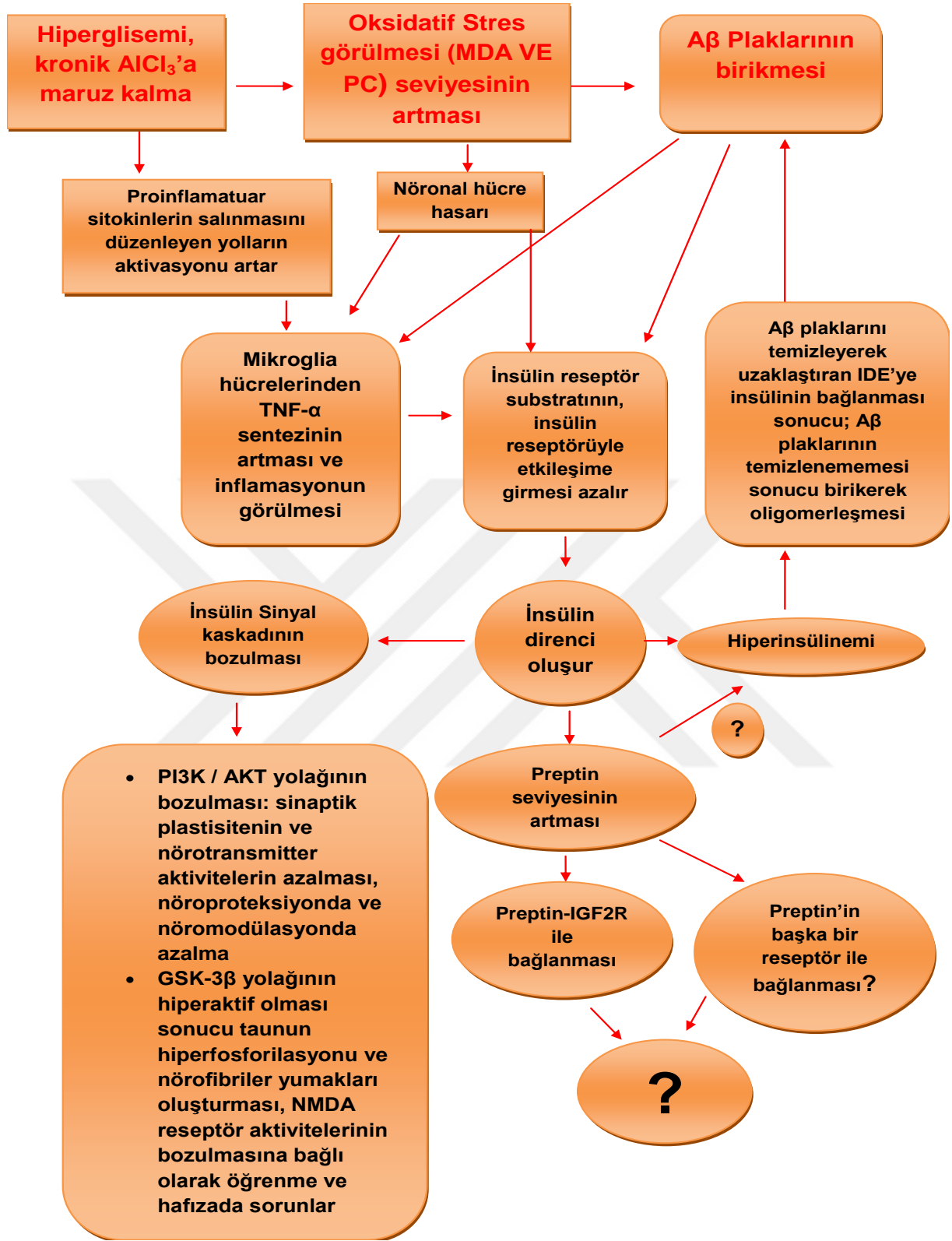
Daha önce yapılan çalışmalarda; sağlıklı dişilerin sağlıklı erkeklere göre daha yüksek serum preptin seviyesine sahip olduğu rapor edilmektedir (5, 64). Bizim çalışmamızda ise; kontrol ve sham grupları kendi arasında karşılaştırıldığında erkek ve dişi arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

İnsülin salgısı, viseral (iç organ) yağlar ile daha iyi ilişkilidir, öyle ki insülin seviyeleri viseral yağları, toplam vücut yağından daha iyi yansıtmaktadır. Vücut yağının dağılımı açısından büyük bir cinsiyet farkı vardır. Genellikle, dişilerde subkutan (deri altı) yağ fazla iken erkekler daha çok viseral yağ taşırlar. Erkeklerde viseral yağ daha fazla olduğundan dolayı erkekler daha fazla insülin salgılamaktadırlar ve insülin erkeklerde toplam vücut yağının daha iyi bir göstergesidir. Erkek beyinlerinin, insülinin katabolik etkilerine daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (104).

Yapılan bir çalışmada ise; sağlıklı erkeklerin kadınlara kıyasla hücre başına daha fazla toplam insülin reseptörü sayısına ve yüksek afiniteli insülin reseptörüne sahip olduğu rapor edilmektedir (105). Yaptığımız çalışmada, AH grubunda erkeklerin dişilere göre daha yüksek serum preptin seviyesine sahip olduğu tespit edildi. Bu bulgulara ek olarak beyin preptin seviyesi ise; kontrol grubunda erkeklerde dişilere göre daha yüksekti. Bu durum bize erkeklerde daha yüksek periferik ve beyin insülin seviyelerinin ve insülin direncinin olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı erkeklerde beyin preptin bazal seviyesinin yüksek olması bize bu hormonun beyinde sentezlenebileceğini ve testosteron hormonuna bağlı olarak bir mekanizmasının var olabileceğini düşündürmektedir.

Preptinin kan beyin bariyerini geçip geçmediği henüz bilinmemektedir. Fakat beyinde geniş alanda IGF-2 ve reseptörü bulunduğu bildirilmiştir (106). Preptin; insüline olan etkisini periferde IGF2R üzerinden gerçekleştirdiğinden; beyinde de bu reseptör veya başka bir reseptör üzerinden etkisini gösterebileceğini ve beyinde preptine özgü bir mekanizmanın var olabileceğini düşünmekteyiz.



Şekil 41. Alzheimer hastalığı fizyopatolojisinin beyindeki insülin ve muhtemel preptin mekanizması. IDE: İnsülin degrade edici enzim, PI3K/AKT: Fosfatidilinozitol 3-kinazlar/protein kinaz B, GSK-3 β : Glikojen sentaz kinaz 3-beta, NMDA: N-metil-D-aspartik asit.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelen AH'nin etiolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlardan dikkat çekici olanları; diyabet hastalığı, hiperglisemi, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon, oksidatif stres, alüminyum toksisitesi ve genetik faktörlerdir.

En önemli dikkat çekici bulgulardan biri ise AH'lerin beyinde oluşan insülin direncidir. İnsülinin, nöronal sağ kalımı artırdığı, sinaptik plastisite için gerekli olduğu, öğrenmeyi ve hafızayı kolaylaştırdığı bilinmektedir. Preptin hormonu, insülin ile birlikte pankreasın- β hücrelerinden salgılanmaktadır ve glikoz aracılı insülin sekresyonunu artırmaktadır.

Çalışmamızda; AH grubunda, GSH-Px ve SOD gibi önemli antioksidan enzim seviyelerinin azalması ve MDA, PC ve TNF- α seviyelerinin yükselmesi, beyin ve periferde ciddi bir oksidatif stresin ve nöronal hasar ile birlikte inflamasyonun göstergesidir. Çalışmamızın en önemli bulgularından biri olarak AH grubunda preptin seviyelerinde belirgin bir artış görülmesi; bize, perifer ve beyinde insülin direnci varlığını ve insülin seviyelerinin buna paralel olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Bu bulgular preptin'in AH'nin etiolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

Her ne kadar daha çok deneysel çalışmalarla ve daha büyük bir toplulukta sonuçlarımızın doğrulanması gerekli olsa da preptin seviyesinin ve oksidatif stresin Alzheimer hastalığında cinsiyete özgü bir şekilde yer alıp almadığını araştıran özgün bir çalışmayı oluşturmaktadır ve hastalığıdaki cinsiyet farklılıklarını daha fazla araştırmaya teşvik etmektedir.

Çalışmamız Alzheimer hastalığında beyin, serum ve pankreasta preptin seviyelerini araştıran literatürdeki ilk ve özgün çalışmayı oluşturmaktadır. Bu nedenle bu verilerin literatüre büyük bir katkı oluşturacağını ve daha ileri çalışmalar için önemli bir basamak olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2019; 15:321-387.
2. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2017; 1863:1078-1089.
3. Chiu SL, Chen CM, Cline HT. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron* 2008; 58:708-719.
4. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2016; 10: S144-S149.
5. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Annals of medicine* 2009; 41:52-56.
6. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan DG, Botan E, Kafkasli A. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatology* 2011; 31:350-355.
7. Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertility and sterility* 2011; 95:314-316.
8. Sochocka M, Zwolinska K, Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology* 2017; 15:996-1009.
9. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's research & therapy* 2017; 9:71.
10. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience* 2003; 5:101.
11. Jalili-Baleh L, Babaei E, Abdpour S, Bukhari SNA, Foroumadi A, Ramazani A, Sharifzadeh M, Abdollahi M, Khoobi M. A review on flavonoid-based scaffolds as multi-target-directed ligands (MTDLs) for Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry* 2018; 152: 570-589.

12. Crimins JL, Pooler A, Polydoro M, Luebke JI, Spires-Jones TL. The intersection of amyloid beta and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease. *Ageing research reviews* 2013; 12:757-763.
13. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11:332-384.
14. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim* 2009; 22:36-45.
15. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: genetics and epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 57:317-33
16. Ünal M. Alzheimer'a Dair Her Şey. s. 22-31 Cilt 1, 1. Baskı İstanbul Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2018.
17. Özpak L, Pazarbaşı A, Keser N. Alzheimer hastalığının genetiği ve epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2017; 26:34-49.
18. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy* 2011; 3(1):1.
19. Oltra-Cucarella J, Sánchez-SanSegundo M, Ferrer-Cascales R. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cognition or genetics? Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype, and brain metabolism. *Neurobiology of aging* 2018; 71: 234-240.
20. Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen PJ. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2009; 65:650-657.
21. Atri A. The alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Medical Clinics* 2019; 103:263-293.
22. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurologic clinics* 2007; 5:577-609.
23. Henriques AD, Benedet AL, Camargos EF, Rosa-Neto P, Nóbrega OT. Fluid and imaging biomarkers for Alzheimer's disease: Where we stand and where to head to. *Experimental gerontology* 2018; 107:169-177.
24. De Vos A, Struyfs H, Jacobs D, Fransen E, Klewansky T, De Roeck E, Robberecht C, Van Broeckhoven C, Duyckaerts C, Engelborghs S, Vanmechelen E. The

- cerebrospinal fluid neurogranin/BACE1 ratio is a potential correlate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 53:1523-1538.
25. Perry DC, Lehmann M, Yokoyama JS, Karydas A, Lee JJ, Coppola G, Grinberg LT ve ark. Progranulin mutations as risk factors for Alzheimer disease. *JAMA neurology* 2013; 70:774-778.
 26. de Arrieta CM, Morte B, Coloma A, Bernal J. The human RC3 gene homolog, NRG1 contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. *Endocrinology* 1999; 140:335-343.
 27. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2011; 1: a006189.
 28. Li K, Wei Q, Liu FF, Hu F, Xie AJ, Zhu LQ, Liu D. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: β , tau, and epigenetic alterations. *Molecular neurobiology* 2018; 55:3021-3032.
 29. Ittner LM, Götz J. Amyloid- β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2011; 12:67-72.
 30. Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, Holtzman DM. Elucidating the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Neuron* 2017; 94:237-248.
 31. Abulfadl YS, El-Maraghy NN, Ahmed AAE, Nofal S, Badary OA. Protective effects of thymoquinone on D-galactose and aluminum chloride induced neurotoxicity in rats: biochemical, histological and behavioral changes. *Neurological research* 2018; 40:324-333.
 32. Fisher A. Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5:433-442.
 33. H Ferreira-Vieira T, M Guimaraes I, R Silva F, M Ribeiro F. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Current neuropharmacology* 2016; 14:101-115.
 34. Özkay ÜD, Öztürk Y, Can Ö. Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 18:35-42.
 35. Grossberg GT. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *International psychogeriatrics* 2002; 14:27-49.
 36. Lee HJ, Seo HI, Cha HY, Yang YJ, Kwon SH, Yang SJ. Diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms and nutritional aspects. *Clinical nutrition research* 2018; 7:229-240.

37. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2017; 1863:1037-1045.
38. Ahmad W. Overlapped metabolic and therapeutic links between Alzheimer and diabetes. *Molecular neurobiology* 2013; 47:399-424.
39. Apostolatos A, Song S, Acosta S, Peart M, Watson JE, Bickford P, Cooper DR, Patel NA. Insulin promotes neuronal survival via the alternatively spliced protein kinase C δ II isoform. *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287:9299-9310.
40. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014; 2:246-255.
41. Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. *Frontiers in endocrinology* 2018; 9:496.
42. Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience* 2013; 250:140-150.
43. Akintola AA, van Heemst D. Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications. *Frontiers in endocrinology* 2015; 6:13.
44. Martins JP, Alves CJ, Neto E, Lamghari M. Communication from the periphery to the hypothalamus through the blood-brain barrier: an in vitro platform. *International journal of pharmaceutics* 2016; 499:119-130.
45. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014; 63:2232-2243.
46. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. *Current diabetes reviews* 2013; 9:102-116.
47. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's disease* 2005; 8:247-268.
48. Ferreira ST, Klein WL. The A β oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease. *Neurobiology of learning and memory* 2011; 96:529-543.
49. Chatterjee S, Mudher A. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: A critical assessment of the shared pathological traits. *Frontiers in neuroscience* 2018; 8:12-383

50. Bhat RV, Budd Haeberlein SL, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *Journal of neurochemistry* 2004; 89:1313-1317.
51. Alford S, Patel D, Perakakis N, Mantzoros CS. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obesity reviews* 2018; 19:269-280.
52. Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunologic research* 2013; 56:304-316.
53. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes & Impacts* 2013; 15:1807-1816.
54. Wang Z, Wei X, Yang J, Suo J, Chen J, Liu X, Zhao X. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuroscience letters* 2016; 610:200-206.
55. Kandimalla R, Vallamkondu J, Corgiat EB, Gill KD. Understanding Aspects of Aluminum Exposure in Alzheimer's Disease Development. *Brain pathology* 2016; 26:139-154.
56. Colomina MT, Peris-Sampedro F. Aluminum and Alzheimer's disease. In *Neurotoxicity of metals*. pp.183-197, Springer, Cham, 2017.
57. Bondy SC. Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. *Neurotoxicology* 2016; 52:222-229.
58. Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88:159-67.
59. Nie J. Exposure to aluminum in daily life and Alzheimer's disease. In *Neurotoxicity of Aluminum*. pp. 99-111, Springer, Singapore, 2018.
60. Bondy SC. Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration. *Toxicology* 2014; 315:1-7.
61. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. *Biochemical Journal* 2001; 360:431-439.
62. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, Cheng JT, Inui, A. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic-cells. *Journal of endocrinology* 2012; 215:43-49.

63. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM ve ark. Preptin, another peptide product of the pancreatic β -cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2007; 292: E117-E122.
64. El-Eshmawy M, Abdel Aal I. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2015; 40:218-222.
65. Aydin S, Celik O, Gurates B, Sahin İ, Ulas M, Yilmaz M ve ark. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 49:123-130.
66. Li N, Zheng YB, Han J, Liang W, Wang JY, Zhou JR ve ark. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC musculoskeletal disorders* 2013; 14:49.
67. Mierzwicka A, Kuliczowska-Plaksej J, Kolačkov K, Bolanowski M. Preptin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34:470-475.
68. Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin İ, Timurkan M, Citil C ve ark. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *International journal of endocrinology* 2013; 2013: 236085.
69. Cai H, Liu Q, Dong X, Cai Y, Yao J, Liu Y. Plasma preptin levels are decreased in patients with essential hypertension. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 73:274-278.
70. Han W, Zhang C, Wang H, Yang M, Guo Y, Li G ve ark. Alterations of irisin, adropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression. *Annals of translational medicine* 2019; 7(14):298.
71. Rahimi GRM, Bijeh N, Rashidlamir A. Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight-adiponectin in adults with metabolic syndrome. *Experimental Physiology* 2020; 105:449-459.
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. Shati AA, Elsaid FG, Hafez EE. Biochemical and molecular aspects of aluminium chloride-induced neurotoxicity in mice and the protective role of *Crocus sativus* L. extraction and honey syrup. *Neuroscience* 2011; 175:66-74.

74. Niehaus Jr WG, Samuelsson B. Formation of malonaldehyde from phospholipid arachidonate during microsomal lipid peroxidation. *European journal of biochemistry* 1968; 6:126-130.
75. Sun YI, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry* 1988; 34:497-500.
76. Durak I, Yurtarslanl 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.
77. 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.
78. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. [49] Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. In *Methods in enzymology*. Vol. 186, pp. 464-478, Academic Press, 1990.
79. Reznick AZ, Packer L. [38] Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. In *Methods in enzymology*. Vol. 233, pp. 357-363, Academic press, 1994.
80. Armstrong RA. What causes Alzheimer's disease? *Folia Neuropathologica* 2013; 51:169-188.
81. Yin S, Ran Q, Yang J, Zhao Y, Li C. Nootropic effect of neferine on aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in experimental models. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2020; 34: e22429.
82. Singh NA, Bhardwaj V, Ravi C, Ramesh N, Mandal AKA, Khan ZA. EGCG nanoparticles attenuate aluminum chloride induced neurobehavioral deficits, beta amyloid and tau pathology in a rat model of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience* 2018; 10:1-13.
83. Prema A, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, Essa MM, Akbar MD, Akbar M. Fenugreek seed powder nullified aluminium chloride induced memory loss, biochemical changes, A β burden and apoptosis via regulating Akt/GSK3 β signaling pathway. *PloS one* 2016; 11: e0165955.
84. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2017; 360:201-205.

85. Zheng J, Hu CL, Shanley KL, Bizzozero OA. Mechanism of Protein Carbonylation in Glutathione-Depleted Rat Brain Slices. *Neurochemical research* 2018; 43:609-618.
86. Yang B, Liu B, Liu Y, Han H, Kuang H. Cognitive enhancement of volatile oil from the stems of *Schisandra chinensis* Baill. In Alzheimer's disease rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2018; 96:550-555.
87. Puertas MC, Martinez-Martos JM, Cobo MP, Carrera MP, Mayas MD, Ramirez-Exposito MJ. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental gerontology* 2012; 47:625-630.
88. Ihara Y, Hayabara T, Sasaki K, Fujisawa Y, Kawada R, Yamamoto T, Nakashima Y, Yoshimune S, Kawai M, Kibata M, Kuroda S. Free radicals and superoxide dismutase in blood of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the neurological sciences* 1997; 153:76-81.
89. 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.
90. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, Liu G, McKeel Jr DW, Cohen ML, Wang X ve ark. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 19:363-372.
91. Vina J, Gambini J, Lopez-Grueso R, M Abdelaziz K, Jove M, Borras C. Females live longer than males: role of oxidative stress. *Current pharmaceutical design* 2011; 17:3959-3965.
92. Wang J, Wang H. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2017; 2017:1930261.
93. Réus GZ, dos Santos MAB, Abelaira HM, Titus SE, Carlessi AS, Matias BI ve ark. Antioxidant treatment ameliorates experimental diabetes-induced depressive-like behaviour and reduces oxidative stress in brain and pancreas. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2016; 32:278-288.
94. Bathina S, Srinivas N, Das UN. Streptozotocin produces oxidative stress, inflammation and decreases BDNF concentrations to induce apoptosis of RIN5F cells and type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. *Biochemical and biophysical research communications* 2017; 486:406-413.
95. Decourt B, K Lahiri D, N Sabbagh M. Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research* 2017; 14:412-425.

96. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry* 2018; 119:105-110.
97. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, Ho RC. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific reports* 2018; 8:1-12.
98. Abulfadl YS, El-Maraghy NN, Ahmed AE, Nofal S, Abdel-Mottaleb Y, Badary OA. Thymoquinone alleviates the experimentally induced Alzheimer's disease inflammation by modulation of TLRs signaling. *Human & experimental toxicology* 2018; 37:1092-1104.
99. Lu Y, Dong Y, Tucker D, Wang R, Ahmed ME, Brann D, Zhang Q. Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2017; 56:1469-1484.
100. Rahman SO, Panda BP, Parvez S, Kaundal M, Hussain S, Akhtar M, Najmi AK. Neuroprotective role of astaxanthin in hippocampal insulin resistance induced by A β peptides in animal model of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 110:47-58.
101. Andrews SJ, Goate A. Mendelian randomization indicates that TNF is not causally associated with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2019; 84:241-e1.
102. Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2017; 17:224-230.
103. Stanley M, Macauley SL, Holtzman DM. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? *Journal of Experimental Medicine* 2016; 213:1375-1385.
104. Woods SC, Gotoh K, Clegg DJ. Gender differences in the control of energy homeostasis. *Experimental biology and medicine* 2003; 228:1175-1180.
105. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Koev D. Gender-dependent effect of ageing on peripheral insulin action. *International journal of clinical practice* 2005; 59:422-426.
106. Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, Veniaminova E, Demchenko A, Lyundup A, Strekalova T. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role

in the CNS pathology and treatment. *CNS neuroscience & therapeutic* 2018; 24: 763-774.



8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Alzheimer hastalığının patogenezi.....	14
Şekil 2. Tip 3 diyabetin oluşumunda rol oynayan faktörler.....	16
Şekil 3. Preptin ve IGF-2 aracılığıyla insülin salgılanmasının düzenlenmesi.	20
Şekil 4. Alzheimer grubundan alınan beyin dokusu.	25
Şekil 5. Erkek sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	34
Şekil 6. Erkek sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	35
Şekil 7. Erkek sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	35
Şekil 8. Dişi sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	36
Şekil 9. Dişi sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	36
Şekil 10. Dişi sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda histopatolojik değişimlerin H&E boyaması ile gösterimi.	37
Şekil 11. Erkek sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.....	38
Şekil 12. Erkek sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.....	38
Şekil 13. Erkek sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	39
Şekil 14. Dişi sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.....	39
Şekil 15. Dişi sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.....	40
Şekil 16. Dişi sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda kristal viyole boyamasıyla senil plakların oluşumunun gösterimi.	40
Şekil 17. Erkek sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.	41
Şekil 18. Erkek sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.	42
Şekil 19. Erkek sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.	42

Şekil 20. Dişi sıçanlarda kontrol grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.	43
Şekil 21. Dişi sıçanlarda sham grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.	43
Şekil 22. Dişi sıçanlarda Alzheimer grubunda beyin dokusunda immünohistokimyasal olarak A β 1-42 protein gösterimi.	44
Şekil 23. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda SOD miktarı.....	45
Şekil 24. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda GSH-Px miktarı.	47
Şekil 25. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda MDA miktarı.	48
Şekil 26. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda PC miktarı.....	50
Şekil 27. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda SOD miktarı.	51
Şekil 28. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda GSH-Px miktarı.	52
Şekil 29. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda MDA miktarı.....	54
Şekil 30. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda PC miktarı.	55
Şekil 31. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda SOD miktarı.....	56
Şekil 32. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda GSH-Px miktarı.	58
Şekil 33. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda MDA miktarı.	59
Şekil 34. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda PC miktarı.....	60
Şekil 35. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda TNF- α miktarı.	62
Şekil 36. Deney gruplarının erkek ve dişi serumunda preptin miktarı.	63
Şekil 37. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda TNF- α miktarı.....	65
Şekil 38. Deney gruplarının erkek ve dişi beyin dokusunda preptin miktarı.....	66
Şekil 39. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda TNF- α miktarı.	68
Şekil 40. Deney gruplarının erkek ve dişi pankreas dokusunda preptin miktarı.	69
Şekil 41. Alzheimer hastalığı fizyopatolojisinin beyindeki insülin ve muhtemel preptin mekanizması.....	80

9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Alzheimer ve Demans (bunama) için risk faktörleri (21)	5
Tablo 2. Uygulanan maddeler ve deney protokolü.....	24
Tablo 3. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda SOD seviyesi.	45
Tablo 4. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda GSH-Px seviyesi.....	46
Tablo 5. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda MDA seviyesi.....	48
Tablo 6. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda PC seviyesi	49
Tablo 7. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda SOD seviyesi.	51
Tablo 8. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda GSH-Px seviyesi.....	52
Tablo 9. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda MDA seviyesi	53
Tablo 10. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda PC seviyesi.....	55
Tablo 11. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda SOD seviyesi	56
Tablo 12. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda GSH-Px seviyesi.....	57
Tablo 13. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda MDA seviyesi.	59
Tablo 14. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda PC seviyesi	60
Tablo 15. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda TNF- α seviyesi.....	61
Tablo 16. Deney gruplarında dişi ve erkek serumunda preptin seviyesi.....	63
Tablo 17. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda TNF- α seviyesi	64
Tablo 18. Deney gruplarında dişi ve erkek beyin dokusunda preptin seviyesi	66
Tablo 19. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda TNF- α seviyesi.....	67
Tablo 20. Deney gruplarında dişi ve erkek pankreas dokusunda preptin seviyesi.....	69
Tablo 21. Deney gruplarında serumda, beyinde ve pankreasta SOD, GSH-Px, MDA, PC seviyeleri.	70
Tablo 22. Deney gruplarında serumda, beyinde ve pankreasta preptin ile TNF- α seviyeleri. 71	

10. EKLER

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Sıçanlarda Alüminyum Klorür (AlCl ₃) İle Oluşturulan Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelinde Preptin Hormonunun Rolü	
	Başvuru Tarihi	14.02.2019	
	Protokol No	06	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili	
	Başvuru Formu	Türkçe	
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2019/01	Karar No: 06	Tarih: 19.02.2019
	<p>Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK'ın 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.</p>		

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

Unvanı/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	KSU 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	KSU 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	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Doç. Dr. İsmail ORHAN Üye	KBB	KSU 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 Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Adilla YOLDAS Üye	Anatomi	KSU 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	KSU 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	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gülşen GİŞİ Üye	Anestezi ve Rean.	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ertaç ERKEN Üye	İç Hastalıkları (Nefroloji)	KSU 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	KSU 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 ÇAN SARAN 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 ilgili
**Toplantıda Bulunma

ASLININ AYNI DİR
Mehmet AKSOY
Sözcü Müdürü



11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Saadet BEKEREÇİOĞLU
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 04-05-1994 KAHRAMANMARAŞ
Medeni Hali : Bekâr
Telefon : 0507 710 14 28
e-posta : sbekerecioglu34@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
	KSÜ/Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
Yüksek Lisans	Tıbbi Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı	2020
Lisans	HKÜ/Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2016
Lise	Kahramanmaraş AİHL	2012

İş Denevimi

Yıl **Yer**

Yabancı Diller

İngilizce

İlgi Alanları

Bilim, spor, beslenme, fizyoloji