

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVEREKTOMİZE DİŞİ SIÇANLARDA BEYİN OKSİDATİF
STRES, BDNF VE İNFLAMATUAR CEVAP DÜZEYLERİ İLE
NÖRODAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
ANJİYOTENSİN II İNHİBİSYONUNUN ETKİSİ**

Salih ERDEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK

ZONGULDAK
2020

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVEREKTOMİZE DİŞİ SIÇANLARDA BEYİN OKSİDATİF
STRES, BDNF VE İNFLAMATUAR CEVAP DÜZEYLERİ İLE
NÖRODAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
ANJİYOTENSİN II İNHİBİSYONUNUN ETKİSİ**

Salih ERDEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK

ZONGULDAK
2020

KABUL ve ONAY:

“OVEREKTOMİZE DIŞI SIÇANLARDA BEYİN OKSİDATİF STRES, BDNF ve İNFLAMATUAR CEVAP DÜZEYLERİ İLE NÖRODAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ANJİYOTENSİN II İNHİBİSYONUNUN ETKİSİ.”
başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Programı yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir

27.12/2020



Başkan: Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZACMAK



Üye: Prof. Dr. Gonca AKBULUT

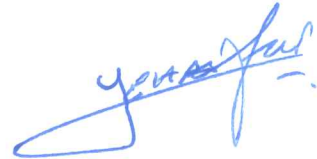


Üye: Dr. Öğr. Üyesi İnci TURAN

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

TARİH 24.12/2020



Doç. Dr. Zehra Safi Öz

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm yüksek lisans eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra sabır ve anlayışlarını esirgemeyen kendisini tanımaktan onur duyduğum anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK başta olmak üzere, ders döneminde ve tez projem sürecinde destek ve katkılarını esirgemeyen bölüm hocalarımız Sayın Prof. Dr. Veysel Haktan ÖZAÇMAK ile Sayın Dr. Öğr. Üyesi İnci TURAN'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın istatistiksel analizleri için desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Füzüzan KÖKTÜRK'e ve deney aşamasında desteklerini aldığım arkadaşlarım Öğr. Gör. Meryem ERGENÇ ile Vet. Hekim Osman CENGİL'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Salih ERDEM

ZONGULDAK, 2020

ÖZET

Salih Erdem, Overektomize Dişi Sıçanlarda Beyin Oksidatif Stres, BDNF ve İnflamatuar Cevap Düzeyleri İle Nörodavranışsal Değişiklikler Üzerine Anjiyotensin II İnhibisyonunun Etkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, 2020

Menopoz overlerden hormon sekresyonunun azalması veya durması ile karakterize doğal fizyolojik bir süreçtir. Depresyon ve anksiyete menopozda en sık karşılaşılan semptomlardandır. Yapılan çalışmalar depresyon patogenezinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin, oksidatif stres hasarının, nörotrofik faktörlerin ve inflamatuvar sitokinlerin kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Biz bu çalışmada anjiyotensin II tip I reseptör blokerinin menopoz kaynaklı depresyon ve anksiyete benzeri nörodavranışlar üzerine etkisini araştırmayı ve olası etki mekanizmalarını beyin dokusunda nod-benzeri reseptör protein 3, interlökin-1beta, beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve beyin oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi ile açıklamayı amaçladık. Çalışmamızda 32 adet Wistar albino türü dişi sıçan kullanıldı ve rastgele olarak 4 grup oluşturuldu. Deneysel menopoz modeli olan overektomi grup 3 ve grup 4'deki deneklere uygulandı. Grup 4 hayvanları ondört gün süreyle 40mg/kg/gün dozda valsartan ile tedavi edildi. Deneysel protokolünün sonunda depresyon ve anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için zorlu yüzme testi ve açık alan testi yapıldı. Sıçanlardan alınan hipokampus ve prefrontal korteks dokularında oksidatif stres, NLRP3, IL-1 β , BDNF ve CREB analizleri yapıldı. Davranış testleri sonucunda depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar overektomize sıçanlarda artış gösterirken valsartan tedavisi bu davranışları azalttığı görüldü. Overektomize sıçanların hipokampusünde oksidatif stres, NLRP3 ve IL-1 β konsantrasyonu artarken BDNF konsantrasyonu azaldı. Valsartan tedavisi oksidatif stres parametrelerini ve BDNF seviyeleri üzerine iyileştirici bir etki gösterirken, overektomi ile artan NLRP3 ve IL-1 β seviyelerini etkilemediği saptandı. Sonuç olarak anjiyotensin II tip I reseptör blokeri depresyon ve anksiyete benzeri davranış üzerinde iyileştirici etkiye sahiptir. anjiyotensin II tip I reseptör blokerinin bu terapötik etki mekanizmasında hipokampusde oksidatif stres düzeylerinde azalma ve BDNF yapımındaki artışın rol oynadığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Overektomi, Depresyon ve anksiyete benzeri davranış, Renin-anjiyotensin sistem, Oksidatif stres, BDNF, NLRP3

ABSTRACT

Salih Erdem, The Effect of Angiotensin II Receptor Blocker on Brain Oxidative Stress, BDNF and Inflammatory Response and Neurobehavioural Alterations in Ovariectomized Rats. Zonguldak Bülent Ecevit University, Institute of Health Sciences, Department of Physiology, Master Thesis, Zonguldak, 2020

Menopause is a natural physiological process characterized by decreased or stopped which hormone secreted from ovaries. Depression and anxiety are the most common symptoms in menopause. Studies have shown that renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress damage, neurotrophic factors and inflammatory cytokines play a critical role in the pathogenesis of depression. In this study, we aimed to explain the effect of angiotensin II type I receptor blocker on menopause-induced depression and anxiety-like neurobehavior and to possible mechanisms of action by determining the levels of nod-like receptor protein 3, interleukin-1beta, brain-derived neurotrophic factor and brain oxidative stress in brain tissue. In this study, 32 female Wistar albino rats were used and 4 groups were randomly formed. The experimental menopause model, ovariectomy, was applied to the subjects in group 3 and 4. Group 4 animals were treated with valsartan at a dose of 40 mg / kg / day for fourteen days. At the end of the experimental protocol, a forced swimming test and open field test were performed to assess depression and anxiety-like behaviors. Oxidative stress, NLRP3, IL-1 β , BDNF and CREB were analyzed in hippocampus and prefrontal cortex tissues from rats. Behavioral tests showed that depression and anxiety-like behaviors increased in ovariectomized rats, whereas valsartan treatment decreased these behaviors. In the hippocampus of ovariectomized rats, oxidative stress, NLRP3 and IL-1 β concentration increased while BDNF concentration decreased. While valsartan treatment had an improving effect on oxidative stress parameters and BDNF levels, it did not affect increased NLRP3 and IL-1 β levels with OVX. As a result angiotensin II type I receptor blocker has a curative effect on depression and anxiety-like behaviors. This therapeutic action of mechanism of angiotensin II type I receptor blocker appears to play a role in reduction of oxidative stress level and increase in BDNF production in the hippocampus.

Keywords: Ovariectomy, Depression and anxiety-like behavior, Renin-angiotensin system, Oxidative stress, BDNF, NLRP3

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ve ONAY:	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Menopozun Tanımı	4
2.2 Menopozal Geçişte Hormonal Değişiklikler	4
2.3 Menopozun Semptomları	5
2.4 Deneysel Menopoz Modeli	6
2.5 Depresyonun Patofizyolojisi.....	6
2.5.1 Beyin oksidatif stres hasarı	7
2.5.2 Nörotrofik faktörler.....	8
2.5.3 İnflamatuar sitokinler.....	10
2.5.4 Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3).....	11
2.6 Renin Anjiyotensin Sistem ve Anjiyotensin II.....	12
2.6.1 Beyin anjiyotensin II sistemi	13
2.6.2 Anjiyotensin II reseptör tipleri.....	13
2.6.3 AT1RB'nin beyin dokusundaki hücresel etkileri	13
2.6.4 Beyin patofizyolojisinde AT1RB'nin terapötik özellikleri	15
2.6.5 Duygudurumu ve strese bağlı hastalıklarda AT1RB'nin etkileri	15
2.7 Valsartan.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Deneysel Hayvanlar Ve Deneysel Grupları	19
3.2 Overektomi Protokolü	19
3.3 İlaç Uygulaması.....	20
3.4 Doku Örneklerinin Alınması	20

3.5 Davranış Testleri	20
3.5.1 Zorlu Yüzme Testi	20
3.5.2 Açık Alan Testi	21
3.6 Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Ölçümü	21
3.7 Oksidatif Stres Parametrelerinin Spektrofotometrik Ölçümü	22
3.7.1 Doku Homojenatlarının Hazırlanması	22
3.7.2 MDA tayini	22
3.7.3 GSH tayini	22
3.8 BDNF, IL-1 β , NLRP3 ve CREB'in ELISA Yöntemi ile Ölçümü	22
3.9 Biyoistatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1 Ağırlık ve OAKB Sonuçları	24
4.2 Davranış Testleri Sonuçları	25
4.2.1 Zorlu yüzme testi sonuçları	25
4.2.2 Açık alan testi sonuçları	26
4.3 Oksidatif Stres Parametre Sonuçları	28
4.3.1 Hipokampus ve prefrontal korteks MDA tayini sonuçları	28
4.3.2 Hipokampus ve prefrontal korteks GSH tayini sonuçları	29
4.4 ELISA Sonuçları	30
4.4.1 Hipokampus ve prefrontal korteks BDNF sonuçları	30
4.4.2 Hipokampus ve prefrontal korteks CREB sonuçları	31
4.4.3 Hipokampus ve prefrontal korteks NLRP3 sonuçları	31
4.4.4 Hipokampus ve prefrontal korteks IL-1 β sonuçları	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER	62
8.1 Etik Kurul Onayı	62
9. ÖZGEÇMİŞ	63

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Ang II	: Anjiyotensin II
AT1	: Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör
AT1RB	: Anjiyotensin II Tip I Reseptör Blokeri
AT2	: Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CaM	: Kalmodulin
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CREB	: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
DA	: Dopamin
E₂	: Estradiol
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GABAA	: Gamma-amino Bütirik Asit A
GPCR	: G Proteinine Bağlı Reseptör
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HHA	: Hipotalamus Hipofiz Aksisi
IL-1β	: İnterlökin 1 beta
IP3	: İnositol
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksik Sentaz
KAT	: Katalaz
LH	: Luteinize Edici Hormon
LPS	: Lipopolisakkarit
MDA	: Malondihaldehid
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NE	: Nörepinefrin
NF-κB	: Nükleer Faktör-kappa B
NGF	: Sinir Büyüme Faktör
NLRP	: Nod-benzeri Reseptör Protein
NO	: Nitrik Oksit

NT	: Nörotrofin
OAKB	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
OVX	: Overektomi
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör
PKC	: Protein Kinaz C
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistem
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TLR-4	: Toll-benzeri Reseptör 4
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TrkB	: Tirozin Kinaz Reseptör B
4-HNE	: 4-Hidroksinonenal
5-HT	: Serotonin

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Menopozal sürecin evreleri	5
2. Ağrlık ve OAKB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	24
3. Zorlu yüzme testi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	25
4. Açık alan testi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	26
5. Hipokampüs ve prefrontal korteks MDA değerlerinin karşılaştırılması.....	28
6. Hipokampüs ve prefrontal korteks GSH değerlerinin karşılaştırılması	29
7. Hipokampüs ve prefrontal korteks BDNF değerlerinin karşılaştırılması	30
8. Hipokampüs ve prefrontal korteks CREB değerlerinin karşılaştırılması.....	31
9. Hipokampüs ve prefrontal korteks NLRP3 değerlerinin karşılaştırılması.....	32
10. Hipokampüs ve prefrontal korteks IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması.....	33

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Lipid peroksidasyonu	8
2. BDNF sinyal yolları.	9
3. Sitokin ve BDNF'nin depresyona etkisi	10
4. NLRP3 inflamazomunun yapısı ve fonksiyonu	11
5. RAS ve beyindeki AT1R'nin düzenleyici fonksiyonları.	12
6. Beyinde AT1R'nin inflamasyondaki rolü.....	14
7. AT1R'nin fizyolojik aktivasyonu.	16
8. Ortalama arteriyel kan basıncı monitör görüntüsü.....	21
9. Deney hayvanlarının ağırlıkları.....	24
10. Ortalama arteriyel kan basıncı değerleri	25
11. Zorlu yüzme testi değerleri.	26
12. Açık alan testi geçilen kare ve şahlanma sayıları.....	27
13. Açık alan testi latans süreleri.	28
14. Hipokampus MDA değerleri.....	29
15. Hipokampus GSH değerleri.	30
16. Hipokampus BDNF değerleri.	31
17. Hipokampus NLRP3 değerleri.....	32
18. Hipokampus IL-1 β değerleri.....	33

1. GİRİŞ

Menstrüasyon döngüsünün ve folikül tükenmesine bağlı doğurganlığın sonu anlamına gelen menopoza, kadınlarda 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca menstrüasyonun olmadığı dönem olarak tanımlanmaktadır. Menopoz başlangıcı dünyanın her yerinde ortalama olarak 40 ile 50 yaş aralığındadır ve tüm kadınların deneyimlediği doğal fizyolojik bir olaydır. Estradiol azalmasına ek olarak cerrahi işlemler, kemoterapi, radyoterapi ve prematür over yetmezliği erken yaşlarda (40 yaş öncesi) menopoza sebep olmaktadır (1). Cinsel hormon sekresyonunun azalması veya durması ile karakterize olan menopoza kadınlarda nörodejenaratif bozukluklara, kilo artışına, kolesterol düzeylerinde değişikliklere, bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi fonksiyon bozukluklarına sebep olur (2-5). Cinsel hormonlar, periferik dokulardaki homeostasisi düzenlemenin yanı sıra duygudurum ve davranışın düzenlenmesi, nöral sinapsların iyileştirilmesi gibi merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının farklı yönlerine de etki etmektedir (6,7). Bu sebeple menopoza dönemindeki kadınların psikolojik bozukluklara karşı hassasiyeti artmaktadır.

Menopoza bağlı semptomların önlenmesi veya azaltılması için hormon replasman tedavisi başlıca seçenektir. Son zamanlardaki klinik çalışmalarda menopoza dönemindeki kadınların depresyon ve anksiyeteye karşı daha yatkın olduğu bildirilmiş ve estradiol hormon uygulamasının menopoza kaynaklı depresyonu tedavi etmek için etkili bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (8). Fakat tamamlayıcı çalışmalar uzun süreli hormon tedavilerinin, inme ve meme kanseri riskinin artması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (9,10). Menopozla ortaya çıkan patofizyolojik ve nörodavranışsal olayların yeni ve alternatif tedavileri için klasik model olarak kabul edilen overektomize (OVX) sıçanlarda deneysel hayvan çalışmaları yapılmaktadır (11,12).

Depresyon ve anksiyete, kişinin düşüncelerini, davranışlarını ve duygularını etkileyen en yaygın mental sağlık bozukluklarıdır. Kadınlarda depresyonun görülme sıklığı erkeklere oranla iki kat daha fazladır (13). Bu durum cinsel hormonlar ile depresyonun ilişkili olduğunu desteklemektedir (14,15). Ayrıca menopoza kaynaklı depresyon, menopoza periyodun iyi bilinen semptomlarından (16,17) ve menopoza kaynaklı depresyon ile majör depresif bozuklukların belirtileri benzerlik gösterir

(18,19). Majör depresyon ve menopoz kaynaklı depresyonun mekanizmaları tartışmalıdır (11,20). En yaygın olarak kabul edilen mekanizma monoamin nörotransmitterlerdir (21–24). Monoamin nörotransmitterlerinin tedavi süresinin uzun olması ve bazı klinik bulguları açıklamadaki yetersizliği, araştırma odağını yeni alternatif depresyon mekanizmalarına kaydırmıştır (25,26).

Nörotrofin ailesi, benzer fonksiyona sahip dört ana tip yapısal olarak ilişkili proteinlerden oluşur bunlar; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4)'dür. Bu nörotrofinler arasında BDNF'nin duyuşal nöronlar, retinal ganglion hücreleri, spinal motor nöronlar, belirli kolinerjik nöronlar ve bazı dopaminerjik nöronlar dahil olmak üzere çeşitli nöron türleri için önemli bir regülatör olduğu bildirilmektedir (27). BDNF'nin sentezi beyindeki nöronal aktiviteden etkilenir ve sinaptik iletim ve plastisitede önemli bir rol oynar. BDNF, merkezi sinir sisteminde yaygın bir şekilde yapılmaktadır ve post-mortem çalışmalarda gösterildiği gibi Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda yapımı azalmaktadır (28–32). Ayrıca majör depresif bozukluğu olan bireylerde BDNF konsantrasyonunun azaldığı ve antidepresan ilaç tedavisinden sonra arttığıda bildirilmektedir (33).

İnflamasyon ve oksidatif hasar, diğer birçok patolojik durum gibi depresyon ve beyin hastalıklarının patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadır (34,35). Nöroinflamasyonun azaltılması veya bloke edilmesi nörodejeneratif hastalıkların geciktirilmesi için bir strateji olarak önerilmektedir (36). Yapılan çalışmalarda, duygudurum ve anksiyete ile ilişkili bozuklukları olan hastalarda dolaşımdaki interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF-a) gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı bildirilmiştir (37,38). İnflamatuvar sitokinler arasında IL-1 β salınımı, doğal bağışıklık sisteminin multi-proteinli bir kompleksi olan astrositik Nod benzeri reseptör proteini (NLRP)'nin aktivasyonu yolu ile nöroinflamasyonun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar (39,40). Son zamanlarda yapılan çalışmalar NLRP3'ün kronik hafif stres kaynaklı depresyon fare modelinde yeni terapötik bir hedef olacağı öne sürülmüştür. Iwata ve ark. NLRP3'ün stres kaynaklı depresyon tedavilerinin geliştirilmesi için yeni bir hedef olabileceğini bildirmişlerdir (41). Zhang ve ark. ise NLRP3'ün lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı depresyon tedavisinde merkezi bir aracı olabileceğini iddia etmişlerdir (42,43).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inflamasyonda rol oynar ve ayrıca öğrenme, hafıza ve duygudurum gibi birçok beyin fonksiyonu ile ilişkilidir (44,45). RAS'da majör bir rol üstlenen anjiyotensin II (Ang II) (46), sempatik, nöroendokrin, stres cevaplarının, serebral kan akımının ve beyin inflamatuvar cevabının düzenlenmesinde rol oynar (47,48). Ang II'nin etkilerinin çoğu Ang II tip I reseptörünün (AT1R) uyarılması ile gerçekleşir ve beyinde AT1R'nin aşırı uyarılması nöroinflamasyon, mikrogliyal aktivasyon, oksidatif stres ve nöronal kayıp ile ilişkilidir (47–50). Önceki çalışmalar, anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) inhibe edilmesinin veya AT1R'nin anjiyotensin II tip I reseptör blokleri (AT1RB) tarafından bloke edilmesinin mikrogliyal aktivasyonu, sitokin üretimini, oksidatif stresi, apoptozu, nöronal kaybı ve inflamasyonun davranışa olan etkilerini iyileştirdiğini göstermiştir (45,50–55). Ek olarak AT1RB'lerinin nöroinflamasyonda ACE inhibitörlerinden daha etkili olduğu da bildirilmiştir (56). AT1RB'nin beyin oksidatif hasarı ve nöroinflamasyon üzerine faydalı etkileri menopoz kaynaklı depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavileri için yeni ve alternatif bir yol olduğunu düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı AT1RB tedavisinin menopoz kaynaklı depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkisi ile hipokampus ve prefrontal korteks dokularında NLRP3, IL-1 β , BDNF ve oksidatif stres düzeyleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Menopozun Tanımı

Menopoz kelime anlamını latince ay anlamına gelen “meno” ve durmak anlamına gelen “pause” kelimelerinin birleşmesi ile alır. Belirli bir yaşa gelen bütün kadınların deneyimlediği menopoz düzenli veya düzensiz devam eden vajinal kanamanın sürekli olarak durması ve doğurganlık yeteneğinin sonlanması anlamına gelir. Menopoz tıpkı ergenlik gibi normal biyolojik bir süreçtir. Kadın endokrin sistemindeki hormonal değişiklikler ile karakterize bir durumdur.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994'te menopozu, yumurtalık folikül aktivasyonunun kalıcı şekilde son bulması olarak tanımlamıştır. Fakat menopozun tanımlanmasında yer alan bu tanımlama bir takım karışıklıklara sebep olmuştur. Bunun sonucunda Soules ve ark. tarafından 7 aşamalı bir sınıflandırma yapılmıştır (57). Daha sonra ise Harlow ve ark. daha kapsamlı ve doğru olduğu düşünülen menopozun tanımını genişletip 10 aşamalı bir sınıflandırma ile günümüze taşımıştır (58). Bu tanıma göre kadınlarda beş adet üreme evresi vardır. Menopoz geçiş döneminde kadınların menstrüasyon süreleri ve döngü aralıkları değişkenlik göstermektedir. Perimenopoz, menopozal geçişin iki aşamasını ve amenore görüldüğünde ise postmenopozun erken evresini içermek için kullanılan terimdir. Menstrüasyon döngüsü 12 ay boyunca gerçekleşmez ise bu postmenopoz dönem olarak adlandırılmaktadır (Tablo 1).

2.2 Menopozal Geçişte Hormonal Değişiklikler

Hipotalamus, hipofiz ve ovaryum hormonları menopozun mekanizmasında merkezi bir rol oynamaktadır (59). Estradiol (E₂) ve peptid hormonları (İnhibin A ve İnhibin B) yumurtalık granül hücrelerinde üretilir ve üretilen hormon seviyeleri hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) tarafından negatif feedback ve pozitif feedback mekanizmalarıyla kontrol edilir. Azalan İnhibin B ve A seviyelerini takiben FSH seviyesinde artış olur ve bu durum menopozun başlangıcını gösterir (60). LH seviyelerinde de artış olur ancak FSH göre daha az belirgindir. Son menstural döngüden yaklaşık iki yıl önce FSH yükselmeye başlar ve cinsiyet hormonu E₂ seviyeleri düşmeye başlar. Perimenopoz evresinde testesteron seviyelerinde önemli bir değişiklik görülmez postmenopozal evrede

estradiol ve progesteron üretimi neredeyse dururken, yumurta intersitisyel hücrelerden testesteron salınımına devam eder (61,62).

Tablo 1. Menopozal sürecin evreleri

Terminoloji	Evre	Menstral Döngü	Folikül Uyarıcı Hormon (FSH)
Üreme Erken Evre	-5	Düzenli	Normal
Üreme Yoğun evre	-4	Düzenli	Normal
Üreme Geç Evre	-3	Düzenli	Artış
Erken menopozal geçiş	-2	7 günden uzun	Artış
Geç menopozal geçiş	-1	60 günden fazla Döngü Yok	Artış
Menstrual döngü sonu	0		
Erken postmenopoz	+1a= menopoz +1b= 2-5 yıl sonra	+1a= Döngü 12 ay yok +1b= Döngü Yok	Çok Artış
Geç postmenopoz	+2	Döngü Yok	Çok Artış

2.3 Menopozun Semptomları

Yaşlanma ile birlikte bağışıklık, nöronal, endokrin sistem ve immün-nöroendokrin ağının da dahil olduğu fizyolojik sistemlerde belirgin bir bozulma meydana gelir (63). Bağışıklık sistemindeki yavaşlama, doğal ve adaptif immün yanıtları içerir (64–66). Endokrin sistemde östrojen gibi birkaç hormonun salgılanmasında kademeli bir azalma görülür (67). Bu hormonlar, reseptörlerinin beyin boyunca yaygın şekilde dağılmasından dolayı çoğunlukla bilişsel, hafıza ve duygudurum ile ilişkili alanlarda büyük bir etkiye sahiptirler ayrıca yaşlanmanın nörobiyolojisinde de önemli bir rol oynamaktadırlar (68).

Menopoz kadınlarda yukarıda bahsedilen fizyopatolojik değişikliklerle kadınları hastalıklara karşı daha yatkın bir durum içinde bırakır. Menopozal geçişle birlikte kadınlarda depresyon, kaygı, konsantrasyon eksikliği, sinirlilik ve yorgunluk gibi farklı psiko-duygusal semptomlar tanımlanmıştır (69,70). Bu sebeplerle

menopozun kadın sağlığı üzerindeki etkileri araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir ve son yıllarda çoğunlukla farelerde olmak üzere overektomi uygulamasının sonuçlarına odaklanan çalışmaların sayısında büyük bir artış olmuştur.

2.4 Deneysel Menopoz Modeli

Menopoz deneysel modelleri araştırma amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır ve literatürde çeşitli farklı metodolojiler sunulmaktadır. Deney hayvanlarında menopoz benzeri semptomları indüklemenin en yaygın iki yolu cerrahi olarak overlerin çıkarıldığı (overektomi) ve kimyasal yoludur (progresif over fonksiyon kaybı) (71,72). Sıçanlarda ve farelerde deneysel menopozu indükleyen en iyi prosedür cerrahi bilateral ovariektomidir. Bu prosedür kısa sürede menopozal süreci taklit eden dişi hayvanların elde edilmesini mümkün kılar.

2.5 Depresyonun Patofizyolojisi

Epidemiyolojik veriler kadınların menopozal geçiş sırasında depresyonun görülme sıklığı açısından yüksek risk altında görüldüğü ve kadınların erkeklerden 2,5 kat daha fazla depresyon olasılığı olduğunu ortaya koymuştur (73,74). Menopozal depresyon menopozun iyi bilinen semptomlarından (16,17) ve majör depresif bozuklukla benzerlik göstermektedir (18,19).

Major depresif bozukluk dünya çapında önde gelen patolojik bir olgudur (75,76). Depresyonun popülasyon üzerindeki yaygınlığına ve insan sağlığı üzerindeki önemli etkilerine rağmen patofizyolojik mekanizmaları tam olarak açıklanmamıştır. Yapılan alışmalar depresyon mekanizmasında hipotalamus-hipofiz aksisi (HHA) hormonları ile cinsiyet hormonlarının ve diğer birçok hormon ve/veya nromodulatrnde rol alabileceğini bildirmektedir (20–22,75–81).

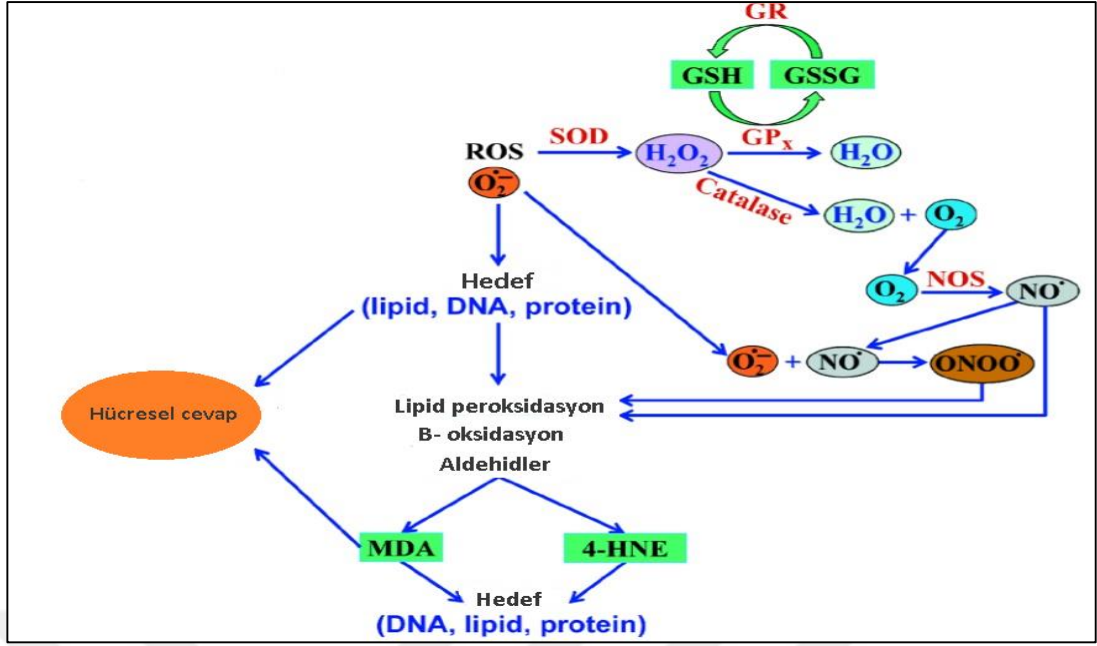
Depresyon mekanizması hakkında en yaygın kabul gören teori norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopamin (DA)'nin de dahil olduğu monoamin nörotransmitterleri işaret etmektedir (21–23). Genetik ve farmakolojik çalışmalardan elde edilen bulgular monoamin ağının depresyondaki işlevsizliğine işaret etmesinden dolayı (81) 5-HT ve NE geri alım inhibitörleri depresyon için ilk tedavi seçeneği olmaktadır (76,78–80). Depresyon patofizyolojisinde yeni terapötik tedavilerin bulunması için yapılan son çalışmalar beyin oksidatif stres hasarı (82), BDNF (28–30) ve inflamatuvar sitokinler (51,83–86) zerine odaklanmıştır.

2.5.1 Beyin oksidatif stres hasarı

Depresyona bağlı olarak nöronal morfolojik değişikliklerle spesifik bir patofizyolojik süreç ilişkilendirilmemiştir. Depresif bozukluklarda prefrontal kortekste (PFK) ve hipokampustaki hacimsel azalmalar beyin görüntüleme çalışmalarından bildirilmiştir (87). Bu nöronal değişiklikler için en olası sebeplerden biri, serbest radikallerin üretiminin artmasından dolayı yüksek oksidatif stres olmasıdır. Sadece insanlarda değil, aynı zamanda hayvan modellerinde prelinik bulgular da giderek artan bir literatür topluluğu depresif bozukluğun oksidatif stres hipotezini desteklemektedir (82,88,89)

Oksidatif stresin en yaygın tanımı, serbest radikal oluşumu ve anti oksidatif savunma sistemindeki dengesizliktir ve bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımının artmasına neden olur. Oksidatif stres ROS üretiminin artması ve azalmış antioksidan savunmanın bir sonucudur. ROS, süperoksit, hidroksil radikali ve peroksinitrit gibi oksijen atomları içeren reaktif anyonlar / moleküllerdir. Bu serbest radikaller, eşleştirilmemiş elektronlar nedeniyle oldukça reaktiftir. ROS, oksijen metabolizması sırasında gerçekleşen işlemlerin bir ürünüdür ve çeşitli hücre sinyal mekanizmalarında kilit bir rol oynar. Artan oksidatif stres, enzim inaktivasyonu, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarı ile sonuçlanır. Bu nedenle azalmış antioksidan savunma ile birlikte artan ROS salınımı hücre yapısında bozulmaya ve sonuçta apoptoza yol açabilir (90).

Lipid peroksidasyonu aynı zamanda serbest radikal üreten ve monoamin metabolizmasını artıran proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun artmasına neden olur (91). Süperoksit radikal anyonu (O_2^-) güçlü bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) ile hücre için daha az toksik olan hidrojen peroksit (H_2O_2) indirgenir. Oluşan H_2O_2 diğer antioksidan enzimler olan katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aracılığı ile su (H_2O) ve oksijene (O_2) indirgenir. Nitrik oksit sentaz (NOS)'ın etkisiyle oluşan nitrik oksit (NO) süperoksit radikali ile reaksiyona girerek peroksinitril ($ONOO^-$) oluşturur Oluşan $ONOO^-$ lipit peroksit oluşumuna katılır. Sonuç olarak β -oksidasyon aracılığı ile malondihaldehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) peroksitlerin oluşumu gerçekleşir (Şekil 1).



Şekil 1. Lipid peroksidasyonu (92)

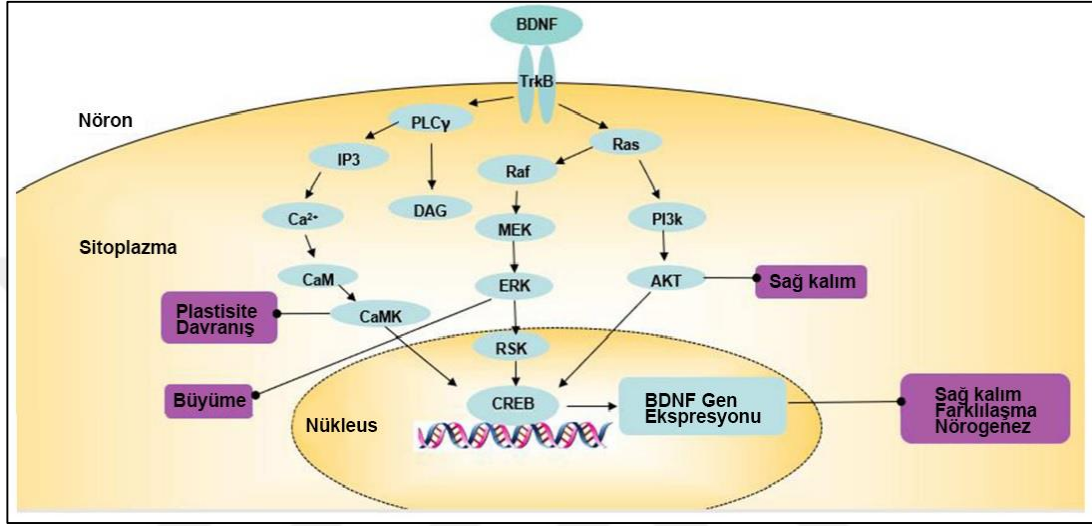
Lipid peroksidasyonu nöronların yaşayabilirliğini, nörofilamentlerin yapımını, membranların stabilitesini, iyon kanallarının aktivitesini azaltır ve nörotransmitter salınımını etkiler. MDA aracılığıyla 5-HT ile membranların bağlantısını etkiler (93). MDA oksidatif stresin neden olduğu önemli hücre hasarı belirteçleri arasındadır. Depresyonun MDA konsantrasyonunu arttırdığı ve antidepresan ilaçların artan MDA seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (94,95).

2.5.2 Nörotrofik faktörler

Nörotrofinler hedef dokulardan salınan nöronal sağkalım faktörleri olarak görülen dimerik proteinlerdir. Nöronal farklılaşmanın düzenlenmesi, çoğalma, göç ve sinaptik aktiviteye bağlı plastisite gibi merkezi ve periferik sinir sistemi fonksiyonlarının kritik aktörleridir. Nörotrofin proteinleri, NGF, BDNF, nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5)dir. Bu nörotrofinler arasında BDNF, duyuşal nöronlar, retina ganglion hücreleri, spinal motor nöronlar, kolinerjik nöronlar ve dopaminerjik nöronlar dahil olmak üzere birçok nöron tipi için ana regülatör olarak ortaya çıkmıştır (27).

Tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan tirozin kinaz reseptörü B (TrkB), yüksek bir afinite ile BDNF'ye spesifik olarak bağlanır (96). Yapılan araştırmalar BDNF'nin özellikle TrkB aracılığı ile merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonlarının

düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. BDNF, TrkB'ye bağlanarak hücre içi tirozin kinazı aktive eder ve TrkB'nin otofosforilasyonuna neden olur, böylece mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK), fosfolipaz C-gama (PLC- γ), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolu ve diğer sinyal yollarını aktive eder (97). Sonuç olarak BDNF sinyal yolağı cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteininin (CREB) aktive edilmesine neden olur (Şekil 2).



Şekil 2. BDNF sinyal yolları. AKT: serin / treonin protein kinazı, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, CaM: kalmodulin, CaMK: kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz, CREB: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein, DAG:diasilgliserol, ERK: hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz, IP3: inositol 1,4,5-trisfosfat, MEK: mitojenle aktive edilen hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz, PKC: protein kinazı C, PI3K: PI-3 kinaz, PLC- γ : fosfolipaz-C γ , RSK: ribozomal S6 kinazı, TrkB: tirozin kinaz B (97).

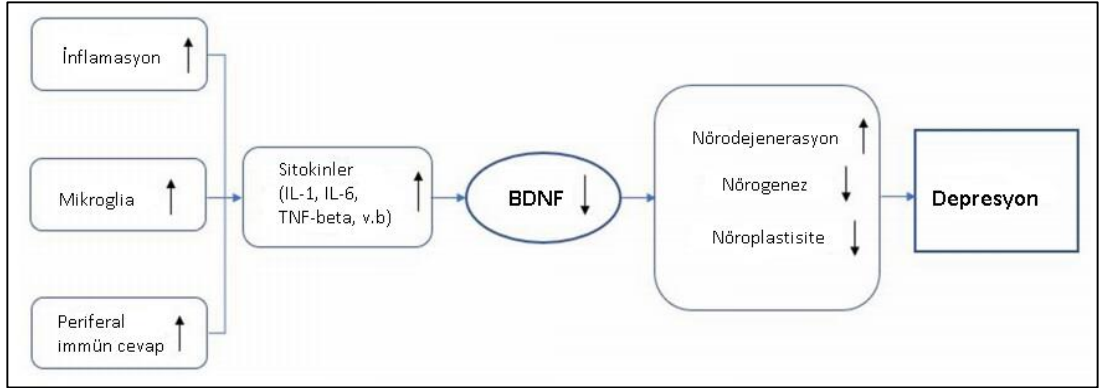
Nörotrofik hipotez, depresyon ile ilişkili beyin alanlarındaki patolojik değişikliklerin, BDNF ekspresyonu ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (98). Deney hayvanlarında oluşturulan depresyon modelleri, depresyonun patofizyolojik mekanizmasında BDNF'nin hayati işlevini göstermektedir. Bu araştırmalarda oluşturulan kronik stres ve depresyon koşullarının hipokampüste BDNF ekspresyonunu ve nöronların rejenerasyonunu azalttığı, apoptozisi artırdığı bildirilmiştir (99,100). Çok sayıda klinik çalışma, çeşitli stres türlerinin, hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF yolağının aktivitesini azaltabileceğini göstermiştir (101–103) Karege ve ark. postmortem çalışmalarında intihar sonrası depresyon

hastalarının beyin dokusu örneklerinin analizinde hipokampusta BDNF ve TrkB ekspresyonunun azaldığını ve ayrıca antidepresan tedavi alan hastaların hipokampusünde BDNF ve TrkB ekspresyonu arttığını bildirmişlerdir (104).

2.5.3 İnflamatuar sitokinler

Sitokinler monositler, makrofajlar, lenfositler ve patojenleri tespit eden ve uygun immünolojik tepkileri başlatmak için hücresel ağları aktive eden vasküler endotel hücrelerinin de dahil olduğu bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salgılanan proteinlerdir. Çok sayıda interlökin, lenfokin, kemokin, hematopoietin, interferonun yanı sıra trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme büyüme faktörü (TGF) ve tümör nekroz faktörü (TNF) familyası üyeleri gibi birçok sitokin sınıfı vardır (105).

Sitokinler MSS fonksiyonlarını çeşitli şekillerde etkilerler. İnterlökin-1 β , interlökin-6 ve TNF- α gibi sitokinler, sinir sisteminde doğrudan etki ederek davranışı etkileyebilir. Yüksek seviyelerde inflammatuar sitokinlere kronik olarak maruz kalmak, şizofreni ve duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir (106,107). Sitokinler, beyindeki inflammatuar sinyal yollarını aktive ederek BDNF azalmasına yol açar (98,108) (Şekil 3).



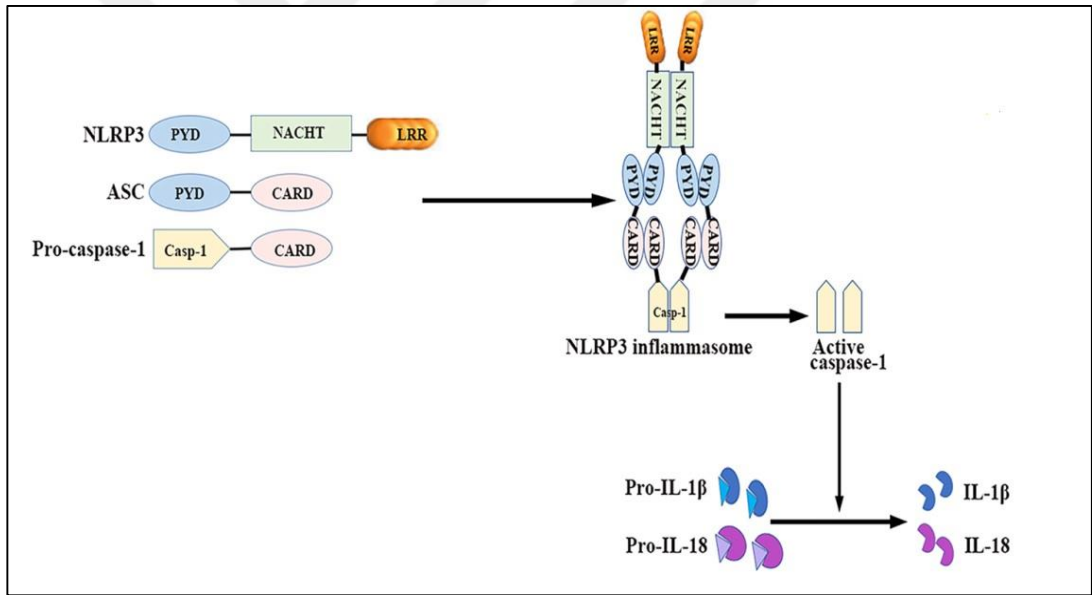
Şekil 3. Sitokin ve BDNF'nin depresyona etkisi (97)

Farklı sitokinler inflamasyonda farklı roller oynarlar. Bazıları pro-inflamatuar etkilere sahipken (IL-1 β , IL-6 ve TNF-a), diğerleri anti-inflamatuar (IL-4 ve IL-10) etkilere sahiptir. Klinik çalışmalar, depresyon hastalarının artmış pro-inflamatuar sitokinler ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla sitokinlerin depresyon patofizyolojisi ile

yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (108,109). Postmortem çalışmalar sitokinlerin makrofajlarda, mikroglia ve astrositlerde önemli ölçüde arttığını göstermiştir (110). Yapılan son çalışmalar depresyon hastalarının serum veya plazmasında IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve IFN- α gibi çeşitli sitokinlerin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir (111).

2.5.4 Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3)

NLRP3 inflamazomu MSS'deki mikroglia ve astrositlerde bulunur (112,113). NLRP3 inflamazomu esas olarak, sitozolik sensör molekülü NLRP3, kaspaz aktive edici adaptör protein (ASC) ve efektör molekül olan pro-kaspaz-1'den oluşur (114). Kaspaz-1 aktivasyonu için moleküler bir platform oluşturur ve IL-1 β ve IL-18'in salınmasına yol açar (115–118) (Şekil 4).



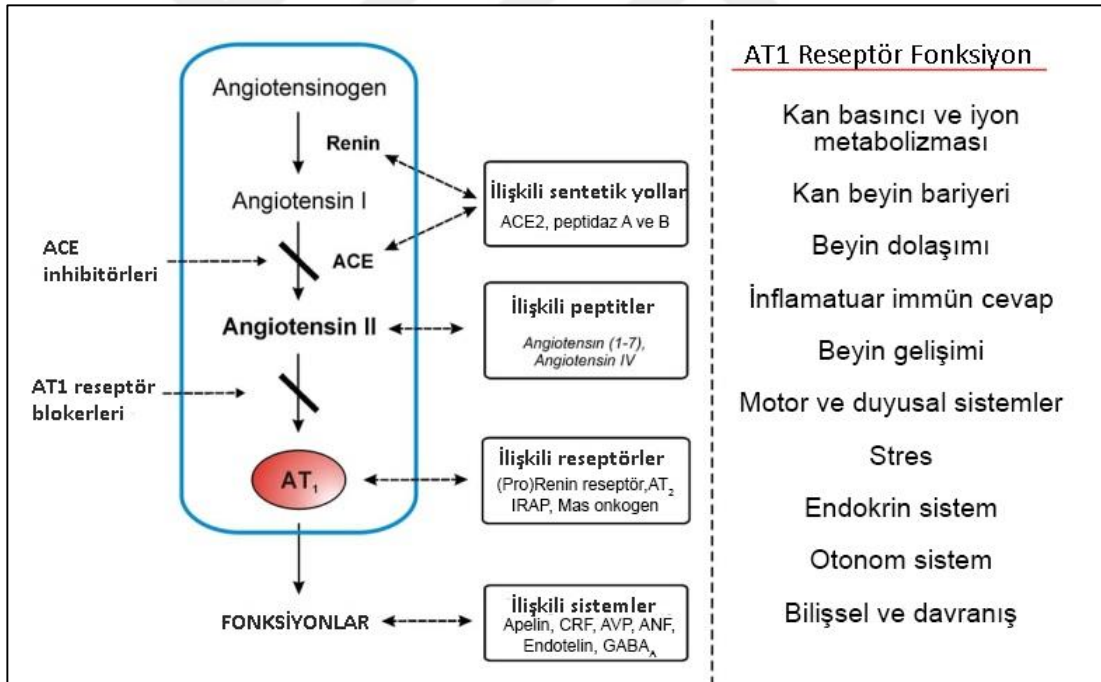
Şekil 4. NLRP3 inflamazomunun yapısı ve fonksiyonu (39).

NLRP3 hem akut hem de kronik inflamatuvar yanıtların gelişiminde çok önemlidir. İnflamazomların doğal immün sistem ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi için kritik olan özel sinyal platformları olduğu kabul edilmektedir (119). Yapılan çalışmalar NLRP3'ün depresyon patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (120). Majör depresif bozukluğu olan hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde NLRP3 seviyesinin arttığı bildirilmiştir (121). Sıçanlarda

yapılan çalışmalarda ise NLRP3'ün kronik strese bağlı depresyon benzeri davranışlarda rol oynadığı gösterilmiştir (42,43).

2.6 Renin Anjiyotensin Sistemi ve Anjiyotensin II

Ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma salınan anjiyotensinojen memelilerde tanımlanan klasik bir sistemin öncü molekülüdür. Anjiyotensinojen, inaktif olan dekapeptid Anjiyotensin I'i oluşturmak için renin tarafından parçalanır. Dolaşımdaki Anjiyotensin I, majör olarak akciğer endotelial hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir peptidaz olan ACE ile Angiotensin II'ye dönüştürülür ve bu sistem Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) olarak adlandırılır (Şekil 5). Ang II kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynayan ana efektördür. Yapılan çalışmalar RAS'ın karmaşıklığını, Ang II oluşumunun alternatif yollarını, Ang II peptit türevlerinin rolünü ve ilişkili yollarla etkileşimlerini ortaya çıkarmaya devam etmektedir (122).



Şekil 5. RAS ve beyindeki AT1R'nin düzenleyici fonksiyonları. RAS'da birçok metabolik yol, aktif molekül ve reseptör vardır. Ang II, RAS'da majör rol üstlenir ve AT1R fizyolojik etkilerini ortaya çıkarır. Ang II beyinde stres, otonom ve endokrin sistemler ile beyin endojen ve periferil bilgilere cevabının düzenlenmesinde rol oynayan çok görevli bir düzenleyici faktördür. ACE inhibitörleri veya AT1RB ile Ang II oluşumu bloke edilerek RAS aktivitesi azaltılır (48).

Omurgasızlarda RAS'ın osmoregülasyon, üreme, hafıza ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir (123). Sonraki çalışmalar ise memelilerde dolaşımdaki RAS'dan bağımsız olarak Ang II'nin oluşturulabildiği ve fizyolojik olarak aktif hale gelebildiği lokal RAS sistemlerinin varlığını ortaya koymuştur. Beyin de dahil olmak üzere incelenen tüm dokularda lokal RAS sistemleri tanımlanmıştır ve bu lokal RAS sistemlerinin, birçok durumda dolaşımdaki RAS'ın etkisini aşan, büyük önem taşıyan düzenleyici fonksiyonlar sergilediği giderek daha fazla anlaşılmıştır (124,125).

2.6.1 Beyin anjiyotensin II sistemi

Yaklaşık kırk yıl önceki çalışmalar endojen olarak bulunan beyin Ang II sisteminin varlığını ortaya koymuştur. Sonraki çalışmalar ise beyin dokusunda çok sayıda Anjiyotensin II reseptörlerini, Anjiyotensin II'nin beyin bölgelerindeki lokalizasyonunu ve özellikle duyuşsal algı, duyuşsal davranışla ilgili alanlarda baskın olarak yerleşmesini göstermiştir (126).

2.6.2 Anjiyotensin II reseptör tipleri

Anjiyotensin II'nin AT1 ve AT2 olarak adlandırılan iki tip reseptörü bulunur (48). AT1 reseptörlerinin, Ang II hedef organlarında varlığı gösterilmiştir (125). AT2 reseptörlerinin rolü tartışmalıdır ve AT1 reseptörlerinin zıt etkiler gösterdiği bildirilmektedir (127).

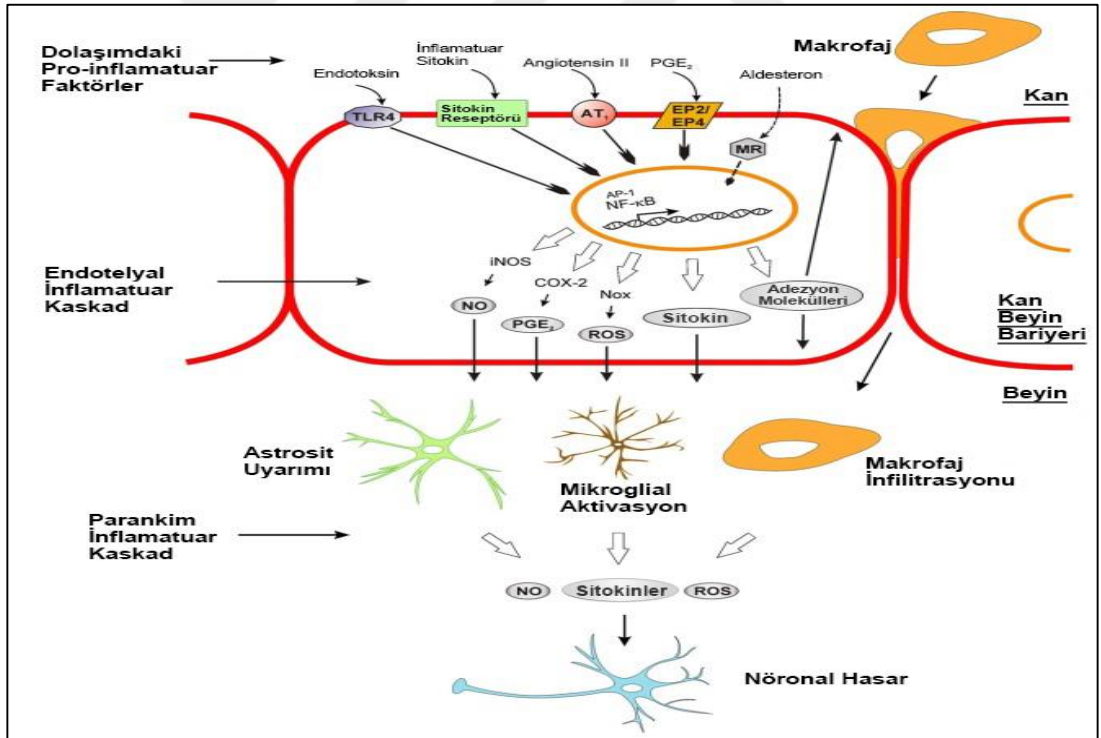
İnsanlarda AT1 reseptörlerinin bir alt tipi bulunurken kemirgenlerde, AT1A ve AT1B olarak iki alt tipinin olduğu tespit edilmiştir (128). AT1A reseptörleri, kemirgen beyninde ana Anjiyotensin II AT1 reseptör olarak fonksiyon görür. Bu reseptörlerin hipotalamik paraventriküler çekirdekte, soliter sistemin çekirdeğinde, hipokampuste, septal ve amigdaloid çekirdeklerde, serebral prefrontal kortekste ve diğer seçici alanlarda baskın olarak bulunduğu bildirilmiştir (129–131)

2.6.3 AT1RB'nin beyin dokusundaki hücresel etkileri

Kan-beyin bariyerinin serebrovasküler endotel hücreleri çok sayıda AT1 reseptörü ve lokal bir RAS içerir (134-139). AT1 reseptörleri kan-beyin bariyerinin dışında bulunan organların endotel hücrelerinde ve nöronlarında yapılıdır (129). Bu reseptörler hem dolaşımdan hem de beyin parankiminden gelen uyarılara cevap veren nöroanatomik bağlantılara sahiptir (126). Nöronal AT1 reseptörleri kan-beyin

bariyerinin birçok bölgesinde seçici olarak bulunur (131,140). AT1 reseptörlerinin doğrudan blokajı beyin parankimindeki hedef hücrelerde önemli bir rol oynar. AT1 reseptörleri beyin ve omurilik parankimindeki nöronlarda aynı zamanda astrositlerde ve yerleşik mikroglia da gösterilmiştir (141–145).

Yapılan çalışmalarda genetik hipertansiyon modeli oluşturulan kemirgen nöronlarında (146), multiple skleroz hastalarının beyin lezyonları olduğu alanlarda AT1R yapımının arttığı (147) ve mikroglia hücre kültür ortamında RAS aktiviteleri gözlenmiş olup AT1R blokerinin mikroglia kültüründe LPS ile uyarılan inflamasyonu azaltmada etkili bulunmuştur (54). Beyin dokusunda inflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin üretimini düzenleyen AT1RB beyin sistemik inflamasyona olan cevabı üzerinde dolaylı olarak etki gösterir (132,133). Endotelial hücrelerde proinflamatuvar kaskadların inhibisyonu ve makrofajlar ile T hücrelerinin inflamasyona bağlı migrasyonundaki azalmadan dolayı beyin parankimindeki mikroglial aktivasyonu ve hücre hasarı azaltır (Şekil 6).



Şekil 6. Beyinde AT1R'nin inflamasyondaki rolü. LPS'nin sistemik uygulaması, serebrovasküler endotelial hücreleri hedef alan inflamatuvar faktörleri dolaşımda arttırır, bunu NF-κB ve AP-1 gibi pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu izler. İnflamatuvar kaskadın aktivasyonuna bağlı olarak beyin parankimine pro-inflamatuvar faktörler salınır. Aşırı pro-inflamatuvar faktörler mikroglia ve

astrositleri uyarır ve inflamasyon sonucu nöronal hasar meydana gelir. AP-1: aktivatör proteini 1, COX-2: siklooksijenaz-2, EP2 / 4: prostaglandin E reseptörleri 2/4, iNOS: uyarılabilir nitrik oksit sentaz, MR: mineralokortikoid reseptörü, NF-kB: nükleer faktör kB, NO: nitrik oksit, Nox: NADPH oksidaz, PGE2: prostaglandin E2, ROS: reaktif oksijen türleri, TLR4: toll-like reseptör 4 (48).

2.6.4 Beyin patofizyolojisinde AT1RB'nin terapötik özellikleri

İnsanlarda yapılan çalışmalar AT1RB tedavisinin seyrek ve hafif yan etkilerle iyi tolere edildiğini göstermektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda seçici bir bloker olan kandesartanın hipertansiyon tedavisi için belirtilen dozun on kat fazlası kullanıldığında organ hasarına karşı daha etkili bir koruma sağladığı gösterilmiştir (148). Bu bulgu hem iyi bir güvenlik toleransı gösterdiği hem de AT1RB'nin AT1 reseptör blokajına ek etkilerinin bir kanıtı gibi yorumlanabilir. Klinik çalışmalarda AT1RB'nin yaşlılarda bilişsel özellikler üzerindeki koruyucu etkileri bildirilmiştir. Özellikle bazı çalışmalar AT1RB ile hipertansiyon tedavisi gören hastalarda Alzheimer hastalığının insidansının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (149).

2.6.5 Duygudurumu ve strese bağlı hastalıklarda AT1RB'nin etkileri

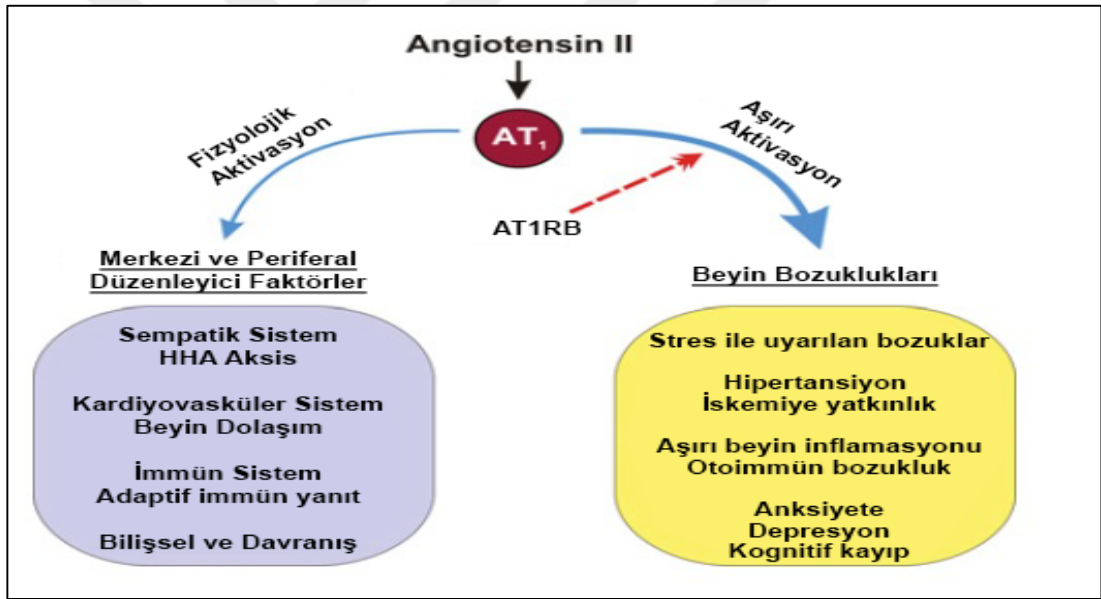
Duygudurum bozuklukları özellikle majör depresyon, strese disfonksiyonel yanıtlar, nörodejeneratif hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki komorbiditesi iyi bilinmektedir (150–156). Kontrol edilemeyen inflamasyon bu hastalıkların ilişkisini kısmen açıklayan genel bir mekanizmadır (157–162).

Nörodejenaratif hastalıklarda ve özellikle duygudurum bozukluklarında beyin strese karşı verdiği yanıtlar azalır (151,152,164). Stres sırasında periferel beyinde RAS aktivitesinin artması nedeniyle AngII'nin büyük bir stres hormonu olduğu düşünülmektedir (160). AT1 reseptörleri, strese karşı hipotalamus-hipofiz aksisinin verdiği cevapta yer alan tüm beyin bölgelerinde bulunur ve glukokortikoidler AT1 reseptör transkripsiyonu için gereklidir (48).

AT1RB'leri bazı deneysel stres modellerinde, akut strese cevap veren merkezi ve perferel alanlarda sempatik aktivasyonunu önler. Bu etkinin ön beyindeki ana katekolamin kaynağı olan locus seruleusta stres kaynaklı tirozin hidroksilaz mRNA artışının önlenmesi ve sempatoadrenal uyarıların azaltılması ile olduğu bildirilmektedir (164–166). AT1RB'nin anti-stres, antianksiyete, antidepresan,

antiinflamatuvar ve serebrovasküler koruyucu etkileri, deneysel hayvan modelleri ve insanlar arasında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Beyin RAS aktivitesinin aşırı artışı anksiyete ve depresyona yol açan bir faktör olabileceğini gösteren önemli kanıtlar vardır. Kemirgen anksiyete modellerinin kullanıldığı çalışmalarda, AT1RB'ler ile tedavinin güçlü anti-stres ilaçları olan benzodiazepinler ve kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF1) reseptör antagonistleri ile eşit derecede strese karşı yararlı etkileri olduğunu doğrulamıştır (50,168-170). AT1RB'lerin antidepresan etkileri, losartan uygulanan sıçanlarda öğrenilmiş çaresizlik modeli olan zorlu yüzme testinde de gösterilmiştir (169-171). AT1RB'lerinin antianksiyete ve antidepresan etkilerinin mekanizmaları sadece kısmen ele alınmıştır ve tamamen açıklanamamıştır (Şekil 7).



Şekil 7. AT1R'nin fizyolojik aktivasyonu. MSS, hipotalamus-hipofiz aksis yanıtını, periferik kardiyovasküler sistemi, beyin dolaşımını, beyin ve periferel bağışıklık sistemini, davranışı ve bilişsel fonksiyonları düzenlemeye katkıda bulunur. AT1R'nin aşırı aktivitesi stres kaynaklı bozukluklar, hipertansiyon, iskemi, beyin inflamasyonu, otoimmün bozukluklar, anksiyete, depresyon ve bilişsel bozukluk ile ilişkilidir (44).

Majör depresyon, stres ve duygudurum bozukluklarında bağışıklık sisteminin ve proinflamatuvar sitokinlerin önemli bir etkisi vardır (150,151). Örneğin depresyonda artmış aldosteron üretimi ile glukokortikoid reseptörü aktivasyonunda dengesizlikler bildirilmiştir (162) bu dengesizlik beyin mineralokortikoid reseptörlerini aşırı uyarır ve sonuç olarak beyinde inflamasyonu artırır (172). Aldosteron üretimi ve salımındaki değişiklikler bazı depresyon alt formlarında meydana gelir. Bu durum sıklıkla serotonin geri alım inhibitörlerine cevap vermez. Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve depresyonun görülme sıklığı oranında yüksek bir komorbidite bulunur (172).

Artmış RAS aktivitesinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi klinik kanıtlarla desteklenmektedir. AT1RB veya ACE inhibitörleri ile tedavinin yaşam kalitesini iyileştirdiğini, stresi, kaygıyı ve depresyonu azalttığını, azalmış cinsel aktiviteyi kısmen iyileştirdiğini ve antidepresanların etkisini artırdığı gösterilmiştir (150,173).

2.7 Valsartan

Hipertansiyon tedavisinde RAS aktivitesini azaltarak AngII oluşumunu inhibe etmek için kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde de ortak kullanımda olan ACE inhibitörleri kullanılmıştır. AT1 reseptörlerinin daha sonraki keşfi, güçlü bir oral tedavi olan Ang II blokerlerinin gelişmesine izin vererek AngII'nin etkilerini doğrudan antagonize etmesine imkan vermiştir.

Valsartan, renin-anjiyotensin sisteminin majör efektör peptidi olan AT1 reseptörünün seçici blokeridir. Ang II, G proteinine bağlı reseptör ailesinin (GPCR) üyeleri olan iki reseptör tipine AT1 ve AT2'ye bağlanır. AT1RB'leri oldukça seçicidir ve vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, sodyum ve suyun tutulması, sempatik sinir aktivasyonu ve hücre çoğalması gibi Ang II'nin birçok etkisini bloke eder (123,124).

Ang II, fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları olan ve sadece periferik bir hormondan ziyade aynı zamanda lokal bir modülatör olan RAS'ın ana aktif faktörüdür (46) ve sıçan beyinleride dahil olmak üzere beyin çeşitli alanlarında sentezlenmektedir (125–128). Ang II, sempatik ve nöroendokrin çıktıları, strese yanıtı, serebral kan akışının düzenlenmesi ve en son keşfedilen beyin inflamasyon cevabın düzenlenmesi dahil birçok fonksiyonda yer alır (47). Ang II'nin etkilerinin çoğuna AT1 aktivasyonu aracılık eder ve beyindeki AT1'in aşırı aktivasyonu nöroinflamasyon, mikrogial aktivasyon, oksidatif stres ve nöronal kayıp ile ilişkilidir

(47–50). Ayrıca AT1RB'lerin nöroinflamasyonun kontrolünde etkili bileşikler olduğuna ve potansiyel olarak beyin hastalıkları için yeni bir terapötik yol olabileceğine dair kanıtlar vardır. Araştırmalardan elde edilen veriler ACE inhibisyonunun veya AT1'in AT1RB'ler tarafından bloke edilmesinin mikrogial aktivasyon, sitokin üretimi, oksidatif stres, apoptoz ve nöronal kaybı ve inflamasyonun davranışsal sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir (50–55,129,130).

Beyin renin-anjiyotensin sisteminin artmış veya azalmış aktivitesi depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar RAS'ın davranışa olan bu etki mekanizmasının AT1 reseptörleri aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 DeneY Hayvanları Ve DeneY Grupları

Bu projede 7-8 aylık 300-350 gr. ağırlığında 32 adet Wistar albino türü dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi DeneY Hayvanları Üretim Laboratuvarından temin edilmiştir. DeneY süresince sıçanlar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi DeneY Hayvanları Üretim Laboratuvarında uygun koşullarda (12 saat gece,gündüz döngüsü;ısı: $21\pm 2^{\circ}\text{C}$; %65 nem oranı) muhafaza edildi ve standart pellet yem ve musluk suyu ile ad libitum olarak beslendi. Bu deneYde uygulanan tüm cerrahi uygulamalar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu şartlarına uygun olarak yürütülmüştür (protokol no: 2018-08-05/04)

Denekler rastgele olarak seçilerek eşit sayıda 4 gruptan oluşturuldu;

Grup 1: (Kontrol, n=8) Cerrahi ve gavaj stresi oluşturuldu. Overektomi ve ilaç uygulaması

yapılmadı.

Grup 2: (AT1RB, n=8) Cerrahi stresi oluşturuldu ve oral yolla 40mg/kg/gün valsartan verildi.

Grup 3: (OVX, n=8) DeneY hayvanlarının overleri çift taraflı çıkarıldı.

Grup 4: (OVX+ AT1RB, n=8) Overektomi yapıldı ve 40mg/kg/gün valsartan tedavisi uygulandı

3.2 Overektomi Protokolü

Dişi sıçanlar deneY protokolüne başlamadan önce Eurostandart Tip-IV kafeslerde rastgele olarak gruplara ayrıldı. Grup 3 ve grup 4 denekleri intraperitoneal yolla ketamin (90 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) ile anestezi edildi. Dişi sıçanların sırt bölgesinin latereline doğru traş edildi ve batikon ile temizlendi. Sırt derisine yapılan küçük bir insizyon (1cm) ile sağ ve sol overlerin distalinden steril ipek suture ile ligasyonu yapıldıktan sonra overler disekte edildi. Kesi yapılan deri steril ipek suture ile dikildi ve batikon ile temizlenip kafeslere alındı. Grup 1 ve grup 2 deneklerine aynı kesi uygulandıktan sonra tekrar kapatıldı. Tüm cerrahi uygulamalar aseptik koşullarda gerçekleştirilmiştir (12,131).

3.3 İlaç Uygulaması

Cerrahi operasyondan 16 gün sonra grup 2 ve grup 4 deneklerine AT1RB'olan valsartan (Co-Diovan®) 40mg/kg/gün dozda 14 gün boyunca uygulandı. Tüm sıçanların ilaç uygulamaları hergün aynı saatlerde yapıldı. Grup 1 ve grup 3 deneklerine ilaç çözücüsü olan fizyolojik serum intragastrik gavaj aracılığı ile maksimum 0.4mL uygulandı(174).

3.4 Doku Örneklerinin Alınması

İlaç uygulamasının sonunda davranış testleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü yapıldıktan hemen sonrasında intravenöz yolla yüksek doz anestezi (ketamin+ksilazin)uygulanarak sıçanlar feda edildi. Hipokampus ve prefrontal korteks diseke edilerek analiz için -80 °C'de saklandı.

3.5 Davranış Testleri

Tüm davranış testleri standart aydınlatma ve ısı kontrollü odada saat 9:00 ile 17:00 arasında yapıldı.

3.5.1 Zorlu Yüzme Testi

Porsolt testi olarak da bilinen zorlu yüzme testi antidepresan aktivitenin değerlendirmesinde sıklıkla tercih edilmektedir. Zorlu yüzme testi deney hayvanının belirli bir yüksekliğe kadar su (30cm, 22±1 °C) ile doldurulmuş 45x20 cm çapında silindirik cam fanus içinde yüzdürülmesi esasına dayanmaktadır. Cam fanus içine bırakılan sıçanlar yüzme hareketleriyle kaçma davranışı göstermekte ve bunu başını suyun üzerinde tutmaya yetecek kadar küçük hareketlerle hareketsiz kalma (immobilite) periyotları izlemektedir. Deney hayvanlarının hareketsiz kalma süreleri depresyon benzeri davranış olarak kabul edilmektedir (175–177).

Otuzgün valsartan uygulaması yapıldıktan sonra tüm gruplara zorlu yüzme testinin ön eğitimi ve alıştırmaları için ilk gün 15 dakikalık yüzdürme yapıldı. Yüzme alıştırmalarından 24 saat sonra her deney hayvanında fanus suyu yenilenerek 5 dakikalık zorlu yüzme testi uygulandı. Test süresince daha sonra analiz etmek için kamera kaydı yapıldı (Logitech C920, WebCam). Analizler video kayıtlar üzerinden bağımsız araştırmacılar tarafından yapıldı.

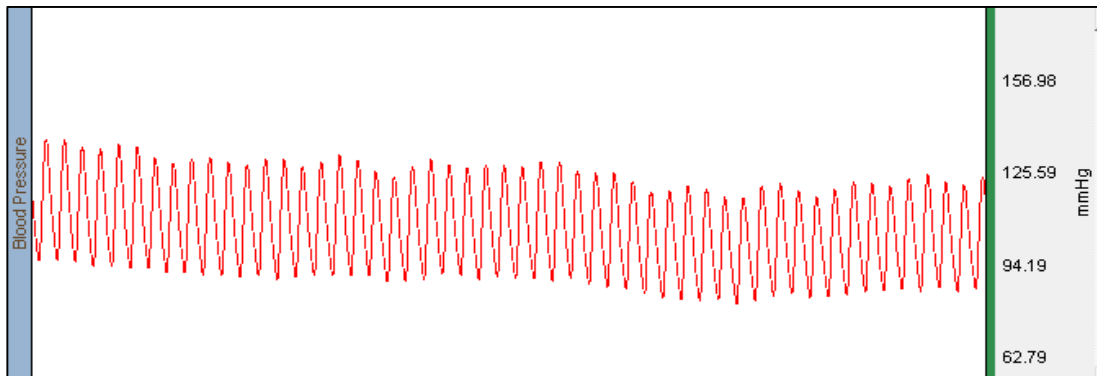
3.5.2 Açık Alan Testi

Açık alan testi Wash ve Cummins tarafından 1976'da geliştirilmiş olup davranış çalışmalarında deney hayvanlarının anksiyete benzeri davranış parametrelerini ölçmek için kullanılan basit ve kullanışlı bir testtir. Geçilen çizgi sayısı, şahlanma, merkezi kare giriş sayısı ve merkezi karede geçirdiği süre lokomotor aktivite ve anksiyete parametrelerini ölçmek için kullanılır. Bu davranışların sıklığı artmış lokomotor aktivite ve düşük anksiyete benzeri davranış seviyesini gösterir (178,179).

Açık alan testi 80x80x30 cm ebatlarında eşit karelere bölünmüş pleksiglas bir kutu içerisinde gerçekleştirildi. Deney hayvanı merkez kareye bırakılarak beş dakika süreyle hareketleri kayıt edildi (Logitech C920,WebCam). Her denekten sonra açık alan düzeneği % 20'lik alkol ile temizlendi. Davranış parametleri olarak ekstremite üzerine yükselme(şahlanma), geçilen kare sayısı ve merkeze bırakıldıktan sonra hayvanın hareket etmesine kadar geçen süre (latans) video kayıtları üzerinden bağımsız araştırmacılar tarafından değerlendirildi.

3.6 Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Ölçümü

Tüm gruptaki denekler feda edilmeden önce anestezi edildi. Ortalama arteriyel kan basıncı ölçümü için sağ karotid arter içinde heparin (100 IU/mL) bulunan polietilen tüp ile kanüle edildi ve 10 dakika süre ile ortalama arteriyel kan basıncı münütörize edildi ve sonuçların analiz edilmesi için kayıt edildi (Şekil 8). (Kan basıncı ölçüm cihazı, SS 13 L, Biopac Sistemleri, Kaliforniya, ABD).



Şekil 8. Ortalama arteriyel kan basıncı monütör görüntüsü. Monütör görüntüsü kontrol grubundan alınmıştır.

3.7 Oksidatif Stres Parametrelerinin Spektrofotometrik Ölçümü

3.7.1 Doku Homojenatlarının Hazırlanması

Sıçanların -80 °C'de bekletilen hipokampus ve prefrontal korteks dokuları çıkartılarak buz üzerinde çözünmesi beklendi. Tartılan doku ağırlığının 9 katı %10'luk triklorasetik asit (TCA, Sigma Chemical Co., St. USA) eklendi ve tüm dokular eşit homojen çözelti oluşana kadar homojenizatör ile homojenize edildi.

3.7.2 MDA tayini

MDA tayini Casini ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (180). Hazırlanan homojenatlar 20°C/3000g/15dk santrifüj edildi. Süpernatant üzerine %1'lik butilhidroksi toluenden (BHT, Sigma Chemical Co., St. USA) ve %0.67'lik tiyobarbitürik asit (TBA, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) eklendi. 15 dakika kaynatılan örnekler 535 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okundu.

3.7.3 GSH tayini

GSH düzeyleri Aykac ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (181). Süpernatant mikrosantrifüj tüplerinde 20 °C/3000g/ 8 dk santrifüj edildi. Örnek süpernatanta 1 ml 0.3M Na₂HPO₄ (Sigma Chemical Co., St. USA) ve 125 µl ditiobisnitrobenzoat (Sigma Chemical Co., St. USA) eklendi. Örnekler 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okundu.

3.8 BDNF, IL-1β, NLRP3 ve CREB'in ELISA Yöntemi ile Ölçümü

Sıçanların -80 °C'deki beyin dokuları fosfat buffer solüsyonunda (pH: 7.4) mekanik homojenizatörle hazırlandı. Homojenatlar 4°C/3000g/20dk santrifüj edilerek süpernatant analizlerinde kullanıldı.

Süpernatantlar enzyme-linked immün sorbent assay (ELISA) yöntemi ile BDNF (Cloud-clone Corp., SEA011Ra, USA), IL-1β (Cloud-clone Corp., SEA563Ra, USA), NLRP3 (Cloud-clone Corp., SEK115Ra, USA) ve CREB (SunRed, 201-11-0040, Çin) katalog numaralı ticari kitlelere göre yapıldı. Sonuçlar her bir katalogtaki eğrilere göre okundu (Awareness, Chromate 4300, USA).

3.9 Biyoistatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve tüm değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

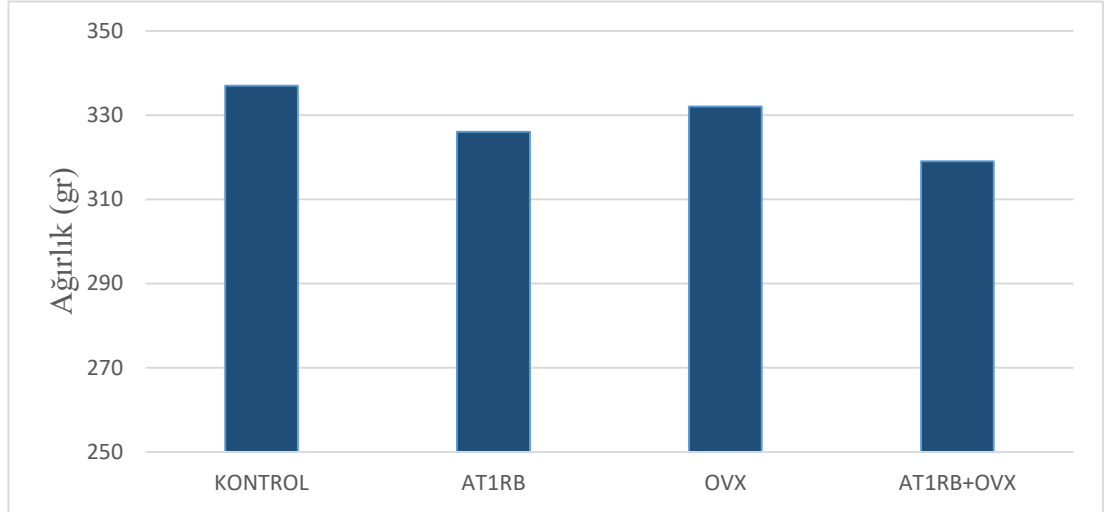
4.1 Ağırlık ve OAKB Sonuçları

Deney hayvanlarının ağırlıkları ve otuz günlük ilaç uygulaması sonrası ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2) (Şekil 9,10).

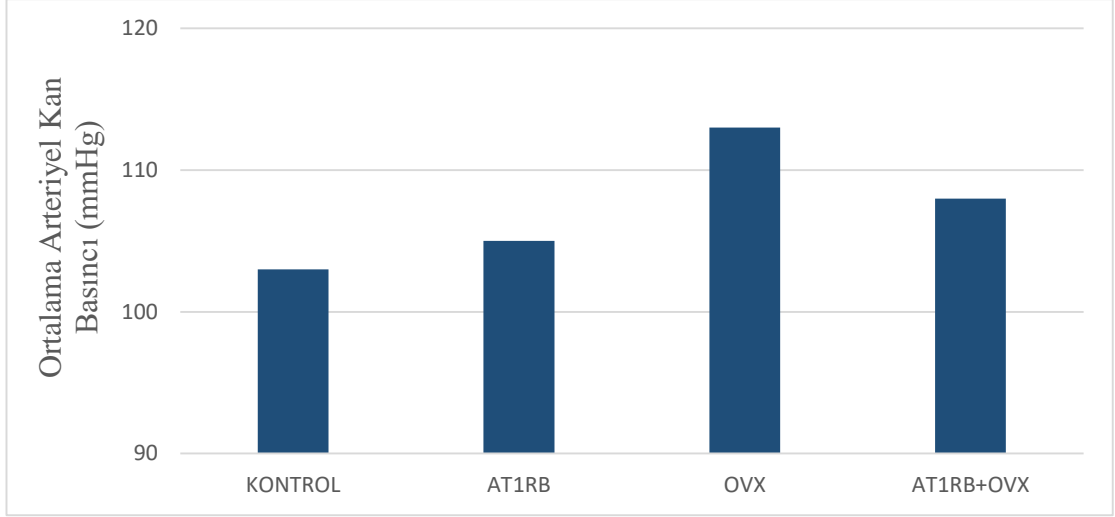
Tablo 2. Ağırlık ve OAKB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Ağırlık (gr)	337±24	326±33	332±46	319±21	0.734
OAKB (mmHg)	103±16	105±17	113±3	108±13	0.736

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. **OAKB:** Ortalama arteriyel kan basıncı



Şekil 9. Deney hayvanlarının ağırlıkları.



Şekil 10. Ortalama arteriyel kan basıncı değerleri

4.2 Davranış Testleri Sonuçları

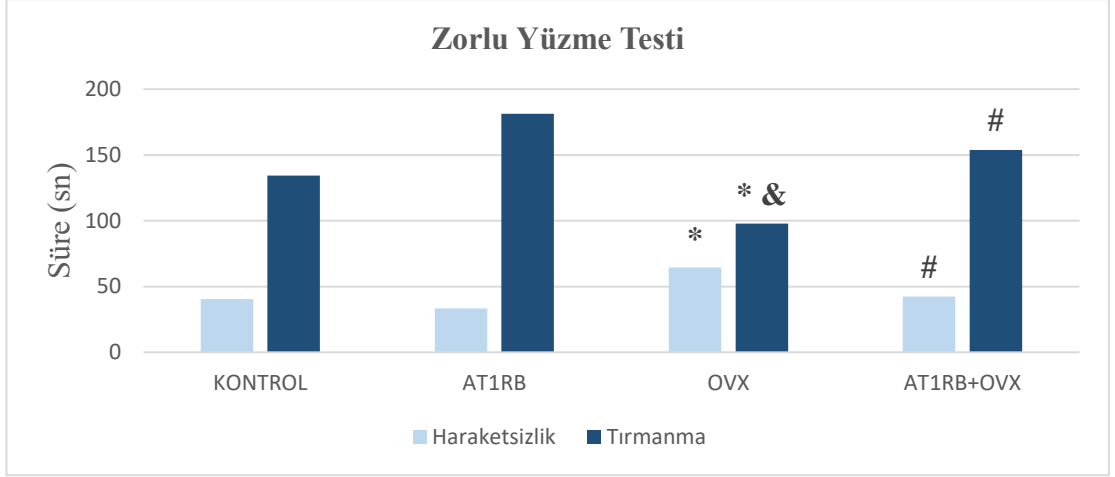
4.2.1 Zorlu yüzme testi sonuçları

Tablo 3 ve Şekil 11 deney gruplarının zorunlu yüzme testi sonuçları göstermektedir. Beş dakikalık test süresinde deneklerin hareketsizlik süreleri (immobilite) ve tırmanma süreleri değerlendirilmiştir. Hareketsizlik süreleri OVX grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p=0.037$). AT1RB uygulanan overektomize sıçanlar sadece ovx yapılan sıçanlara göre hareketsizlik sürelerinde anlamlı azalma oldu ($p=0.045$). Tırmanma sürelerinde OVX grubunda, kontrol ve AT1RB gruplarına göre anlamlı azalma oldu ($p=0.038$), AT1RB+OVX grubu OVX grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p=0.025$).

Tablo 3. Zorlu yüzme testi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Hareketsizlik (sn)	41.25±2	33.63±4	65.25*±5	41.25#±4	0.001
Tırmanma (sn)	147.13±8	185.5±19	96*±6	152.5#±10	0.001

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 11. Zorlu yüzme testi değerleri.* Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Sn: saniye.

4.2.2 Açık alan testi sonuçları

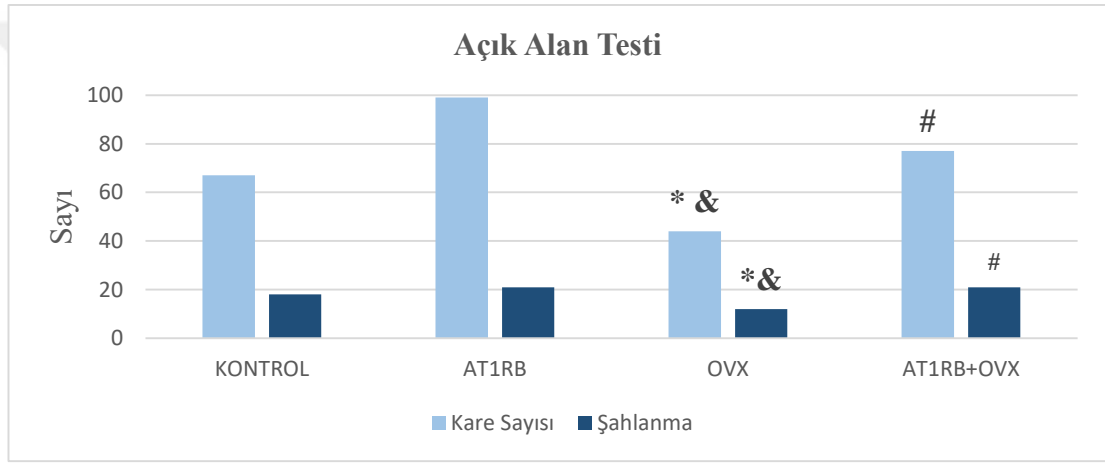
Tablo 4 ve Şekil 12, 13'de deney gruplarının açık alan testi sonuçları verilmiştir. Beş dakikalık test süresinde deneklerin toplam geçtiği kare sayısı, şahlanma sayısı ve latans süresi değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Açık alan testi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

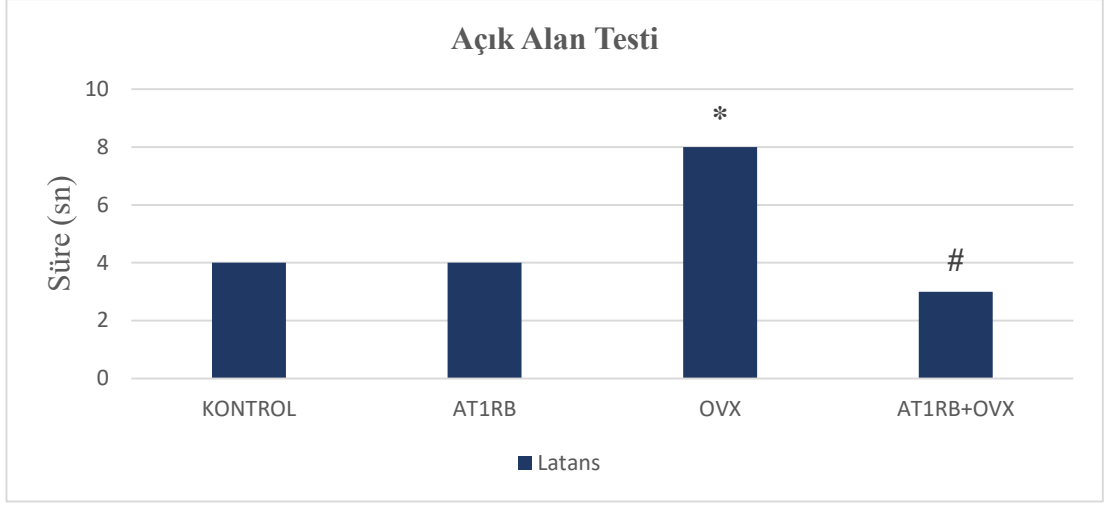
	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Latans (sn)	3±1	3±1	8*±4	3#±1	0.011
Kare Sayısı	65±3	86±34	41* & ±6	80#±21	0.001
Şahlanma	19±4	21±7	9* & ±6	19#±5	0.003

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna göre, & ARBs grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Deneklerin geçtiği toplam kare sayıları OVX grubunda, kontrol grubuna (p=0.046) ve AT1RB grubuna (p=0.003) göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. AT1RB+OVX grubunda ise OVX grubuna göre anlamlı artış görüldü. Latans süresi OVX grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış oldu (p=0.032) ve AT1RB+OVX grubu OVX grubuna göre anlamlı azalma gösterdi (p=0.019). Deneklerin arka ekstremitte üzerine kalkıp şahlanma sayıları OVX grubunda, kontrol grubuna (p=0.031) ve AT1RB grubuna (p=0.007) göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ve AT1RB+OVX grubu ile OVX grubu karşılaştırıldığında değerlerdeki artış anlamlı bulundu (p=0.019).



Şekil 12. Açık alan testi geçilen kare ve şahlanma sayıları.* Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 13. Açık alan testi latans süreleri. Kontrol grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.3 Oksidatif Stres Parametre Sonuçları

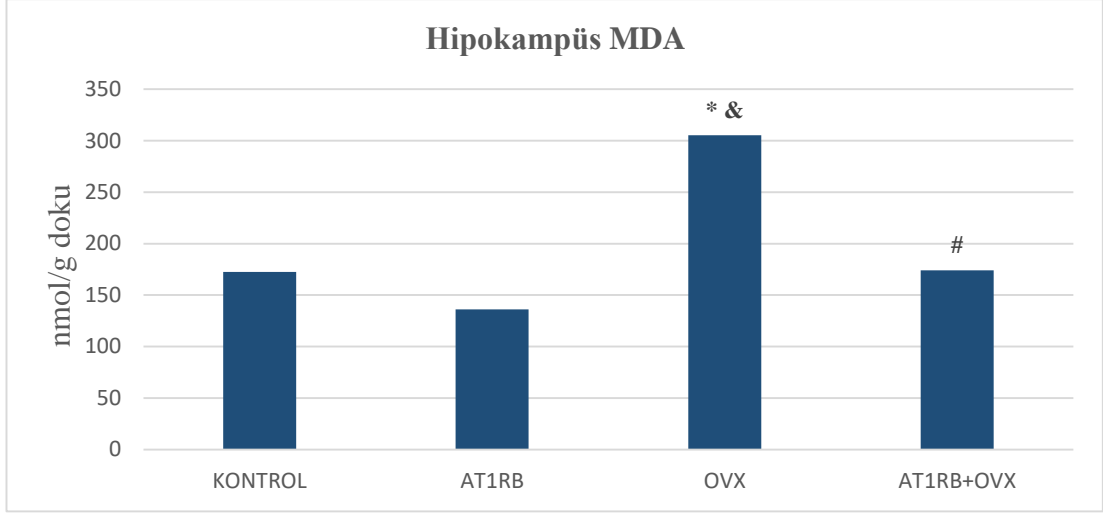
4.3.1 Hipokampus ve prefrontal korteks MDA tayini sonuçları

Hipokampüste ölçülen MDA değerleri OVX grubunda kontrol grubuna ($p=0.035$) ve AT1RB grubuna ($p=0.001$) göre anlamlı olarak arttı. AT1RB+OVX grubu ise OVX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p=0.028$)(Tablo 5)(Şekil 14). Prefrontal kortekste ölçülen MDA değerleri için gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.206$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hipokampus ve prefrontal korteks MDA değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Hipokampus (nmol/g)	174±5	140±17	302* $\&$ ±32	174#±8	0.001
Prefrontal korteks (nmol/g)	52±11	63±15	51±6	51±8	0.206

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 14. Hipokampus MDA değerleri. * Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

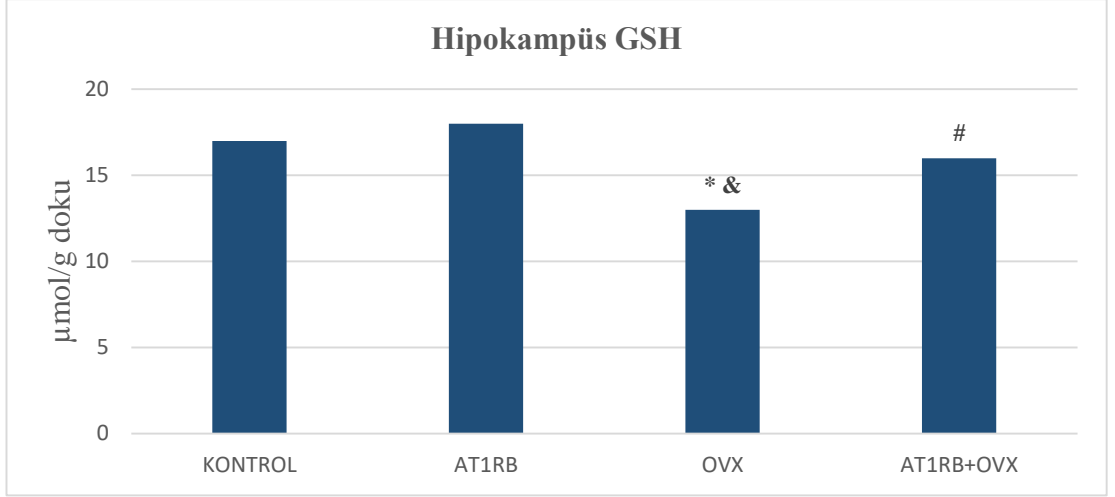
4.3.2 Hipokampus ve prefrontal korteks GSH tayini sonuçları

Tablo 6 hipokampus ve prefrontal korteks dokularında GSH değerlerini göstermektedir. OVX grubunda GSH değerleri kontrol grubuna ($p=0.012$) ve AT1RB grubuna ($p=0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı. AT1RB+OVX grubu OVX grubuna göre anlamlı arttı ($p=0.038$)(Şekil 15). Prefrontal kortekste ölçülen GSH değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi.

Tablo 6 Hipokampus ve prefrontal korteks GSH değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Hipokampus ($\mu\text{mol/g}$)	17 \pm 2	18 \pm 1	13* $\&$ \pm 1	16# \pm 1	0.001
Prefrontal korteks ($\mu\text{mol/g}$)	7 \pm 1	6 \pm 1	8 \pm 1	7 \pm 1	0.058

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna göre, & ARBs grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 15. Hipokampus GSH değerleri. * Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.4 ELISA Sonuçları

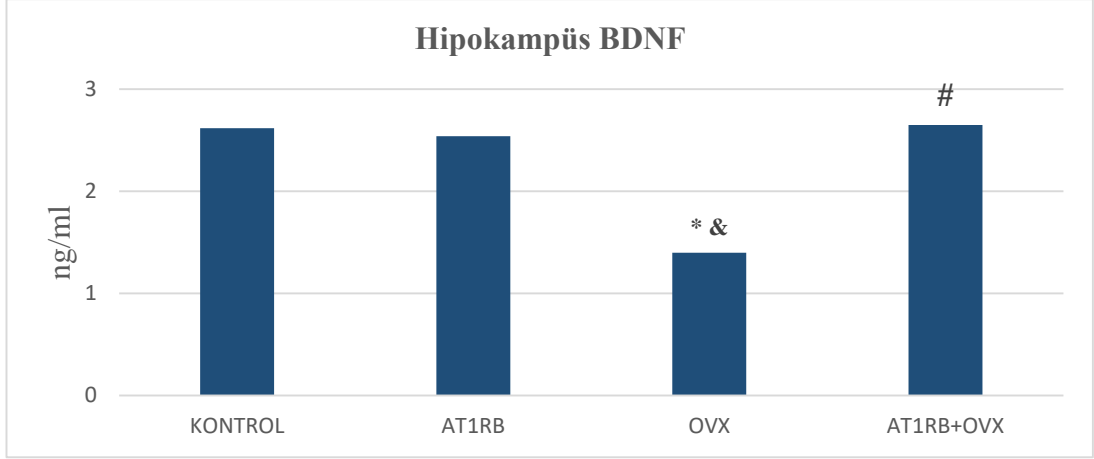
4.4.1 Hipokampus ve prefrontal korteks BDNF sonuçları

Beyin dokusunda ölçülen BDNF değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Hipokampus BDNF değerleri OVX grubunda kontrol ve AT1RB grubuna göre anlamlı azaldı ($p=0.001$). AT1RB+OVX grubu OVX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p=0.001$)(Şekil 16). Prefrontal korteks BDNF değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi.

Tablo 7 Hipokampus ve prefrontal korteks BDNF değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Hipokampus (ng/mL)	2.62±0.07	2.54±0.11	1.4* & ±0.11	2.65# ±0.11	0.001
Prefrontal korteks (ng/mL)	1.43±0.23	1.39±0.09	1.35±0.14	1.66±0.14	0.094

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 16. Hipokampus BDNF değerleri. * Kontrol grubuna göre, & AT1RB grubuna göre, # OVX grubuna göre anlamlı farkları gösterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.4.2 Hipokampus ve prefrontal korteks CREB sonuçları

Tablo 8’de hipokampus ve prefrontal korteks CREB değerleri verilmiştir. Gruplar arasında CREB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 8 Hipokampus ve prefrontal korteks CREB değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Hipokampus (ng/L)	358.3±41.8	317.68±54.9	372.8±50.8	422.6±48.3	0.099
Prefrontal korteks (ng/L)	307.3±24.1	345.1±40.2	339.1±45.2	307.6±76.7	0.185

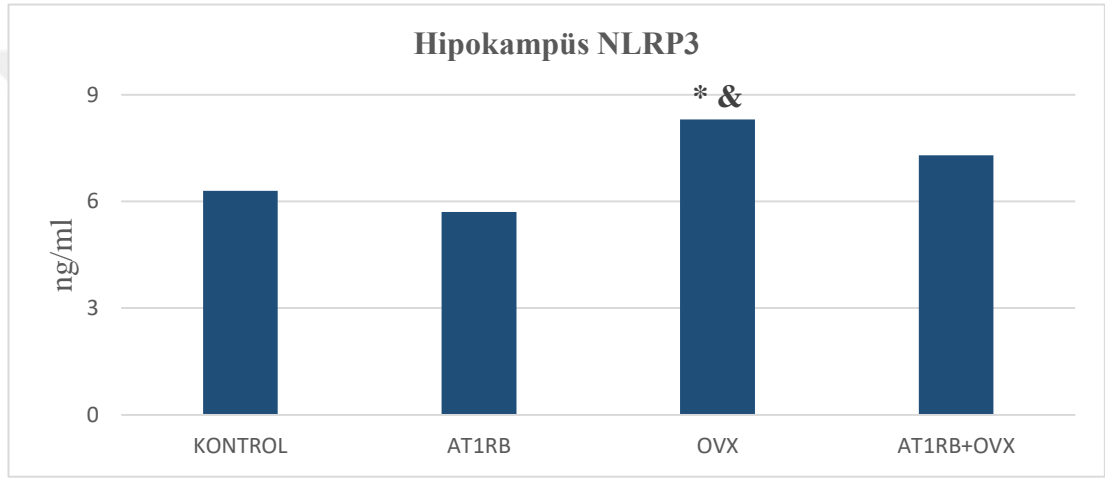
Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.4.4.3 Hipokampus ve prefrontal korteks NLRP3 sonuçları

Tablo 9’da hipokampus ve prefrontal korteks NLRP3 değerleri verilmiştir. Hipokampus NLRP3 değerleri OVX grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir($p=0.008$)(Şekil 17). Prefrontal korteks NLRP3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 9 Hipokampus ve prefrontal korteks NLRP3 değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	P değeri
Hipokampus (ng/ml)	6.3±1.1	5.7±1.2	8.15* ^{&} ±1	7.3±1.9	0.008
Prefrontal korteks (ng/ml)	7.1±1.6	7±1	6.5±1.1	5.8±1.1	0.157

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna göre anlamlı farkları gösterir. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 17. Hipokampus NLRP3 değerleri. * Kontrol grubuna göre anlamlı farkları gösterir. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

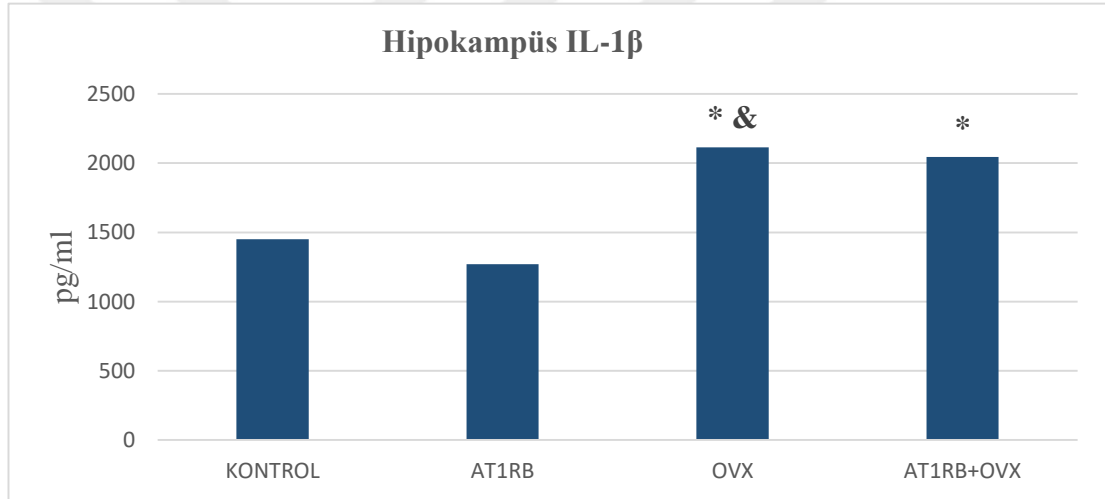
4.4.4 Hipokampus ve prefrontal korteks IL-1 β sonuçları

Hipokampus ve prefrontal korteks IL-1 β değerleri Tablo 10’da verilmiştir. Hipokampus IL-1 β değerleri OVX ve AT1RB+OVX gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oldu (p=0.001)(Şekil 18). Prefrontal korteks IL-1 β değerleri gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.073).

Tablo 10 Hipokampus ve prefrontal korteks IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL	AT1RB	OVX	AT1RB+OVX	p değeri
Hipokampus (pg/ml)	1450 \pm 41	1270 \pm 44	2115* $\&$ \pm 27	2045* \pm 49	0.001
Prefrontal korteks (pg/ml)	1075 \pm 10	1320 \pm 16	1405 \pm 23	1360 \pm 40	0.073

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. * Kontrol grubuna gore, & AT1RB grubuna gore, # OVX grubuna gore anlamlı farkları gosterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



şekil 18. Hipokampus IL-1 β değerleri. * Kontrol grubuna gore, & AT1RB grubuna gore, # OVX grubuna gore anlamlı farkları gosterir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Her bir gruptaki MDA, GSH, BDNF, NLRP3 ve IL-1 β 'nin korelasyon analizi sonuçlarına gore değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Kadınlarda doğal menopoz yaşından önce çift taraflı overlerin çıkarılması orta düzeyde kognitif fonksiyon bozukluğuna, demans, anksiyete ve depresyon tipi ruhsal problemlere neden olmaktadır. Overektomi ve yaşlanma ile ilgili Mayo Klinik tarafından yapılan çalışmada demans, anksiyete ve depresyonun görülme sıklığının erken dönemde menopoza giren kadınlarda iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (182). Kadınlarda menopoz sonrası artan bu nörodavranışsal bozuklukların gelişimine estrogen replasman tedavisinin (ERT) etkili olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ERT'nin nörobilişsel fayda sağladığı kanıtlanmış olsa bile, bazı kadınlarda (örneğin, aktif tromboz, endometriozis veya meme kanseri öyküsü nedeniyle) bu tedavi seçeneği kontrendikedir (183).

Klinik ve insan çalışmalarında AT1R blokerlerinin kan basıncı azaltıcı etkisinin dışında beyinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. AT1RB'nin kan basıncı düşürücü etkisinin ötesinde ortaya çıkan koruyucu etkisi inflamasyonun, oksidatif hasarın ve mitokondriyal hasarın azaltılması, sirtuin 3 gibi koruyucu genlerin yapımının artışı ile gerçekleştiği bildirilmektedir (46). Klinik çalışmalarda AT1R blokerleri kullanımında diyabete bağlı demans riskinin (184) ve diğer antihipertansif ilaçlara göre demans riskinin azaldığı tespit edilmiştir (149). Deneysel hayvan çalışmaları bu klinik çalışmaları destekler şekilde bulgular ortaya koymuştur. AT1R blokerlerinin anksiyete ve depresyon benzeri davranışı azalttığı (185), travmatik (186) ve iskemik beyin hasarını (187), vasküler demans modelinde bilişsel fonksiyonlarındaki bozulmayı ve oksidatif strese bağlı nöronal hasarı engelleyebildiği gösterilmiştir(188).

Bu çalışmada overektomi uygulaması sıçanlarda anksiyete ve depresyon benzeri davranışta artışa neden olmuştur. Zorlu yüzme testinde immobilizasyon süresinin artışı depresyon benzeri davranışı gösterirken ve açık alan testinde geçilen kare sayısı ve şahlanma süresindeki azalma anksiyete benzeri davranışı göstermektedir. Çalışmamızda valsartan uygulamasının overektomiye bağlı depresyon ve anksiyete benzeri davranışları tedavi edici yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar AT1R blokerlerinin kan basıncından bağımsız olarak overektomi ile oluşan davranışsal değişikliklerde nörokoruyucu etkileri olduğunu göstermektedir.

Bazı klinik çalışmalarda antihipertansif olarak AT1R bloklerinin kullanımının demans gelişim insidansını azalttığını fakat bu koruyucu etkide antihipertansif etkinliğin de rol oynayabildiğini göstermektedir (189). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise AT1RB'lerin nörokoruyucu etkinliği çoğunlukla antihipertansif etkiden bağımsız olarak gerçekleştiği bildirilmektedir (190). Ek olarak Li ve arkadaşları (149) postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları üzerinde AT1R'nin kan basıncı değişimi olmadan bilişsel fonksiyonlar üzerinde koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da kan basıncı değişikliği olmadan AT1RB olan valsartan overektomi ile gelişen nörodavranışsal değişikliklerin azaltılmasında etkili olmuştur. Bu bulgular AT1RB'leri kan basıncı değişimi olmadan davranışsal değişiklikler üzerinde koruyucu etki göstermesi açısından Glenda ve arkadaşlarının (190) yaptığı çalışma sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (benzodiazepinler, selektif serotonin geri alım inhibitörler, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar veya monoamin oksidaz inhibitörleri) kullanan kişilerin hayat kaliteleri ve temel aktiviteleri üzerinde bazı yan etkilere sahiptir. Aynı zamanda kullanılan bu ilaçlar sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin seviyesini artırmaları için 3-4 hafta gibi bir süreye ihtiyaç vardır. Bu gecikme, hedef limbik alanların monoaminerjik projeksiyonlarındaki nörotransmitter sistemlerinde yavaş nörokimyasal ve yapısal değişikliklerin meydana geldiğini düşündürmektedir. Orta düzeyde bilişsel fonksiyon bozukluklarının tedavisinde kullanılacak tedavi seçeneği son derece sınırlıdır. Bu nedenle, AT1RB'leri anksiyete ve bilişsel bozuklukların tedavisi için yeni bir terapötik strateji olarak kullanması bu ilaçların genel olarak iyi tolere edilmesi ve yan etkilerin düşük olması büyük bir avantaj sağlayabilecektir. Stres beyinde benzodiazepin reseptörlerinin yapımını artırırken, gama amino bütirik asit A (GABAA) reseptör aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. AT1RB lipopolisakkarit ile oluşturulan modelde GABAA reseptör aktivitesindeki azalmayı ve kortikotropin serbestleştirici faktör yapımını azaltarak anksiyolitik etki gösterdiği tespit edilmiştir (191).

Çeşitli in vivo ve in vitro çalışma nöroinflamatuvar olayların depresyon gelişimi ve BDNF yapımını etkilemesi ile ilişkilendirilmektedir. LPS veya proinflamatuvar sitokinlerin beyinde BDNF protein ve mRNA düzeylerinde belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. AT1RB ile diyabete bağlı ortaya çıkan BDNF yapımındaki

azalma depresyon benzeri davranışı engellenmiştir (192). Çalışmamız sonucunda AT1R blokerleri normotansif, doğal yaşından önce menopoz gelişen kişilerde ortaya çıkan depresyon ve anksiyete benzeri davranışı azaltmada tedavi edici bir ajan olarak görülmektedir. Bu etkinin ortaya çıkmasında hipokampüste BDNF düzeylerinin artışı rol oynamaktadır. Depresyon ve anksiyete kişinin düşünce, davranış, ve kendini iyi hissetmesini etkileyen en yaygın mental sağlık problemlerindendir. Hipokampus, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ve tedavisinde yer alan limbik sistemin önemli bir bileşenidir. Yakın zamanda yapılan postmortem ve beyin görüntüleme çalışmalarında, depresyon veya anksiyeteye sahip hastaların prefrontal korteks ve hipokampüsünde atrofi veya nöron kaybının olduğu tespit edilmiştir (193). Klinik olarak depresyon ve anksiyete beyin renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesindeki azalma veya artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Önceki çalışmalar AT1RB olan valsartanın kullanımı amiloid beta ile oluşan uzaysal hafıza bozukluklarını engelleyebildiğini göstermiştir (194). Fizyolojik ve psikolojik stresler hipokampal subgranüler alandaki öncü hücrelerin çoğalmasını ve hipokampal granüler nöron oluşumunu engellediği bilinmektedir. Antidepresantların kullanımı bu etkiye karşı koyabilmektedir. Bu etki BDNF ve TrkB reseptör yapımında artış ile ilişkilidir (195). Bu bulguları genişletmek ve valsartanın overektomize sıçanlarda oluşan depresyon ve anksiyete modelinde davranışsal etkilerini incelemek önemlidir. Kronik strese maruz bırakılan sıçanlarda valsartan tedavisi sonrasında anksiyete ve depresyon davranışlarında azalmanın BDNF yapımında artış ile birlikte olduğu bulunmuştur (185). Ayrıca overektomize dişi sıçanlarda özellikle hipokampal alanda azalan BDNF seviyesi de depresyon benzeri davranışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (196). Bizim çalışmamızda hipokampüste BDNF düzeyi overektomi ile azalmıştır ve valsartan tedavisi ile BDNF seviyesi korunmuştur. Valsartan ile ortaya çıkan antidepresan ve anksiyolitik etkide hipokampüste artan BDNF seviyesi ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Renin-angiotensin aldosteron sistemi BDNF ve TrkB reseptör miktarını beyinde etkileyebilmektedir. Serebral iskeminin deneysel modelinde AT1RB olan candesartan enfarkt hacimi ve nörolojik hasarı azaltırken aynı zamanda TrkB reseptör mRNA yapımı artırdığı saptanmıştır (197)

RAS periferik sıvı homeostazı ve kardiyovasküler fonksiyon ile ilişkilidir, ancak son kanıtlar beyinde fonksiyonel bir rol oynadığını göstermektedir. RAS, depresif belirtiler dahil stres yanıtı ile ilgili fizyolojik ve davranışsal parametreleri

düzenlemektedir (198). RAS'a ait tüm bileşenler beyinde sentezlenmektedir. Sirkümventriküler organlardaki serebrovasküler endotelial hücreler AT1R ve AT2R aracılığı ile hem periferde hem de beyin içinde sentezlenen Ang II'ye yanıt oluşturabilmektedir. Angiotensin II'nin her iki reseptör tipi prefrontal korteks ve hipokampüsde yapılmaktadır ve bu alanlar depresyonun nörobiyolojisinde önemli bir yere sahiptir (127). Angiotensin II'nin stresle ortaya çıkan davranışsal sonuçlarla ilgili merkezi bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar akut ve kronik stresin hipotalamus-hipofiz aksisinde hem Ang II hem de AT1R yapımını artırdığını göstermiştir (199). Ayrıca AT1R blokeri olan candesartan ile pituitar adrenokortikotropik ve kortizol seviyesinin artışı engellenmiştir (166). Genetik rekombinasyon ile üretilen Ang'den yoksun farelerde depresyon benzeri davranışın ortadan kalktığı da gösterilmiştir (200).

Beyin AT1 reseptörleri beyin inflamasyonu, serebrovasküler fonksiyon ve stresin fizyolojik kontrolünde önemli rol oynamaktadır. AT1R blokerleri ile yapılan çalışmaların sonuçları AT1 reseptörlerinin kontrolsüz aşırı aktivasyonunun inflamasyon ve strese patolojik cevapla karakterize olduğunu göstermektedir (44). AT1 blokerlerinin lipopolisakkaritle oluşturulan sistemik inflamasyon sonrasında beyin inflamasyonunu (50), hipertansiyon ile oluşan serebrovasküler inflamasyonu (137), serebral iskemi (201) ve travmatik beyin hasarı (202) sonrasında beyin inflamatuvar cevabı azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Sistemik AT1R blokerlerinin kullanımı vasküler endotelial hücreler, makrofajlar ve adrenal bezde bulunan periferik AT1 reseptörlerini antagonize ederek proinflamatuvar sitokin yapımının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca AT1 reseptörlerinin uyarımı sitokinlerin yapımında rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu ile birlikte intrasellüler inflamatuvar olaylar ve oksidatif stres artışına neden olmaktadır (44). AT1RB bu etkilerinin yanı sıra beyin dokusunda inflamasyonu mikroglial ve astrositlerin aktivasyonu yolu ile de engelleyebilmektedir. AT1RB'leri LPS ile oluşan beyin dokusundaki inflamatuvar cevabı mikroglial aktivasyonu ve IL-1 β yapımının engellenmesi ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (48). Bizim çalışmamızda overektomi hipokampüsde IL-1 β düzeylerinin arttığı, valsartan uygulamasının ile hipokampal ve prefrontal kortekste IL-1 β düzeylerinde değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. Overektomi sonrası artan depresyon benzeri davranışın gelişiminde hipokampüsde IL-1 β yapımındaki artışın etkili olabileceğini görülmektedir. Menopoza geçişte

kadınlarda depresyona yatkınlık ve stres duyarlılığında bir artış gözlenmektedir. Estrojenler beyinde ruh hali ve duygusal davranış ile ilgili beyin alanlarının fonksiyonunu etkilemektedir. Çeşitli çalışmalar düşük estrojen seviyesi ve duygusal durum ile ilişkili hastalıklar arasında yakın ilişkiyi ortaya koymuşlardır (203,204) Son zamanlarda nöroinflamasyonun depresif semptomlarının gelişiminde santral rol oynadığı bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalar depresyon modellerinde nöroinflamasyonun toll benzeri reseptör 4 (TLR-4), NF- κ B ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterize olduğunu göstermiştir (84,202,204,205).

Son zamanlarda inflamazomların özellikle NLRP3'ün santral sinir sistemine ait inflamatuvar cevabının gelişimde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Ayrıca depresyonun patogenezinde NLRP3'ün rol oynadığı ileri sürülmektedir. Major depresif hastalarda NLRP3 aktivasyonunun gerçekleştiği ve deneysel çalışmalarda da depresyon benzeri davranışın oluşumunda etkili olduğu ortaya konmuştur. Nöroinflamasyonun estrojen eksikliği ile oluşan depresyonun fizyopatolojisinde yer aldığı bildirilmektedir. Overektomi sonrası dişi sıçanların hipokampuslerinde NLRP3 ile birlikte IL-1 β düzeylerinin arttığıda saptanmıştır (206). IL-1 β depresyon benzeri davranışın ortaya çıkışında temel rol oynayan proinflamatuvar sitokindir. IL-1 β 'nın intraserebroventriküler alana uygulanması depresyon benzeri davranışa neden olurken, IL-1 β reseptör eksikliği olan farelerde depresyon davranışının ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Wang ve arkadaşları (206) overlerin olmadığı hayvanlarda depresyon benzeri davranışın oluşumunda IL-1 β artışının etkili olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada overektomi sonrası hipokampal alanda NLRP3 seviyesinde artış saptanmıştır. Bu bilgiler göz önüne alındığında çalışmamızda overektomi sonrasında depresyon benzeri davranışın oluşumunun fizyopatolojisinde hipokampal alanda NLRP3 ve IL-1 β seviyesinde artış ve BDNF düzeyinde azalmanın olduğu gözlenmektedir. AT1RB ile depresyon benzeri davranışın azaldığı görülmüştür. Bu etkide hipokampal alanda proinflamatuvar süreçlerin azaltılmasından çok BDNF seviyelerinin korunması etkili olduğu görülmektedir.

Oksidatif stres depresyon benzeri davranışın ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (207). Estrojenler SOR yapımını ve lipid peroksidasyonunu engelleyebilmekte ve antioksidan enzimlerin yapımını değiştirebilmektedir (208). Çalışmamızda overektomi sonrasında hipokampus MDA seviyelerinde artış gözlenirken, GSH düzeylerinde azalma saptanmıştır ve bu değişiklikleri valsartan

tedavisi sadece hipokampal alanda engellemiştir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar Behling ve arkadaşlarının (208) yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Bu araştırmacılar da overektomi sonrasında hipokampüste oksidatif stresin arttığını bulmuşlardır. Ayrıca depresif hastaların beyinlerinde oksidatif stresin artışı postmortem olarak gösterilmiştir (209). Bu çalışmada gözlemlenen hipokampüste GSH seviyesindeki azalma ve yüksek MDA seviyesi, hipokampüsün overektomi ile tetiklenen SOR'u ortadan kaldıramadığını veya SOR aşırı artışına bağlı olarak antioksidan enzimlerin inaktivasyonunu yansıtabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda overektomize sıçanlarda depresyon ve anksiyete benzeri davranışların arttığı görülmüştür. Bu davranış bozuklukları hipokampüste oksidatif stres hasarı, NLRP3, IL-1 β ve BDNF düzeylerinde değişikliklere neden olmuştur. Anjiyotensin II tip I reseptör blokleri olan valsartan tedavisi depresyon ve anksiyete benzeri davranış bozukluklarını azaltmış ve oksidatif stres ile BDNF düzeylerini korumuştur. Bununla birlikte valsartan NLRP3 ve IL-1 β düzeyleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Sonuç olarak bu tez çalışmasında AT1 reseptör blokleri valsartanın antidepresif ve antianksiyetik özelliğinin hipokampüste oksidatif stres düzeyleri ve BDNF aracılığıyla yaptığı ilk defa gösterilmiştir. Depresyon ve kardiyovasküler bozukluklar arasındaki yüksek komorbidite göz önüne alındığında, sonuçlarımız valsartanın potansiyel tedavi edici bir seçenek olabileceğini ve hatta yeni bir antidepresan ilaç sınıfı olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Tianyi Huang, Brian M. Lin, Susan Redline, Gary C. Curhan, Frank B. Hu, Tworoge. Type of menopause, age at menopause, and risk of developing obstructive sleep apnea in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 187(7):1370–9, 2018
2. Yamatani H, Takahashi K, Yoshida T, Soga T, Kurachi H. Differences in the fatty acid metabolism of visceral adipose tissue in postmenopausal women. *Menopause.* 21(2):170–6, 2014
3. Wen Y, Doyle MCT, Cooke T, Feely J. Effect of menopause on low-density lipoprotein oxidation: Is oestrogen an important determinant? *Maturitas.* 34(3):233–8, 2000
4. Baeza I, De Castro NM, Giménez-Llort L, De la Fuente M. Ovariectomy, a model of menopause in rodents, causes a premature aging of the nervous and immune systems. *J Neuroimmunol.* 219(1–2):90–9, 2010
5. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology.* 33(1):3–17, 2008
6. Flanagan-Cato LM. Estrogen-induced remodeling of hypothalamic neural circuitry. *Front Neuroendocrinol.* 21(4):309–29, 2000
7. Graziottin A, Serafini A. Depression and the menopause: Why antidepressants are not enough? *Menopause.* 15(2):76–81, 2009
8. Frey BN, Lord C, Soares CN. Depression during menopausal transition: A review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause.* 14(3):123–8, 2008
9. Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca J V., Alperi JD. Menopause: A review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr.* 42(3):289–306, 2006

10. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D. Mammographic density change with estrogen and progestin therapy and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 109(9):1–7, 2017
11. Gu S, Jing L, Li Y, Huang JH, Wang F. Stress induced hormone and neuromodulator changes in menopausal depressive rats. *Front Psychiatry.* 9:1–8, 2018
12. Da Silva Morrone M, Schnorr CE, Behr GA, Gasparotto J, Bortolin RC, Moresco KS. Oral administration of curcumin relieves behavioral alterations and oxidative stress in the frontal cortex, hippocampus, and striatum of ovariectomized Wistar rats. *J Nutr Biochem* 32:181–8, 2016
13. Jeffrey A. Blair , Russell Palm , Jaewon Chang , Henry McGee XZ, Xinglong Wang GC. Luteinizing hormone downregulation but not estrogen replacement improves ovariectomy-associated cognition and spine density loss independently of treatment onset timing. *Horm Behav.* 78:60–6, 2016
14. Reding KM, Schmidt PJ, Rubinow DR. Perimenopausal depression and early menopause: Cause or consequence? *Menopause.* 24(12):1333–5, 2017
15. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 72(7):714–26, 2015
16. Perich T, Ussher J, Meade T. Menopause and illness course in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disord.* 19(6):434–43, 2017
17. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 75(2):149–57, 2018
18. Stone EA, Quartermain D, Lin Y, Lehmann ML. Central α 1-adrenergic system in behavioral activity and depression. *Biochem Pharmacol.* 73(8):1063–75, 2007
19. Soares CN. Menopause and depression: Keep your eye on the long run. *Menopause.* 23(12):1272–4, 2016

20. Malinow R. Depression: Ketamine steps out of the darkness. *Nature*. 533(7604):477–8, 2016
21. Moeller SJ, Parvaz MA, Shumay E, Wu S, Beebe-Wang N, Konova AB. Monoamine polygenic liability in health and cocaine dependence: Imaging genetics study of aversive processing and associations with depression symptomatology. *Drug Alcohol Depend* 140:17–24, 2014
22. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 45:54–63, 2013
23. Marshe VS, Maciukiewicz M, Rej S, Tiwari AK, Sibille E, Blumberger DM. Norepinephrine transporter gene variants and remission from depression with venlafaxine treatment in older adults. *Am J Psychiatry*. 174(5):468–75, 2017
24. Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand*. 102:24–9, 2000
25. Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*. 7:23–28, 2002
26. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 59(12):1116–27, 2006
27. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther*. 138(2):155–75, 2013
28. Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U. Region-Specific Neurotrophin Imbalances in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 57(6):846–51, 2000
29. Allen SJ, Wilcock GK, Dawbarn D. Profound and selective loss of catalytic TrkB immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 264(3):648–51, 1999
30. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramee GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. 7(5):695–702, 1991

31. Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 270(1):45–8, 1999;
32. Ferrer I, Goutanc E, Marinb C, Reyb TR. Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. *Brain Res.* 257–61, 2000
33. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry.* 54(1):70–5, 2003
34. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review. *Front Neurosci.* 8(9):1–22, 2014
35. González H, Elgueta D, Montoya A, Pacheco R. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *J Neuroimmunol.* 274(1–2):1–13, 2014
36. Jarrott B, Williams SJ. Chronic brain inflammation: The neurochemical basis for drugs to reduce inflammation. *Neurochem Res.* 41(3):523–33, 2016
37. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear-and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology.* 42(1):254–70, 2017
38. Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, Jacobs J, Suy E, Vandervorst C. Evidence for a systemic immune activation during depression: Results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol Med.* 22(1):45–53, 1992
39. Song L, Pei L, Yao S, Wu Y, Shang Y. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 11: 1-17, 2017
40. Su WJ, Zhang Y, Chen Y, Gong H, Lian YJ, Peng W. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model. *Behav Brain Res.* 322:1–8, 2017

41. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 31:105–14, 2013
42. Zhang Y, Liu L, Liu YZ, Shen XL, Wu TY, Zhang T. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 18(8):1–8, 2015
43. Zhang Y, Liu L, Peng YL, Liu YZ, Wu TY, Shen XL. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci Ther.* 20(2):119–24, 2014
44. Saavedra JM. Angiotensin II AT₁ receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci.* 123(10):567–90, 2012
45. Abareshi A, Anaeigoudari A, Norouzi F, Shafei MN, Boskabady MH, Khazaei M. Lipopolysaccharide-induced spatial memory and synaptic plasticity impairment is preventable by captopril. *Adv Med.* 2016(5):1-8, 2016
46. Saavedra JM. Evidence to consider angiotensin II receptor blockers for the treatment of early alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol.* 36(2):259–79, 2016
47. Rodriguez-Perez AI, Borrajo A, Rodriguez-Pallares J, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation. *Glia.* 63(3):466–82, 2015;
48. Saavedra JM, Sánchez-Lemus E, Benicky J. Blockade of brain angiotensin II AT₁ receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: Therapeutic implications. *Psychoneuroendocrinology.* 36(1):1–18, 2011
49. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens.* 28(3):289–99, 2015
50. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, Pang T, Orecna M, Wang J. Angiotensin II AT₁ receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology.* 36(4):857–70, 2011
51. Xu Y, Xu Y, Wang Y, Wang Y, He L, Jiang Z. Telmisartan prevention of LPS-induced microglia activation involves M2 microglia polarization via CaMKK β -dependent AMPK activation. *Brain Behav Immun.* 50:298–313, 2015

52. Villapol S, Balarezo MG, Affram K, Saavedra JM, Symes AJ. Neurorestoration after traumatic brain injury through angiotensin II receptor blockage. *Brain*. 138(11):3299–315, 2015
53. Sun H, Wu HQ, Yu X, Zhang GL, Zhang R, Zhan SQ. Angiotensin II and its receptor in activated microglia enhanced neuronal loss and cognitive impairment following pilocarpine-induced status epilepticus. *Mol Cell Neurosci*. 65:58–67, 2015
54. Miyoshi M, Miyano K, Moriyama N, Taniguchi M, Watanabe T. Angiotensin type 1 receptor antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced stimulation of rat microglial cells by suppressing nuclear factor κ B and activator protein-1 activation. *Eur J Neurosci*. 27(2):343–51, 2008
55. Abareshi A, Hosseini M, Beheshti F, Norouzi F, Khazaei M, Sadeghnia HR. The effects of captopril on lipopolysaccharide induced learning and memory impairments and the brain cytokine levels and oxidative damage in rats. *Life Sci*. 167:46–56, 2016
56. Bhat SA, Goel R, Shukla R, Hanif K. Angiotensin receptor blockade modulates NF κ B and STAT3 signaling and inhibits glial activation and neuroinflammation better than angiotensin-converting enzyme inhibition. *Mol Neurobiol*. 53(10):6950–67, 2016
57. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W. Executive summary: Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Climacteric*. 4(4):267–72, 2001
58. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 19(4):387–95, 2012
59. Kirkwood TBL. Ovarian ageing and the general biology of senescence. *Maturitas*. 30(2):105–11, 1998
60. Øverlie I, Mørkrid L, Andersson AM, Skakkebæk NE, Moen MH, Holte A. Inhibin A and B as markers of menopause: A five-year prospective longitudinal study of hormonal changes during the menopausal transition. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 84(3):281–5, 2005

61. Burger H. The menopausal transition - Endocrinology. *J Sex Med.* 5(10):2266–73, 2008
62. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril.* 62(1):20–7, 1994
63. De La Fuente M. Role of neuroimmunomodulation in aging. *Neuroimmunomodulation.* 15(4–6):213–23, 2008
64. Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des.* 15(26):3003–26, 2009
65. Kumar R., Burns EA. Age-related decline in immunity: Implications for vaccine responsiveness. *Expert Rev Vaccines.* 7(4):467–79, 2008
66. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: *J Pathol.* 214(2):231–41, 2008
67. Arlt W, Hewison M. Hormones and immune function: Implications of aging. *Aging Cell.* 3(4):209–16, 2004
68. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: How basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci.* 26(41):10332–48, 2006
69. Sarkaki A, Amani R, Badavi M, Safahani M, Aligholi H. Effect of ovariectomy on reference memory version of morris water maze in young adult rats. *Iran Biomed J.* 12(2):123–8, 2008
70. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: Epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr.* 10(6):471–8, 2005
71. Acosta JI, Mayer L, Talboom JS, Tsang CWS, Smith CJ, Enders CK. Transitional versus surgical menopause in a rodent model: Etiology of ovarian hormone loss impacts memory and the acetylcholine system. *Endocrinology.* 150(9):4248–59, 2009

72. Wright LE, Christian PJ, Rivera Z, Van Alstine WG, Funk JL, Bouxsein ML. Comparison of skeletal effects of ovariectomy versus chemically induced ovarian failure in mice. *J Bone Miner Res.* 23(8):1296–303, 2008
73. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the U.S. household population, 2009-2012. *NCHS Data Brief.* 172:1–8, 2014
74. Campbell KE, Dennerstein L, Finch S, Szoek CE. Impact of menopausal status on negative mood and depressive symptoms in a longitudinal sample spanning 20 years. *Menopause.* 24(5):490–6, 2017
75. Wang F, Pan F, Shapiro LA, Huang JH. Stress induced neuroplasticity and mental disorders 2018. *Neural Plast.* 2018:1-3, 2018
76. Gu S, Wang W, Wang F, Huang JH. Neuromodulator and emotion biomarker for stress induced mental disorders. *Neural Plast.* 2016:1-6, 2016
77. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause.* 17(4):823–7, 2010
78. Zahavi AY, Sabbagh MA, Washburn D, Mazurka R, Bagby RM, Strauss J. Serotonin and dopamine gene variation and theory of mind decoding accuracy in major depression: A preliminary investigation. *PLoS One.* 11(3):1–17, 2016
79. Zheng Z, Gu S, Lei Y, Lu S, Wang W, Li Y. Safety needs mediate stressful events induced mental disorders. *Neural Plast.* 2016:1-6, 2016.
80. Muhammed K, Manohar S, Ben Yehuda M, Chong TTJ, Tofaris G, Lennox G. Reward sensitivity deficits modulated by dopamine are associated with apathy in Parkinson's disease. *Brain.* 139(10):2706–21, 2016
81. Wright B, Alexander D, Aghahoseini A. Does preoperative depression and/or serotonin transporter gene polymorphism predict outcome after laparoscopic cholecystectomy? *BMJ Open.* 6(9):1-7, 2016
82. Michel TM, Frangou S, Thiemeyer D, Camara S, Jecel J, Nara K. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder—a postmortem study. *Psychiatry Res.* 151(1–2):145–50, 2007

83. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 56(1):18–27, 2014
84. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry.* 13(7):717–28, 2008
85. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev.* 66(1):80–101, 2014
86. Expression A, Genes OF, In I, In A, Cortex F, Depression M. Inflammation and Apoptosis in Frontal Cortex in. 16(7):751–62, 2012
87. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 161(4):598–607, 2004
88. Michel TM, Camara S, Tatschner T, Frangou S, Sheldrick AJ, Riederer P. Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression. *World J Biol Psychiatry.* 11(2):314–20, 2010
89. Michel TM, Thome J, Martin D, Nara K, Zwerina S, Tatschner T. Cu, Zn- And Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J Neural Transm.* 111(9):1191–201, 2004
90. Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Curr Pharm Des.* 18:5890–9, 2012
91. Maziere C, Auclair M, Maziere JC. Tumor necrosis factor enhances low density lipoprotein oxidative modification by monocytes and endothelial cells. *FEBS Lett.* 338(1):43–6, 1994
92. Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, Sliwowski Z, Pajdo R, Brzozowski B. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol.* 65(5):613–22, 2014

93. Vaváková M, ůuračková Z, Trebatická J. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxid Med Cell Longev.* 2015:1-12, 2015.
94. Barton C, Sklenicka J, Sayegh P, Yaffe K, Schubert CC, Boustani M. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 55(2):391–3, 2003
95. Gałecki P, Szemraj J, Bińkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Reports.* 61(3):436–47, 2009
96. Tejada GS, Díaz-Guerra M. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies. *Int J Mol Sci.* 18(2):1–24, 2017
97. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The role of BDNF in the neuroimmune axis regulation of mood disorders. *Front Neurol.* 10:1-10, 2019
98. Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol Ther.* 117(1):30–51, 2008
99. Filho CB, Jesse CR, Donato F, Giacomeli R, Del Fabbro L, da Silva Antunes M. Chronic unpredictable mild stress decreases BDNF and NGF levels and Na⁺,K⁺-ATPase activity in the hippocampus and prefrontal cortex of mice: Antidepressant effect of chrysin. *Neuroscience.* 289:367–80, 2015
100. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 35(3):744–59, 2011
101. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One.* 7(8):12–4, 2012

102. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry*. 64(6):527–32, 2008
103. Taliroz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 15(1):80–92, 2010
104. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res*. 136(1–2):29–37, 2005
105. Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol*. 33(1):116–25, 2012
106. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochovec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. 192:16–29, 2018
107. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 246:199–229 2013
108. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res*. 1617:113–25, 2015
109. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(45):16136–41, 2014
110. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Turecki G, Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 42:50–9, 2014
111. Tajfard M, Latiff LA, Reza Rahimi H, Mouhebati M, Esmaily H, Taghipour A. Serum inflammatory cytokines and depression in coronary artery disease. *Iran Red Crescent Med J*. 16(7):1-7, 2014

112. Lu M, Sun XL, Qiao C, Liu Y, Ding JH, Hu G. Uncoupling protein 2 deficiency aggravates astrocytic endoplasmic reticulum stress and nod-like receptor protein 3 inflammasome activation. *Neurobiol Aging*. 35(2):421–30, 2014
113. Zendedel A, Johann S, Mehrabi S, Joghataei M taghi, Hassanzadeh G, Kipp M. Activation and Regulation of NLRP3 Inflammasome by Intrathecal Application of SDF-1a in a Spinal Cord Injury Model. *Mol Neurobiol*. 53(5):3063–75, 2016
114. Agostini L, Martinon F, Burns K, Mcdermott MF, Hawkins PN, Rg Tschopp J. NALP3 Forms an IL-1-Processing Inflammasome with Increased Activity in Muckle-Wells Autoinflammatory Disorder containing protein called ASC binds and activates pro-caspase-1 (Martinon et al ASC contains a C-terminal CARD motif as well as an N-terminal CAR. *Immunity*. 20:319–25, 2004
115. Willingham SB, Bergstralh DT, O'Connor W, Morrison AC, Taxman DJ, Duncan JA. Microbial Pathogen-Induced Necrotic Cell Death Mediated by the Inflammasome Components CIAS1/Cryopyrin/NLRP3 and ASC. *Cell Host Microbe*. 2(3):147–59, 2007
116. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol*. 9(8):857–65, 2008
117. Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, Lara-Tejero M, Lichtenberger GS, Grant EP. Critical role for NALP3/CIAS1/cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity*. 24(3):317–27, 2006
118. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β 2 in type 2 diabetes. *Nat Immunol*. 11(10):897–904, 2010
119. Martinon F, Burns K, Boveresses C, Epalinges C-. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. 10:417–26, 2002
120. Choi AJS, Ryter SW. Inflammasomes: Molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. *Mol Cells*. 37(6):441–8, 2014

121. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 36:111–7, 2014
122. Skrbic R, Igić R. Seven decades of angiotensin (1939-2009). *Peptides.* 30(10):1945–50, 2009
123. Salzet M, Deloffre L, Breton C, Vieau D, Schoofs L. The angiotensin system elements in invertebrates. *Brain Res Rev.* 36(1):35–45, 2001
124. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 50(1):439–65, 2010
125. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 86(3):747–803, 2006
126. Saavedra JM. Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev.* 13(2):329–80, 1992
127. Saavedra JM. Brain angiotensin II: New developments, unanswered questions and therapeutic opportunities. *Cell Mol Neurobiol.* 25(3–4):485–512, 2005
128. Iwai N, Inagami T, Ohmichi N, Nakamura Y, Saeki Y. Differential Regulation Receptor Of Rat AT1a mRNA AND AT1b. *Biochem Biophys Res Commun.* 188(1):298–303, 1992
129. Tsutsumi K, Saavedra JM. Differential development of angiotensin ii receptor subtypes in the rat brain. *Endocrinology.* 128(1):630–2, 1991
130. Llorens-Cortes C, Greenberg B, Huang H, Corvol P. Tissular expression and regulation of type 1 angiotensin II receptor subtypes by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Hypertension.* 24(5):538–48, 1994
131. Jöhren O, Saavedra JM. Expression of at1A and at1B angiotensin II receptor messenger RNA in forebrain of 2-wk-old rats. *Am J Physiol.* 271(1):104-12, 1996
132. Sánchez-Lemus E, Benicky J, Pavel J, Saavedra JM. In vivo Angiotensin II AT1 receptor blockade selectively inhibits LPS-induced innate immune response and ACTH release in rat pituitary gland. *Brain Behav Immun.* 23(7):945–57, 2009

133. Sanchez-Lemus E, Murakami Y, Larrayoz-Roldan IM, Moughamian AJ, Pavel J, Nishioku T. Angiotensin II at1 receptor blockade decreases lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat adrenal gland. *Endocrinology*. 149(10):5177–88, 2008
134. Zhou J, Pavel J, Macova M, Yu ZX, Imboden H, Ge L. AT1 receptor blockade regulates the local angiotensin II system in cerebral microvessels from spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 37(5):1271–6, 2006
135. Fleegal-Demotta MA, Doghu S, Banks WA. Angiotensin II modulates BBB permeability via activation of the AT 1 receptor in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab*. 29(3):640–7, 2009
136. Liu HQ, Wei XB, Sun R, Cai YW, Lou HY, Wang JW. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 via an AT 1 receptor/nuclear factor- κ B pathway in brain microvascular endothelial cells. *Life Sci*. 78(12):1293–8, 2006
137. Zhou J, Ando H, Macova M, Dou J, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade abolishes brain microvascular inflammation and heat shock protein responses in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 25(7):878–86, 2005
138. Ando H, Zhou J, Macova M, Imboden H, Saavedra JM. Angiotensin II AT 1 receptor blockade reverses pathological hypertrophy and inflammation in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 35(7):1726–31, 2004
139. Yamakawa H, Jezova M, Ando H, Saavedra JM. Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT1 receptor inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab*. 23(3):371–80, 2003
140. Mendelsohn FAO, Quirion R, Saavedra JM. Autoradiographic localization of angiotensin II receptors in rat brain. *Isotopenpraxis*. 20(1):1575–9, 1984
141. Wosik K, Cayrol R, Dodelet-Devillers A, Berthelet F, Bernard M, Moundjian R. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood-brain barrier maintenance: Relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci*. 27(34):9032–42, 2007
142. Lanz T V, Ding Z, Ho PP, Luo J, Agrawal AN, Srinagesh H. Angiotensin II sustains brain inflammation in mice via TGF-b. 120(8):2782–94, 2010

143. Tang H, Pavel J, Saavedra JM, Brimijoin S. Type-1 angiotensin receptors are expressed and transported in motor and sensory axons of rat sciatic nerves. *Neuropeptides* . 43(2):81–92, 2009
144. Imboden H, Patil J, Nussberger J, Nicoud F, Hess B, Ahmed N. Endogenous angiotensinergic system in neurons of rat and human trigeminal ganglia. *Regul Pept* . 154(1–3):23–31, 2009
145. Pavel J, Tang H, Brimijoin S, Moughamian A, Nishioku T, Benicky J. Expression and transport of Angiotensin II AT1 receptors in spinal cord, dorsal root ganglia and sciatic nerve of the rat. *Brain Res*. 1246:111–22, 2008
146. Yang H, Raizada MK. MAP kinase-independent signaling in angiotensin II regulation of neuromodulation in SHR neurons. *Hypertension*. 32(3):473–81, 1998
147. Platten M, Youssef S, Eun MH, Ho PP, Han MH, Lanz T V.. Blocking angiotensin-converting enzyme induces potent regulatory T cells and modulates TH1- and TH17-mediated autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(35):14948–53, 2009
148. Burgess E, Muirhead N, De Cotret PR, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 20(4):893–900, 2009
149. Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: Prospective cohort analysis. *BMJ*. 340(7738):141, 2010
150. Johnson, Alan Kim; Grippo A. Sadness and broken heart: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *J Physiol Pharmacol*. 57(11):5–29, 2006
151. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 12(1):1–21, 2009

152. Centre L, Universite HDI, Introduction I, Neurotransmitters B, Neurotrophins D, Introduction I. Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary- Adrenocortical Regulation. 17(2):187–205, 2016
153. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends Neurosci. 31(9):464–8, 2008
154. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular depression” hypothesis. Arch Gen Psychiatry. 54(10):915–22, 1997
155. Holley C, Murrell SA, Mast BT. Psychosocial and vascular risk factors for depression in the elderly. Am J Geriatr Psychiatry. 14(1):84–90, 2006
156. Culang-Reinlieb ME, Johnert LC, Brickman AM, Steffens DC, Garcon E, Sneed JR. MRI-defined vascular depression: A review of the construct. Int J Geriatr Psychiatry. 26(11):1101–8, 2011
157. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. Prog Neurobiol. 85(1):1–74, 2008
158. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev. 35(3):804–17, 2011
159. Krishnan V, Nestler EJ. Linking Molecules To Mood. Am J Psychiatry. 167(11):1305–20, 2010
160. Yang G, Xi ZX, Wan Y, Wang H, Bi G. Changes in circulating and tissue angiotensin II during acute and chronic stress. NeuroSignals. 2(3):166–72, 1993
161. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(6):2669–74, 2010
162. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. Arch Gen Psychiatry. 60(1):24–8, 2003

163. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 583(2–3):174–85, 2008
164. Seltzer A, Bregonzio C, Armando I, Baiardi G, Saavedra JM. Oral administration of an AT 1 receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1028(1):9–18, 2004
165. Bregonzio C, Seltzer A, Armando I, Pavel J, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade selectively enhances brain AT2 receptor expression, and abolishes the cold-restraint stress-induced increase in tyrosine hydroxylase mRNA in the locus coeruleus of spontaneously hypertensive rats. *Stress.* 11(6):457–66, 2008
166. Armando I, Carranza A, Nishimura Y, Hoe KL, Barontini M, Terrón JA. Peripheral administration of an angiotensin II AT 1 receptor antagonist decreases the hypothalamic-pituitary-adrenal response to isolation stress. *Endocrinology.* 142(9):3880–9, 2001
167. Saavedra JM, Armando I, Bregonzio C, Juorio A, Macova M, Pavel J. A centrally acting, anxiolytic angiotensin II AT1 receptor antagonist prevents the isolation stress-induced decrease in cortical CRF 1 receptor and benzodiazepine binding. *Neuropsychopharmacology.* 31(6):1123–34, 2006
168. Fred C, Kaiser; Gene C, Palmer; Alan V, Wallace; Richard D, Carr; Lynne Fraser-Rae; Catherine H. Antianxiety properties of the angiotensin II antagonist, DUP 753, in the rat using the elevated plus-maze. *NeuroReport.* 3(10):922–4, 1992
169. Gard PR, Mandy A, Sutcliffe MA. Evidence of a possible role of altered angiotensin function in the treatment, but not etiology, of depression. *Biol Psychiatry.* 45(8):1030–4, 1999
170. Pedrañez A, Arcaya JL, Carrizo E, Rincón J, Viera N, Peña C. Experimental depression induces renal oxidative stress in rats. *Physiol Behav.* 104(5):1002–9, 2011
171. Martin P, Massol J, Puech AJ. Captopril as an antidepressant? Effects on the learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry.* 27(9):968–74, 1990

172. Murck H, Schüssler P, Steiger A. Renin-angiotensin-aldosterone system: The forgotten stress hormone system: Relationship to depression and sleep. *Pharmacopsychiatry*. 45(3):83–95, 2012
173. Frasura-Smith N, Lespérance F, Irwin MR, Talajic M, Pollock BG. The relationships among heart rate variability, inflammatory markers and depression in coronary heart disease patients. *Brain Behav Immun*. 23(8):1140–7, 2009
174. Wilkinson-Berka JL, Tan G, Jaworski K, Ninkovic S. Valsartan but not atenolol improves vascular pathology in diabetic ren-2 rat retina. *Am J Hypertens*. 20(4):423–30, 2007
175. Abelaira HM, Reúus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Rev Bras Psiquiatr*. 35(2):112–20, 2013
176. Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 64:293–310, 2016;
177. McArthur R, Borsini F. Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. *Pharmacol Biochem Behav*. 84(3):436–52, 2006
178. Steimer T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: Some conceptual issues. *Dialogues Clin Neurosci*. 13(4):495–506, 2011
179. Ramos A, Berton O, Mormède P, Chaouloff F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. *Behav Brain Res*. 85(1):57–69, 1997
180. Casini AF, Ferrali M, Pompella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *Am J Pathol*. 123(3):520–31, 1986
181. Aykaç G, Uysal M, Süha Yalçın A, Koçak-Toker N, Sivas A, Öz H. The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 36(1):71–6, 1985
182. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: Unanswered questions from the Mayo Clinic cohorts study of oophorectomy and aging. *Women's Heal*. 5(1):39–48, 2009

183. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 15(6):1050–9, 2008
184. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, Schulz PE, Patel JG, Chen H. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimer's Dement*. 8(5):437–44, 2012
185. Ping G, Qian W, Song G, Zhaochun S. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 124:5–12, 2014
186. Timaru-Kast R, Gotthardt P, Luh C, Huang C, Hummel R, Schäfer MKE. Angiotensin II receptor 1 blockage limits brain damage and improves functional outcome after brain injury in aged animals despite age-dependent reduction in AT1 expression. *Front Aging Neurosci*. 11:1–18, 2019
187. Chen L, Ren Z, Wei X, Wang S, Wang Y, Cheng Y. Losartan protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced apoptosis through β -arrestin1-mediated phosphorylation of Akt. *Eur J Pharmacol*. 815:98–108, 2017
188. Ozacmak VH, Sayan H, Cetin A, Akyıldız-Igdem A. AT1 receptor blocker candesartan-induced attenuation of brain injury of rats subjected to chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem Res*. 32(8):1314–21, 2007
189. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 352(9137):1347–51, 1998
190. Campos G V., de Souza AMA, Ji H, West CA, Wu X, Lee DL. The Angiotensin Type 1 Receptor Antagonist Losartan Prevents Ovariectomy-Induced Cognitive Dysfunction and Anxiety-Like Behavior in Long Evans Rats. *Cell Mol Neurobiol*. 39(7):1-14, 2019
191. Sánchez-Lemus E, Honda M, Saavedra JM. Angiotensin II AT 1 receptor blocker candesartan prevents the fast up-regulation of cerebrocortical benzodiazepine-1 receptors induced by acute inflammatory and restraint stress. *Behav Brain Res*. 232(1):84–92, 2012

192. Lenart L, Balogh DB, Lenart N, Barczy A, Hosszu A, Farkas T. Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signalling. *Diabetologia*. 62(8):1501–13, 2019
193. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression: Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 172:527–332, 1998
194. Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X. Valsartan lowers brain β -amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 117(11):3393–402, 2007
195. Castrén E. Neurotrophins as mediators of drug effects on mood, addiction, and neuroprotection. *Mol Neurobiol*. 29(3):289–301, 2004
196. Lu J, Xu Y, Hu W, Gao Y, Ni X, Sheng H. Exercise ameliorates depression-like behavior and increases hippocampal BDNF level in ovariectomized rats. *Neurosci Lett*. 573:13–8, 2014
197. Krikov M, Thone-Reineke C, Müller S, Villringer A, Unger T. Candesartan but not ramipril pretreatment improves outcome after stroke and stimulates neurotrophin BDNF/TrkB system in rats. *J Hypertens*. 26(3):544–52, 2008
198. Saavedra JM. Beneficial effects of Angiotensin II receptor blockers in brain disorders. *Pharmacol Res*. 125:91–103, 2017
199. Saavedra JM, Ando H, Armando I, Baiardi G, Bregonzio C, Jezova M. Brain angiotensin II, an important stress hormone: Regulatory sites and therapeutic opportunities. *Ann N Y Acad Sci*. 1018:76–84, 2004
200. Okuyama S, Sakagawa T, Sugiyama F, Fukamizu A, Murakami K. Reduction of depressive-like behavior in mice lacking angiotensinogen. *Neurosci Lett*. 261(3):167–70, 1999
201. Sironi L, Gelosa P, Guerrini U, Banfi C, Crippa V, Brioschi M. Anti-inflammatory effects of AT1 receptor blockade provide end-organ protection in stroke-prone rats independently from blood pressure fall. *J Pharmacol Exp Ther*. 311(3):989–95, 2004

202. Timaru-Kast R, Wyschkon S, Luh C, Schaible EV, Lehmann F, Merk P. Delayed inhibition of angiotensin II receptor type 1 reduces secondary brain damage and improves functional recovery after experimental brain trauma*. *Crit Care Med.* 40(3):935–44, 2012
203. Xu Y, Sheng H, Tang Z, Lu J, Ni X. Inflammation and increased IDO in hippocampus contribute to depression-like behavior induced by estrogen deficiency. *Behav Brain Res.* 288:71–8, 2015
204. Fedotova J, Dudnichenko T, Kruzliak P, Puchavskaya Z. Different effects of vitamin D hormone treatment on depression-like behavior in the adult ovariectomized female rats. *Biomed Pharmacother.* 84:1865–72, 2016
205. Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JLM, Bravo L, Berrocoso E, Caso JR. Origin and consequences of brain Toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression. *J Neuroinflammation.* 8:1–14, 2011
206. Wang Y, Xu Y, Sheng H, Ni X, Lu J. Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. *Behav Brain Res.* 307:18–24, 2016
207. Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Sadik NAH, Ali BM. Resveratrol and dimethyl fumarate ameliorate depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Brain Res.* 1701:227–36, 2018
208. Behling CS, Andrade AS, Putti JS, Mahl CD, Hackenhaar FS, da Silva ACA. Treatment of oxidative stress in brain of ovariectomized rats with omega-3 and lipoic acid. *Mol Nutr Food Res.* 59(12):2547–55, 2015
209. Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 14(1):123–30, 2011

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 05.04.2018
TOPLANTI NO : 2018/04

- 2- Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-08-05/04 Protokol no'lu "Overektomize Dişi Sıçanlarda Beyin Oksidatif Stres, BDNF ve İnflamatuvar Cevap ile Nörodavranışsal Değişiklikler Üzerine Angiotensin II İnhibisyonunun Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
Emine Yılmaz Sipahi

Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkan Vekili

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Salih Erdem

Doğum Tarihi: 24.06.1984

Mail: s_erdem67@hotmail.com

Adres: Bağlık Mah. Karanfil Sok. Erdem Sitesi, Kamil Erdem Apt. No:9 Kdz.Ereğli

Eğitim Bilgileri

2018-2020 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fizyoloji A.B.D Yüksek Lisans

2015-2018 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Biyoloji A.B.D Yüksek Lisans

2010-2015 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Biyoloji Lisans

Yayınlar

O. Cınar, MS Bolat, S. Erdem. The effects of antifibrotic agent-pirfenidone on penile cavernous function in experimental ischaemic priapism-induced rat model. *Journal of Sexual Medicine*, 2019;16(5):31.

E Gonca, D Çatlı, S Erdem The effects of thymoquinone in bupivacaine-induced cardiotoxicity *Karaelmas Science and Engineering Journal* 2019; 9 (1): 51-55

S. Erdem ve E. Gonca, Kannabinoid Reseptör Antagonistleri Am251 Ve Am630'un Anestezi Altındaki Sıçanlarda İskemi/Reperfüzyon İle Uyarılan Aritmiler Üzerine Etkileri, *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2018; 2(1): 35-42

İ. Turan, M. Ergenç, S. Erdem, VH. Özaçmak & H.Sayan Özaçmak, Sıçanlarda İntestinal İskemi Reperfüzyon ile Oluşan Akut Akciğer Hasarında Metforminin Koruyucu Etkileri, *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2018; 2(3): 119-124.

E. Gonca, F. Barut & S. Erdem, Cardioprotective Effect Of Zileuton: A 5-lipoxygenase Inhibitor Against Myocardial Ischemia/reperfusion Injury, *The Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2017; 25(2): 273-281.