

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

**DENEYSEL VASKÜLER DEMANS MODELİNDE ÇEVRESEL
ZENGİNLEŞTİRMESİNİN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞ
VE BEYİN İNFLAMATUAR CEVABI ÜZERİNE ETKİSİ**

Osman CENGİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK

ZONGULDAK
2019

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

**DENEYSEL VASKÜLER DEMANS MODELİNDE ÇEVRESEL
ZENGİNLEŞTİRMESİNİN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞ
VE BEYİN İNFLAMATUAR CEVABI ÜZERİNE ETKİSİ**

Osman CENGİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK

ZONGULDAK
2019

KABUL ve ONAY :

“DENEYSEL VASKULER DEMANS MODELİNDE ÇEVRESEL ZENGİNLEŞTİRMESİNİN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞ VE BEYİN İNFLAMATUAR CEVABI ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Yüksek Lisans Programı yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

26.06.2019

Başkan : Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK (Danışman)

Üye :Prof. Dr. Şerif DEMİR

Üye :Prof. Dr. Veysel Haktan ÖZAÇMAK

ONAY :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

TARİH: 26.06.2019

Prof. Dr. Veysel Haktan ÖZAÇMAK

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm yüksek lisans eğitim sürecinde ve tez projemin her aşamasında, bilimsel desteklerinin yanı sıra anlayışlarını, sevgilerini, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocalarıma; başta öğrencisi olmaktan onur duyduğum çok değerli anabilim dalı başkanı ve tez danışmanın Sayın Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK'a bilgi ve tecrübeleriyle her daim desteğini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Veysel Haktan ÖZAÇMAK'a ve Sayın Dr. Öğretim Üyesi İnci TURAN'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Gerekli eğitimim sürecindeki gerekse deney aşamasındaki katkılarından dolayı yüksek lisans eğitimini birlikte sürdürdüğüm arkadaşlarım Birgül ALTUĞ'a, Sümeyra ÖZTÜRK'e, Büşra ONAR'a ve Meryem ERGENÇ'e ve mesai arkadaşlarım Hasan Tahsin YILMAZ'a ve Bayram ÇAKAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman olduğu gibi tez döneminde de desteklerini hissettiğim aileme, anneme, babama ve kardeşime ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tüm bu süreçte anlayışıyla, sabrıyla, sevgisiyle ve saygısıyla beni her zaman motive eden, bana inanan, destekleyen sevgili eşim Burcu CENGİL'e teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (BAP No: 2016-26259946-01)

Osman CENGİL
Haziran 2019, ZONGULDAK

ÖZET

Osman CENGİL, Deneysel Vasküler Demans Modelinde Çevresel Zenginleştirmesinin Depresyon Benzeri Davranış ve Beyin İnflamatuvar Cevabı Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Tezi. Zonguldak, 2019.

Kronik serebral hipoperfüzyon enerji metabolizması bozukluğu, protein sentezi anormallikleri, glial aktivasyon, apoptoz, oksidatif stres, nöronal hasar, inflamatuvar cevap neden olur. Deneysel çalışmalarda çevresel zenginleştirmenin yaşlanma, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans modellerinde yararlı etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, kronik serebral hipoperfüzyonda çevresel zenginleştirmenin nöroprotektif etkisini depresyon benzeri davranışı ve nöroinflamasyonu değerlendirerek belirlemektir. Çalışmamızda 30 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlarda bilateral ortak karotid arter oklüzyonu ile kronik serebral hipoperfüzyon oluşturuldu. Çevresel zenginleştirme 4 hafta boyunca uygulandı. Hayvanlar; 1) Bir işlem yapılmayan standart kafeslerde barındırılan kontrol grubu (n:10), 2) Standart kafeslerde barındırılan kronik serebral hipoperfüzyon grubu (n:10), 3) 4 hafta boyunca çevresel zenginleştirmeye maruz bırakılan kronik serebral hipoperfüzyon +çevresel zenginleştirme grubu (n:10) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Sükroz tercih testi ve zorlu yüzme testi depresyon benzeri davranışı değerlendirmek için kullanıldı. Hipokampus ve kortekste BDNF, IL-1 β ve kaspaz-1 düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Gruplar arasındaki farklar Kruskal-Wallis ile ardından post-hoc Bonferroni testi ile gruplar içi farklılıklar değerlendirildi. Zorlu yüzme testinde hareketsizlik süresinin kronik serebral hipoperfüzyon grubunda arttığı ve çevresel zenginleştirme uygulaması ile azaldığı tespit edilmiştir. Hipokampüstaki BDNF seviyelerinin çevresel zenginleştirme uygulanan grupta kronik serebral hipoperfüzyon grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edildi. IL-1 β ve kaspaz-1 düzeyleri kronik serebral hipoperfüzyon sonrası artarken, bu artış çevresel zenginleştirme ile azaltılabilmektedir. Sonuç olarak, çevresel zenginleştirme hipokampüste inflamatuvar yanıtı azaltarak BDNF yapımını koruyarak kronik serebral hipoperfüzyon sonrası depresif davranış azaltmada etkili olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik serebral hipoperfüzyon, BDNF, IL-1 β , Kaspaz-1, Depresyon benzeri davranış, Çevresel zenginleştirme.

ABSTRACT

Osman Cengil, Effects of environmental enrichment on behavior like depression and inflamatur response in experimental vascular dementia models, Zonguldak Bülent Ecevit University Institute Of Health Sciences, Physiology Thesis. Zonguldak, 2019.

Chronic cerabral hypoperfusion causes energy metabolism disorder, protein synthesis abnormalities, glial activation, apoptosis, oxidative stres, neuronal damage, inflammatory response. Experimental studies, environmental enrichment haas been found to show beneficial effects on aging, Alzheimer's disease and vascular dementia models. The aim of the this study was to determine the neuroprotective effect of environmental enrichment in chronic cerabral hypoperfusion by evaluating depression-like behavior and neuroinflammation. In our study, 30 male Wistar Albino rats were used. Chronic cerabral hypoperfusion was induced by bilateral carotid artery occlusion. Environmental enrichment was done for 4 weeks. Animals are divided in three groups; 1) Control group housed in standard cages without any treatment (n:10), 2) Chronic cerabral hypoperfusion group, housed in standard cages (n:10), 3) Chronic cerabral hypoperfusion+environmental enrichment group which exposed to environmental enrichment for 4 weeks (n:10). The sucrose preference test and force swimming test were used to evaluate depression-like behavior. BDNF, IL-1 β and caspase-1 levels in hippocampus and cortex were measured by ELISA. The differences between the groups were evaluated by Kruskal-Wallis and post-hoc Bonferroni test. It was determined that the duration of immobility of chronic cerabral hypoperfusion group increased in force swimming test and decreased after environmental enrichment exposure. It was determined that BDNF levels in the hippocampus increased significantly in the environmental enrichment group compared to the chronic cerabral hypoperfusion group. The levels of caspase-1 and IL-1 β increased by chronic cerabral hypoperfusion, this increase was reduced by environmental enrichment exposure. As a result, environmental enrichment was effective in reducing depressive behavior after chronic cerabral hypoperfusion by reducing inflammatory response and preserving BDNF level in the hippocampus.

Keywords: Chronic cerebral hypoperfusion, BDNF, IL-1 β , Caspase-1, Depression-like behavior, Environmental enrichment.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demans Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Demans Sınıflandırması	5
2.3.1. Alzheimer hastalığı	6
2.3.2. Vasküler demans.....	7
2.4. Beyin İskemi Modelleri.....	8
2.5. Demansın Komplikasyonları	9
2.6. Demans Komplikasyonlarının Patofizyolojisi.....	10
2.6.1. Oksidatif stres	10
2.6.2. Mitokondriyal disfonksiyon.....	11
2.6.3. İnflamasyon	11
2.6.4. Nörotransmitter sistem bozukluğu.....	13
2.6.5. Lipid peroksidasyonu.....	13
2.6.6. Büyüme faktörleri değişimi	14
2.7. Hipokampus.....	15
2.8. Çevresel Zenginleştirmenin Tanımı ve Etki Mekanizması	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Deney Hayvanları.....	20
3.2. Grupların Oluşturulması (Çalışma Yöntemi).....	20
3.3. Kronik Serebral Hipoperfüzyon Oluşturulması	21
3.4. Çevresel Zenginleştirme.....	22

3.5. Davranış Testleri	23
3.5.1. Zorlu yüzme testi (FST).....	24
3.5.2. Sükroz tercih testi (STT).....	25
3.6. Doku Örneklerinin Alınması	26
3.7. BDNF, IL-1 β ve Kaspaz-1 Düzeylerinin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi... 26	
3.7.1. Fosfat tampon solüsyonun (PBS) hazırlanması	26
3.7.2. Doku homojenatlarının hazırlanması.....	27
3.7.3. BDNF tayini.....	27
3.7.4. IL-1 β tayini	27
3.7.5. Kaspaz-1 tayini	27
3.8. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Davranış Testleri Sonuçları	29
4.1.1. STT sonuçları.....	29
4.1.2. FST sonuçları.....	30
4.2. BDNF Sonuçları	31
4.2.1. Hipokampus BDNF sonuçları.....	31
4.2.2. Korteks BDNF sonuçları	32
4.3. IL-1 β Sonuçları.....	32
4.3.1. Hipokampus IL-1 β sonuçları	33
4.3.2. Korteks IL-1 β sonuçları	34
4.4. Kaspaz-1 Sonuçları.....	34
4.4.1. Hipokampus kaspaz-1 sonuçları	35
4.4.2. Korteks kaspaz-1 sonuçları.....	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER.....	57
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	57
9. ÖZGEÇMİŞ	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AH	Alzheimer hastalığı
Aβ	Amiloid-beta proteini
Ap	amiloid plak
ACh	Asetilkolin
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit
ATP	Adenozin trifosfat
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BBB	Kan-beyin bariyeri
CA	Cornu ammonis
CAT	Katalaz
CCA	Ortak karotit arter
ChAT	Kolin asetil transferaz
COX-2	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiribonükleik asidin
DG	Dentatus girus
GPx	Glutasyon peroksidaz
EC	Entorhinal korteks
EE	Çevresel zenginleştirme
ETC	Elektron tranfer zinciri
FST	Zorlu yüzme testi
IL	İnterlökin
ICAM-1	Hücre içi adezyon molekülü-1
İNOS	İndiklenebilir nitrik oksit sentezi
KSH	Kronik serebral hipoperfüzyon
LTP	Uzun dönem güçlenme
LDL	Lipoprotein
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
MMP	Matriks metalloproteinaz
MDA	Malondialdehid
mAChR	Muskarinik asetilkolin reseptörü
NGF	Nörotrofin sinir büyüme faktörü
NT-3	Nörotrofin-3

NT4/5	Nörotrofin-4/5
NFY	Nörofibriler yumak
NR1	N-metil-D-aspartat reseptör
NO	Nitrit oksit
NDMA	N-metil-D-aspartat
O₂^{·-}	Süperoksit radikali
OH⁻	Hidroksil radikali
OS	Oksidatif stres
RCI	Solunum kontrol indeksi
ROS	Reaktif oksijen türleri
PBS	Fosfat tampon solüsyonu
SE	Standart hata
Sİ	Serebral iskemi
SOD	Süperoksit dismutaz
STT	Sükroz tercih testi
TNF	Tümör nekroz faktör
Trk	Tirozin kinaz reseptörleri
TUİK	Türkiye istatistik kurumu
VaD	Vasküler demans
WM	Beyaz cevher
α	Alfa
β	Beta
2VO	İki taraflı ortak karotis oklüzyonu
4-HNE	4-hidroksi nonenal

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Demans Sınıflandırması	6
2. Beyin İskemi Modelleri	8
3. Grupların STT Değerleri	29
4. Gruplara ait FST’de Hareketsizlik Süresi	30
5. Grupların BDNF Sonuçları (ng/ml)	31
6. Gruplara ait IL-1 β Sonuçları (pg/ml)	33
7. Grupların kaspaz-1 Sonuçları (ng/ml).....	34



ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Demans türlerinin görülme yüzdeleri.....	5
2. KSH kaynaklı biyokimyasal değişiklikler ve VaD'deki KSH mekanizmaları.....	9
3. BDNF. TrkB reseptörüne BDNF bağlanması nöronal sağkalım ve sinaptik plastisiteden sorumlu sinyal kaskadlarını aktive eder. ProBDNF P75 bağlayan NTR ve uzun süreli depresyon ve apoptozu tetikler. Yüksek frekanslı sinaptik uyarım strese bağlı olarak Bcl-2 üretimini azaltmak ve etkili ATP üretimini arttırmak üzere mitokondriye alınır	15
4. Hipokampus anatomik yapısı.....	17
5. Ortak karotid arter oklüzyonu	22
6. Çevresel zenginleştirme kafesi (tünel, top, tekerlek vb. konumları).....	23
7. KSH uygulanan sıçanlarda çevresel zenginleştirme uygulamasının kafeslerdeki görünümü	23
8. FST havuzu	25
9. FST'de hareketsizlik davranışı.....	25
10. Sükroz tercih testi.....	26
11. Tüm grupların sükroz tercih testi'nde sükroz tercih yüzdesi	29
12. Tüm grupların FST'de hareketsizlik süreleri	30
13. Tüm grupların hipokampusden alınan doku örneklerinin BDNF (ng/ml yaş doku) düzeyleri.....	31
14. Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinin BDNF (ng/ml yaş doku) düzeyleri.....	32
15. Tüm grupların hipokampusden alınan doku örneklerinin IL-1 β (pg/ml yaş doku) düzeyleri.....	33
16. Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinin IL-1 β (pg/ml yaş doku) düzeyleri.....	34
17. Tüm grupların hipokampusden alınan doku örneklerinin kaspaz-1 (ng/ml yaş doku) düzeyleri.....	35
18. Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinin kaspaz-1 (ng/ml yaş doku) düzeyleri.....	36

1. GİRİŞ

Demans, bilişsel fonksiyonlarda ve hafızada genel bir azalma ile karakterize bir sendromdur. Demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığı (AH), beyinde amiloid plak (Ap) ve nörofibriler yumakların (NFY) birikimi ile kendini gösterir (1). AH'den sonra en yaygın ikinci demans türü olan vasküler demans (VaD), iskemi, hipoperfüzyon veya hemorajik beyin lezyonlarına yol açan bir dizi kardiyovasküler veya serebrovasküler durumdan kaynaklanır (2). İleri yaş, hipertansiyon, yüksek kan kolesterol seviyesi ve ateroyoskleroz gibi risk faktörleri VaD ve AH'de görülen bilişsel ve hafıza fonksiyonlarında azalmaya yol açan serebral hipoperfüzyon ve iskemik beyin hasarına neden olur (3).

Kronik serebral hipoperfüzyon (KSH), beyindeki kan akımının azalması durumudur. Kan akımının azalması, nöronların normal fonksiyonları ve yaşaması için gerekli olan oksijen ve glukoz yoksunluğu meydana getirerek reaktif oksijen türleri (ROS) birikimine yol açar (4). Serebral kan akımında sürekli olarak azalma, AH ve VaD'de gözlenen bilişsel bozulmaya katkıda bulunduğu düşünülen mikrogial aktivasyon, nörodejenerasyon ve kolinerjik işlev bozukluğu gibi bir nöropatolojik olaylar dizisini başlatır (5, 6).

Hem beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) hem de N-metil-D-aspartat (NDMA) reseptörleri, bilişsel fonksiyonlardaki bozulmada önemli rol oynadığı bilinmektedir. BDNF, kemirgen hipokampüsünde bol miktarda sentezlenir ve mekansal öğrenme ve hafızanın edinilmesi ve birleştirilmesi için kritik öneme sahiptir (7). Hipokampüsün cornu ammonis (CA1) bölgesinde yapılan NDMA reseptörleri, hipokampüse bağlı uzun dönem güçlenme (LTP) oluşumunda ve mekansal öğrenme ve hafızada rol oynar (8). BDNF, fonksiyonel olarak NDMA reseptör kompleksine bağlıdır ve mekansal öğrenme ve hafızanın yanı sıra beyin plastisitesine aracılık eder. Ayrıca BDNF sentezi ve salınımı, NDMA reseptörlerinin aktivitesi ile düzenlenir (9, 10).

Çeşitli çalışmalar Interlökin-1beta'da (IL-1 β) içeren inflamatuvar ve kemotaktik sitokinlerin düzeylerini KSH sonrası değişikliğe uğradığını göstermiştir (2, 3).

Çevresel zenginleştirme (EE) ile ortaya çıkan fonksiyonel iyileşme, dendritik büyüme (11), gen yapımı (12) ve nörogenesis (13) ile ilişkilidir. BDNF'nin yokluğu, EE tarafından sağlanan nörojenezin gelişimini engeller (14). Ek olarak EE, NMDA

reseptör alt birimlerinin yapımını uyarır (15). Hafıza bozukluğu, hipokampal CA1 bölgesindeki N-metil-D-aspartat reseptör (NR1) geninin spesifik olarak inhibisyonuyla oluşmaktadır (16).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demans Tanımı ve Tarihçesi

Demans, Latince uzak anlamına gelen “de” ile zihin anlamına gelen “mens” kelimesinden türemiştir ve “zihnin bozulması” anlamına gelmektedir. Halk arasında popüler kullanımı ile “bunama” olarak bilinmektedir. Demans merkezi sinir sisteminin hasarından kaynaklanan ilerleyen zihinsel yeteneklerde bozulma ve bu bozulmanın birden fazla alanda saptanmasıdır. Demans sadece hafıza ve bellek kaybı değildir. Aynı zamanda günlük yaşamı sürdürmek için edinilmiş becerileri (örneğin giyinme, yemek yeme, alet kullanma, konuşma, yol bulma) yapmakta güçlük ve davranış değişikliği ile kendini gösterir (19).

M.Ö. 2000 yıllarında, eski mısırlılar, kalp ve diyaframın zihinsel yaşamın ana unsuru olduğunu öne sürmelerine rağmen, yaşlanmanın büyük bir hafıza bozukluğuna eşlik edebileceğinin farkındaydılar. Benzer şekilde, Platon ve daha sonra Horatius, yaşlılığın kendi başına senil (yaşlılık) demansı ile eşanlamlı olduğunu düşünmüşlerdir (21). Modern psikiyatrinin kurucusu Philippe Pinel (1745-1826) demansın en iyi tanımını yapan ilk kişilerden biriydi ve demans “demence” terimini 1797’de kullandığı gibi yazılmaktadır (22).

18. yüzyılda demans her yaşta edinilmiş entelektüel açığı olan insanlar için kullanılan bir terim oldu. 19. Yüzyılın sonunda, bilişsel yetenek kaybına sahip insanlar için kullanılmaya başlandı. Bu yüzyılda “yaşlılık demansı” terimi Doktor James Cowles Prichard tarafından “Delilik Üzerine Bir İnceleme” kitabında belirtilmiştir (23).

AH, Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında “Aguste D.” Adlı hastanın gösterdiği klinik belirtiler sonucu ilk olarak tanımlanmıştır. Dr. Alois’in post mortem beynin incelenmesi sonrasında Aguste D.’nin hem bilişsel hem de bilişsel olmayan eksikliklerinin beyindeki plaklar ve ateroyosklerotik değişikliklerden kaynaklandığı saptanmıştır (20).

Dr. Alois’in keşfinden bu yana çok şey yapıldı. 1931’de Max Knoll ve Ernst Ruska elektron mikroskopunu icat etti. 1 milyon kata kadar büyüyen mikroskop, bilim adamlarının beynin hücrelerini daha derinlemesine incelemelerine yardımcı oldu.

Demans hastalarının beyindeki yaygın amiloid plak birikimi nedeniyle vasküler olaylardan AH patolojisine odaklanma kademeli olarak artmaya başladı. Plaklara ve yumaklara artan ilgi ile uzmanlar bir araya gelerek AH'nin klinik teşhisi için bir takım kriterler oluşturuldu. Paralel olarak, post mortem AH histolojik tanısı için mikroskopik kriterler belirlenmiştir (24).

2.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaşlı nüfusun giderek artması nedeniyle yaşlılıkta ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıklardan korunma ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili araştırmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Yaşlılık sonucu meydana gelen en önemli hastalıklardan birisi demansdır. Yapılan çalışmalarda dünyada demansın görülme oranı 65 yaş ve üzerindeki bireylerde % 6.5 (25, 26), Türkiye'de 70 yaş ve üzeri bireylerde % 20 olarak belirlenmiştir (27).

Demans, yaşlılarda engellilik ve bağımlılığın önde gelen bir nedenidir. Yaşlılıkla birlikte hipokampüste atrofi ve disfonksiyon meydana gelmektedir ve hastalığın erken evresinde teşhisi zordur. Demans, dünya genelinde 50 milyon kişiyi etkilemektedir ve her 3 saniyede bir dünyada ortaya çıkan yeni bir demans vakası görülmektedir. Demans prevalansının artmaya devam ettiği ve 2050 yılına kadar dünya genelinde 150 milyondan fazla insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir (28). Demans nedeniyle ortaya çıkan sağlık bakım maliyetleri oldukça yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Ailelerin ve bakım verenlerin yaşam kalitesi ve ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri de artmaktadır (28, 29).

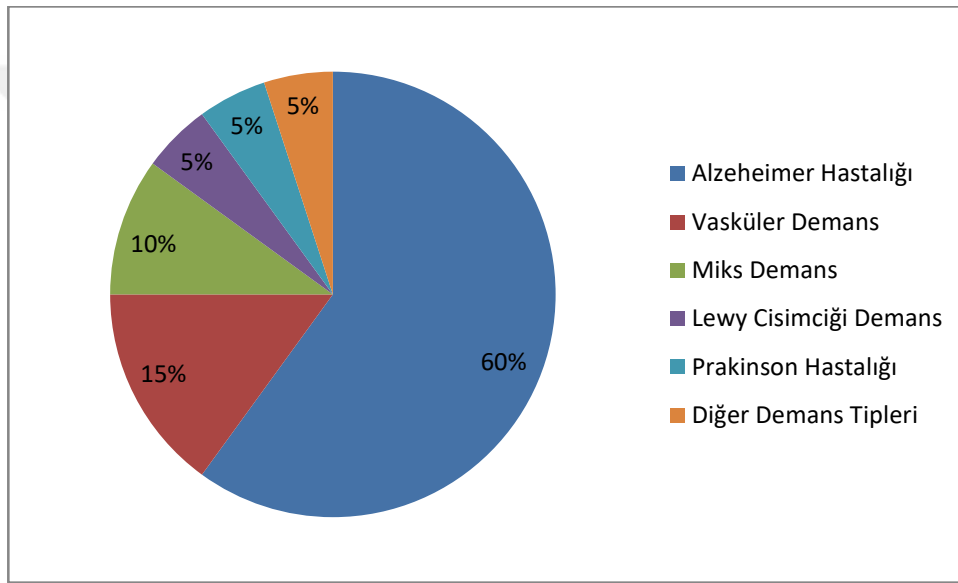
AH şu anda sanayileşmiş ülkelerdeki nüfusun yaklaşık % 2'sini etkilemekte ve görülme sıklığının gelecekte çarpıcı şekilde artacağı tahmin edilmektedir (30). Türkiye'de Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre AH'den ölen yaşlıların oranı 2011 yılında %2.9 iken bu oran 2015 yılında % 4.3'e yükselmiştir. AH'den ölen yaşlıların oranı cinsiyet bazında incelendiğinde, her iki cinsiyette de artış olduğu görülmektedir. AH'den ölen yaşlıların oranı, 2011 yılında erkeklerde %2.4, kadınlarda %3.4 iken bu oranlar 2015 yılında erkeklerde %3.5'e, kadınlarda ise %5.2'ye yükselmiştir (31).

Yapılan çalışmalarda standart bir yaş aralığının alınmaması ve AH ve diğer miks patolojilerle görülmesinden dolayı VaD'in prevalansını tespit etmek zordur. Yaş standardize edilmiş prevalansı AH için % 4.4 ve VaD için % 1.6 dır. VaD

prevalansı yaşla birlikte sürekli olarak artmış ve 65-69 yaşları arasındaki grupta % 0.8 ve 90 yaş ve üstülerde % 28.5 olarak tespit edilmiştir (32).

2.3. Demans Sınıflandırması

Demansın en yaygın tipi AH'dır ve tüm demans vakalarının % 60-70'ını oluşturur (33). Demansın ikinci yaygın tipi VaD'dir ve tüm demansların %15-20 kadarını oluşturur (34). Farklı demans türlerinin görülme yüzdeleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Demans türlerinin görülme yüzdeleri (33, 34, 35, 36)

Ayrıca demans etyolojik, klinik ve nöropatolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (37). Demanslar genel olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar (38). Demans sınıflandırması Tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Demans Sınıflandırması (37)

Primer (Dejeneratif)	Sekonder (Nondejeneratif)
Alzheimer Hastalığı	Vasküler Demans
Lewy Cisimcikli Demans	Multi-İnfarakt Demans
Fronto-temporal Demans	Binswanger Hastalığı
FTD-Davranışsal Varyant	Stratejik İnfarkt Demansı
İlerleyici Tutuk Afazi	CADASIL
Semantik Demans	Normal Basıncılı Hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik Demanslar
Hareket Bozukluğuyla Birlikte	Wernicke-Korsakoff Hastalığı
Parkinson Hastalığı	B12 Vitamin eksikliği
Kortiko-bazal Dejenerasyon	Hipotiroidi
Progresif Supranükleer Paralizi	Kronik Karaciğer Hastalığı
Huntington Hastalığı	Organik Çözücülere Maruz Kalma
Multi-sistem Atrofiler	İlaçlar
Wilson Hastalığı	İnfeksiyonlar
Nörokantositoz	Herpes Simpleks Ensefaliti
Prion Hastalıkları	Nörosifilis
Creutzfeldt-Jacob Hastalığı	Kronik Menenjitler
Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı	HIV- Demans Kompleksi
Fatal Familyal İnsomni	Whipple Hastalığı
Çeşitli Pediyatrik Demanslar	Kafa İçi Yer Kaplayıcı Hastalıklar
Kufs Hastalığı	Neoplastik Durumlar
Metakromatik Lökodistrofi	Subdural Hematom
Gaucher Hastalığı	Otoimmun-inflamatuvar Hastalıklar
Niemann-Pick Hastalığı	Multipl Skleroz
Diğer Ender Demanslar	Behçet Hastalığı
Limbik Demans	Praneoplastik Limbik Ensefalit
Poliglukoza cisimcik Hastalığı	VGKCve NMDAR Kanalopatileri
Arjirofilik Tahıl Hastalığı	Granülomatöz Anjitis
	Primer Sinir Sistemi Vaskülit
	NAIM Sendromu

2.3.1. Alzheimer hastalığı (AH)

AH, Dr. Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında “Aguste D.” adlı hastanın gösterdiği klinik belirtiler sonucu ilk olarak tanımlanmıştır (20). AH, dejeneratif beyin hastalığıdır ve demansın en sık birinci nedenidir (39).

AH, yaşlanmanın normal bir parçası değildir ancak yaş en büyük risk faktörünü oluşturur. AH beyinde ekstraselüler amiloid- β proteini (A β) plaklarının birikimi ve intraselüler NFY ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Ayrıca inflamasyon, oksidatif hasar, glutamat ekzitotoksitesisi, insülin direnci, kolinerjik nöronlarda kayıp ve sinaps kaybı gibi faktörlerin de bu nörodejenerasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (40, 41). AH en önemli histopatolojik belirtisi A β plak oluşumunun özellikle amigdala, hipokampus ve neokortekste görülmesidir. Kesin tanı için NFY ve A β 'lerin belli bir nöroanatomik dağılımda ve miktarlarda oldukları gösterilmelidir (42, 43).

AH semptomları bireyler arasında farklılık gösterir. En sık görülen ilk belirti, yeni edinilen bilgileri hatırlamakta güçlük çekmektir. Semptomları değerlendirme amacıyla çok sayıda ölçek geliştirilmiştir. Kullanılan en yaygın ölçekler hastalığın erken, orta ve geç evrelere ayrılmasıdır. Hastalığın her aşaması, ilerleyici özelliğe sahip farklı psikolojik ve davranışsal belirtilerle ortaya çıkar ve farklı sağlık bakım hizmetleri gerektirir. Erken evredeki bir hastada yakın bellek bozukluğu ön plandadır ve evde fazla yardıma ihtiyaç duymaz. Genellikle günlük yaşam aktivitelerinde iyi performans gösterir. Orta evrede, yakın bellek bozukluğu belirgin hale gelmiştir, yeni öğrenilen bilgiler hızlıca unutulurken uzak bellek bozuklukları da tabloya eklenmiştir. Özellikle hasta halüsinasyonlar, yanılsamalar, uykusuzluk ve ajitasyon davranışlarını göstermektedir. Bu aşamada, günlük yaşam aktivitelerini sürdürmekte ciddi sorunlar yaşar ve bir yardımcı işe alma ihtiyacı nedeniyle bakım maliyetinde yükselme meydana gelir. Geç evrede, bellek ileri derece bozulmuştur ve günlük yaşam aktivitelerinde tamamen yardımcıya bağımlı hale gelir. Hasta tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı hale gelir (44, 45).

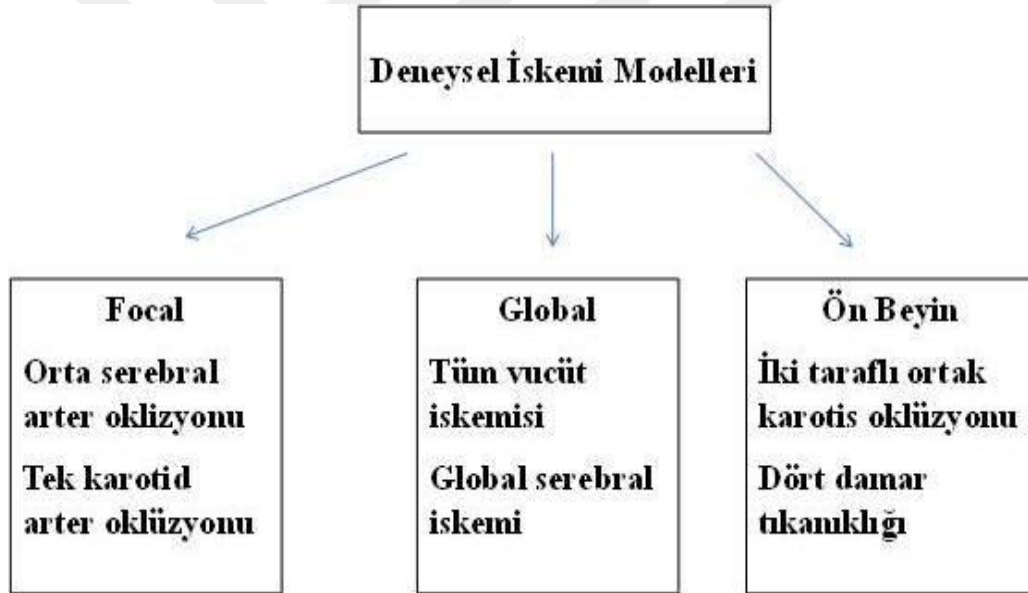
2.3.2. Vasküler demans (VaD)

VaD, AH'dan sonra ikinci en sık görülen demans türüdür ve dünyadaki tüm demans vakalarının % 17 ile % 25'ini oluşturur (46, 47, 48). VaD yeterli serebral kan akımı olmaması nedeniyle oluşan ilerleyici bilişsel bozukluk olarak tanımlanabilir. Akıl yürütme, bellek, dil, algı, bilgi gibi bilişsel fonksiyonlarda azalma ile karakterizedir (49, 50). Bu hastalık iskemik ataklar, infarktlar, serebral kanama ve kardiyak arreste sekonder olarak gelişen hipoksi nedeniyle oluşmaktadır. Serabral

kan damarlarının daralması parankimal lezyonlara ve sonuçta VaD neden olmaktadır (51, 52, 53).

2.4. Beyin İskemi Modelleri

Deney hayvanlarındaki serebral iske mi modeli, insanlarda ortaya çıkan olaylara fizyopatolojik, anatomik, fonksiyonel ve metabolik yönden benzerlik göstermeli ve ayrıca anti-iskemik ilaçların klinik uygulamasına izin vermelidir. Bu amaçla serebral iske mi (Sİ) modelleri, genel iske mi, fokal iske mi ve ön beyin iske mi olarak üç alt gruba ayrılabilir (54). Sağlıklı hayvanlarda global veya fokal serabral iske mi, bir veya birkaç arterin mekanik olarak ligasyonu ile veya emboli oluşturmak amacıyla arter lümeninin içine yabancı bir maddenin yerleştirilmesi ile oluşturulmaktadır.



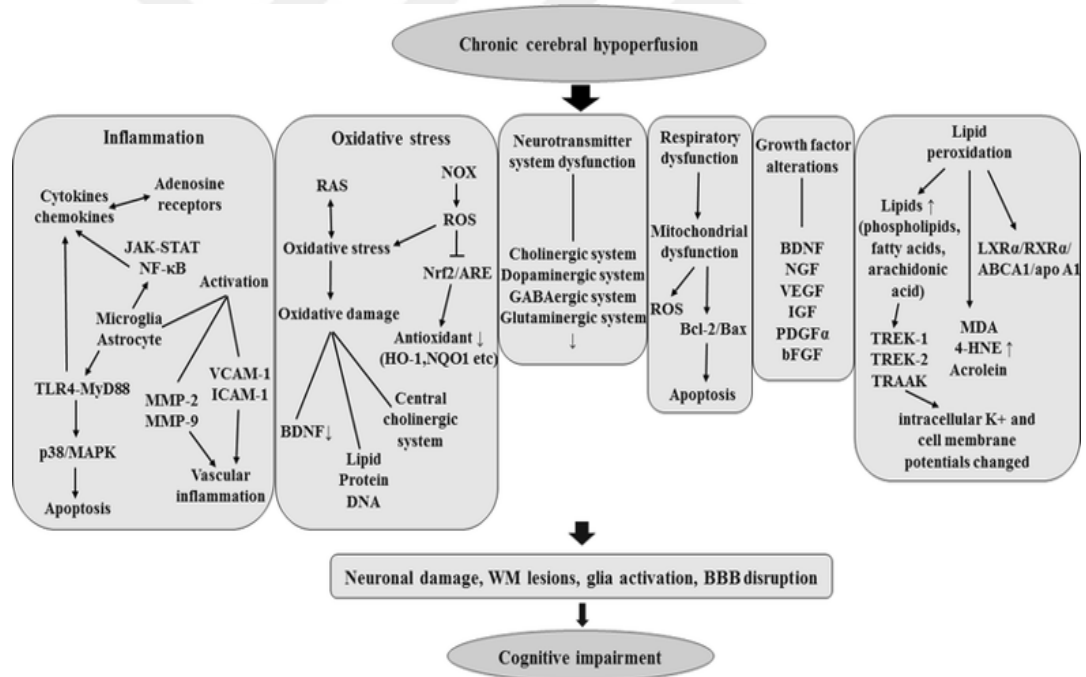
Tablo 2. Beyin İske mi Modelleri (54)

İki taraflı ortak karotid arterlerin oklüzyonu (2VO); tam bir Willis poligonuna sahip olduklarından sıçanlarda VaD'nin patogenezini ve tedavisini araştırmak için sıklıkla kullanılmaktadır. 2VO, bilişsel fonksiyon bozukluğu ve beyaz cevher (WM) lezyonları ile karakterize kronik beyin hipoperfüzyonu için tercih edilmektedir (55) .

2.5. Demansın Komplikeasyonları

VaD, bilişsel yetenekleri etkileyen ve beyne giden kan akışının azalmasından kaynaklanan ilerleyici bir hastalıktır. VaD hastalarında yavaş düşünme, unutkanlık, depresyon, endişe, kayıtsızlık ve problem çözme, akıl yürütme, yargılama, planlama ve yürütme gibi işlevlerin kaybı ile artan görev karmaşıklığı ile birlikte performansda azalma gözlenmektedir (50).

VaD tanısı basit değildir ve klinik şiddet, hafif bilişsel bozulmadan şiddetli disfonksiyona kadar değişken olabilmektedir. Klinik olarak, akut veya sinsi başlangıçlı, kademeli veya yavaş bozulma ile karakterize olduğu için genellikle öngörülemez. Ek olarak, VaD'nin nöropsikolojik profili de değişkendir. Tüm bu faktörler vasküler beyin lezyonlarına bağlı bilişsel bozulmanın klinik olarak tanımlanmasını zorlaştırmaktadır.



Şekil 2. KSH kaynaklı biyokimyasal değişiklikler ve VaD'deki KSH mekanizmaları (56)

2.6. Demans Komplasyonlarının Patofizyolojisi

2.6.1. Oksidatif stres (OS)

Redoks homeostazı, ROS üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengeyi koruması için gerekli karmaşık bir mekanizmadır (57). Büyük ölçüde mitokondrielerde üretilen ROS, hücrel metabolizmanın yan ürünleridir (58). ROS arasında serbest radikaller (süperoksit, peroksinitrit, nitrik osit), hidroksil radikaller ve radikal olmayanlar (hidrojen peroksit) yer alır. ROS, hücrel sinyal iletimi ve apoptoz gibi önemli fizyolojik süreçlerde rol oynar. Bunlar oldukça reaktif oldukları için proteinlerin, lipidlerin, deoksiribonükleik asidin (DNA) ve şekerlerin hücrel işleyişine zarar verebilirler (59, 60). Nonenzimatik ve enzimatik antioksidanlar (örneğin, glutasyon, flavonoidler, süperoksit dismutaz (SOD), katalazlar (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GPx) ile oluşturulan antioksidan savunma sistemi, hücreleri ROS ile oluşacak hasarlardan korur (61). Redoks homeostazı başarısız olursa, yüksek miktarda ROS üretimine karşı koymak için yetersiz kalır ve “oksidatif stres” (OS) ortaya çıkar (62). OS, travmatik beyin hasarı, serebral iskemi, AH ve Parkinson hastalığı gibi birçok merkezi sinir sistemi hastalığının patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (63). Pek çok nörodejeneratif hastalıkta OS'nin önemli olduğu bilinmektedir. Çünkü beyin peroksidasyona duyarlı yağ asitleri bakımından zengin olduğu için ROS'un etkilerine son derece duyarlıdır. Ayrıca beyin güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip değildir ve çok fazla oksijen tüketir; bu nedenle serbest radikal birikimine maruz kalır (64).

Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi, ateroyoskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve inme VaD için önemli risk faktörleri oluşturur (65). OS'ye yol açan mitokondriyal proteinlerin işlev bozukluğu ateroyosklerozun patogeneğinde önemlidir. İskemik inmeli hastalarda OS ile ilişkili düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonu ve lipid hidroperoksit salınımını arttırdığı saptanmıştır (66).

İskemik bir beyin hasarından sonra meydana gelen kan-beyin bariyerinin (BBB) proteolitik bozulmasında ve VaD'nin tipik beyaz cevher lezyonlarında yer alan proteazların aktivasyonunun OS'ye bağlı olduğu bildirilmektedir (67). Ek olarak, ROS serebral perfüzyon ve geçirgenlikteki değişikliklerden doğrudan sorumludur, bu nedenle serebrovasküler hastalığa katkıda bulunurlar (68).

2.6.2. Mitokondriyal disfonksiyon

Nöronların neredeyse hiç enerji rezervi bulunmadığından, oksijen ve glukoz enerji üretimi için birincil bileşenlerdir. 2VO tarafından indüklenen serebral hipoperfüzyon, kritik ATP (adenozin trifosfat) tükenmesine neden olmaktadır. Böylece mitokondriyal disfonksiyon, protein sentezi inhibisyonunu ve iyonik pompa bozukluğu ortaya çıkmaktadır (69). Antioksidanların üretimi de azalır, çünkü protein sentezi hücrel iskemik hasara karşı çok duyarlıdır (70). Bu arada, mitokondriyal disfonksiyon ROS üretiminin artmasına neden olur. ROS ve antioksidanların dengesizliği, ROS'un daha fazla üretilmesine ve daha ciddi oksidatif hasara neden olur. KSH'da anormal A β agregasyonu da gözlenir (71).

Ayrıca, normal fonksiyonu bozulan mitokondride Ca²⁺ dengesizliği; elektron transfer zincirini (ETC), solunum kontrol indeksini (RCI) ve sitokrom c oksidaz IV'ü oluşturan mitokondriyal membran potansiyel seviyesinin ve solunum kompleksi enzimlerinin (kompleksler I, II ve IV) azalmasına yol açar (69, 70).

2.6.3. İnflamasyon

İskemik inflamasyon yerleşik mikrogliyal hücrelerin hızlı aktivasyonu hem hayvan modellerinde hem de inme hastalarında gösterildiği gibi hasarlı parankimaya nötrofillerin ve makrofajların infiltrasyonu ile karakterizedir (72, 73). İskemiden sonraki saatler içinde, artan sitokinler ve kemokinler ve hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin yapımı, endotel hücrelerine dolaşımdaki nötrofillerin ve monositlerin adezyonunu ve transendotelial göçünü kolaylaştırır. Bu hücreler kapiller damarlarda birikerek, beyin kan akışını bozabilir veya proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve oksijen / azot serbest radikalleri dahil olmak üzere pek çok nörotoksik maddeyi salgılayarak beyin parankimine ekstrasvazasyon yapabilir (74). İskemiden hemen sonra astrositler hipertrofik hale gelir, ardından mikrogliyal hücrelerin aktivasyonu izlenir. Mikrogliyal hücrelerin aktivasyonu, inflamatuvar süreci artırır (75). Zararlı rollerine ek olarak, makrofajlar ve mikrogliyal hücreler aynı zamanda nekrotik kalıntıları temizleyerek ve plastisiteyi kolaylaştırarak doku iyileşmesine katkıda bulunur (74).

Adezyon Molekülleri; Beyine lökositlerin girişi ve infiltrasyonu, iskemik hasarın ardından salgılanan nöroinflamatuvar mediatörlerin neden olduğu reseptörlerin ve adezyon moleküllerinin yapımı ile gerçekleşir. Fokal beyin iskemisi modellerinde, tümör nekroz faktör (TNF- α), IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerinde ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin seviyesinin arttığı gözlenmiştir (76, 77). Bu etkilerle aktive nötrofiller ve trombositler serebral kılcal damarlarda birikir ve yaralanan dokunun kan perfüzyonunu daha da bozar (78).

Hem hayvan modellerinde hem de iskemili hastalarda dokuya geçen nötrofillerde, mikroglia / makrofajlar ve endotel hücrelerinde, indüklenebilir nitrik oksit sentezi (iNOS) izoformu yoluyla toksik miktarlarda nitrik oksit (NO) yapımı gözlenir (79).

iNOS tarafından aşırı miktarda NO üretimi ATP üreten enzimleri inhibe eder (80). Ayrıca, S-nitrosilasyon ve matriks metaloproteinaz-9 (MMP-9) aktivasyonu ile iskemik hücrelerde ölüme neden olur (81).

Sitokinler; Beyin iskemisinde ortaya çıkan apoptoz, totofaji, OS ve inflamasyon gibi çeşitli hücrelerel sinyal ve düzenleyici mekanizmalar VaD ile ilişkilidir (82). Mikrogliala, astrositler ve oligodendrositler ve bazı hasarlı nöronlar bir tehlike sinyali ile aktive olduklarında inflamatuvar mediatörleri salgırlar (83). Sitokinler 2 ana gruba ayrılırlar. IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6'ı içeren pro-inflamatuvar sitokinler ve IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-10'nun dahil olduğu anti-inflamatuvar sitokinler (84). Proinflamatuvar sitokinler, sitotoksik bir etkiye neden olan amiloid plaklarının yakınındaki devam eden inflamatuvar süreç de yer alırlar ve amiloid peptitlerinin yapımını artırıcı etki gösterirler (85). Endotelial geçirgenliğinin ve nötrofil göçüne yol açan IL-1 β salgılanması BBB bozulması, endotelial geçirgenliğinin artışı ve nötrofil göçüne neden olur (86). Ayrıca, aktif mikroglialardan salınan sitokinler ve kemokinler sistemik dolaşımdaki lökositlerin ve makrofajların dokuya geçişini tetikler. Lökositler ve makrofajlar, nöronal ve glial hücre ölümünün yanı sıra BBB bozulmasına neden olan ROS, iNOS, COX-2 gibi farklı proinflamatuvar ve sitotoksik maddeleri salgılayarak nöroniflamasyona ve nörotoksisteye aracılık eder (87).

2.6.4. Nörotransmitter sistem bozukluğu

VaD'nin bir diğer önemli özelliği kolinerjik fonksiyon bozukluğudur. Asetilkolin (ACh), merkezi sinir sisteminde sinaptik ileti, plastisite ve hafıza oluşumu için önemli bir nörotransmitterdir. Bazal ön beyin kolinerjik innervasyonu, öğrenme ve hafızada önemli bölgeleri olan korteks ve hipokampusun bilgi çıkıntılarını sağlar. Bu nedenle, VaD tarafından tetiklenen kolinerjik fonksiyon bozukluğunun bilişsel bozulmaya yol açabileceğine inanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar, KSH'lu sıçanların bazal ön beyinlerinde ve hipokampusunda ACh için bir biyosentetik enzim olan kolin asetil transferaz (ChAT) seviyesinin azaldığını bildirmiştir (88).

Kolinerjik sinapslardan salınan ACh, muskarinik asetilkolin reseptörlerini (mAChR) aktive ederek hem presinaptik hem de postsinaptik etkilere sahiptir. Presinaptik olarak, mAChR'lerin aktivasyonu, bir G-proteinine-bağlı sinyal yoluyla sinaptik terminallerdeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe eder ve böylece eksitator sinapsların inhibisyonu ile sonuçlanan glutamat salınımını azaltır. Postsinaptik olarak, mAChR'lerin aktivasyonu bazı potasyum kanallarını (örneğin kalsiyumla aktiveleşebilen potasyum kanalları) inhibe eder ve böylece CA1 piramidal nöronların uyarılabilirliğini artırır. Ek olarak, mAChR'lerin aktivasyonu postsinaptik kalsiyum ve NMDA reseptör aracılı etkileri artırır (89).

Glutamaterjik iletim ile kolinerjik etkileşim belirli sinaptik plastisite biçimlerini etkileyerek öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynar. Kolinerjik stimülasyonun, hipokampus CA1 bölgesinde LTP'yi arttırdığı gösterilmiştir. Kolinerjik inervasyon lezyonları, hafıza ve dikkat eksikliklerine neden olabilir ve AH patolojik ve bilişsel bozuklukların oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (89).

2.6.5. Lipid peroksidasyonu

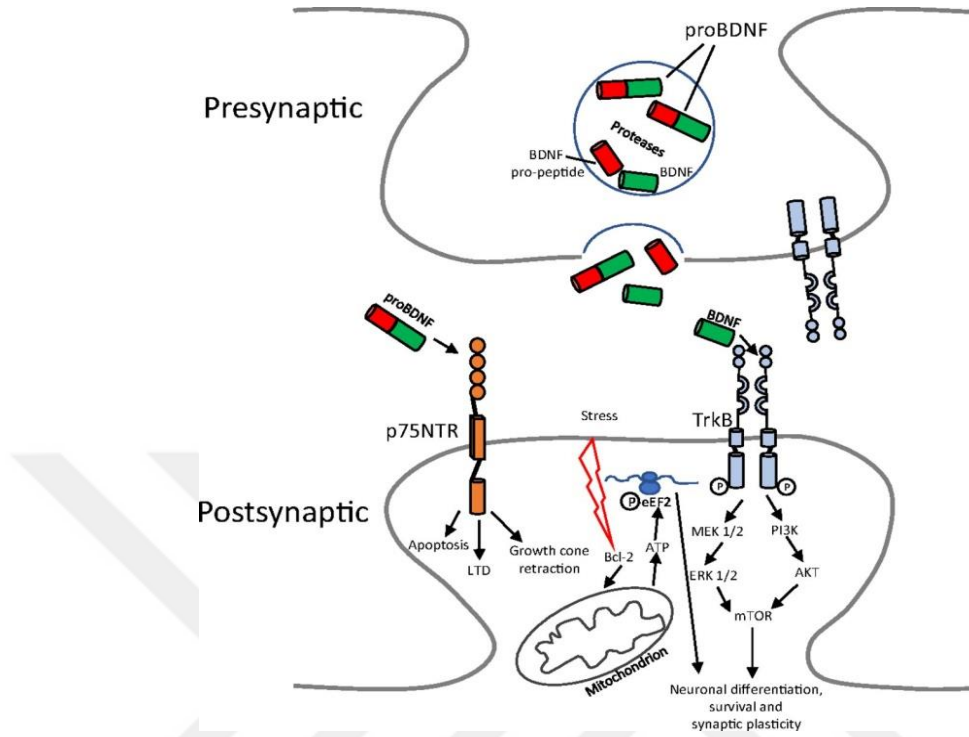
Merkezi sinir sisteminde lipidler yapısal olarak hücre zarı ve hücre içi yapılarda yer almalarının yanı sıra madde taşınması, OS, sinaptogenez, nöroinflamasyon, nöronal iletişim ve sinir hücrelerin normal fonksiyonel işleyişlerine katılırlar. Bu nedenle, beyindeki anormal lipit metabolizması kısmen serebral disfonksiyonu yansıtır (90).

Serebral iske mi kaynaklı ROS üretimi, doğrudan veya dolaylı olarak lipidlerin peroksidasyonunu başlatır. 2VO sonrasında iskemik beyinde, malondialdehid (MDA), 4-hidroksi nonenal (4-HNE) ve akrolein gibi lipid peroksidasyonunun reaktif aldehit ürünleri artmış olarak bulunmuştur. Aldehitlerin ve lipid peroksiditlerin aşırı üretimi, antioksidan tükenmesine, DNA hasarına ve membran işlev bozukluğunu teşvik ederek hücre sel fonksiyon bozukluğuna yol açar (91).

2.6.6. Büyüme faktörleri değişimi

Santral sinir sistemindeki nöronların gelişimi ve sağ kalımı birçok hücre dışı faktör tarafından düzenlenir. Nörotrofinler, hücrelerin çoğalmasında, göçünde ve fenotipik farklılaşmasında (nörogenez) önemli bir rol oynar ve fonksiyonel ve yapısal bütünlüklerinin korunmasını sağlar. Nörotrofinlerin sinir büyüme faktörü (NGF), BDNF, nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin 4/5 (NT4/5) gibi çeşitleri bulunur (92, 93). Hepsi nispeten düşük bir afinite ile p75NTR'ye bağlanırlar. Ancak daha seçici olarak tirozin kinaz reseptörlerine (Trk) yüksek afinite ile bağlanırlar (94). BDNF, 13.5 kDa'luk dimerik bir proteindir (95). BDNF, en fazla hafıza ve öğrenmeden sorumlu alanlarda özellikle hipokampus ve kortekste bulunur. BDNF esas olarak Trk B reseptörü ve daha az ölçüde p75NTR yoluyla etki eder. Nöronal sağ kalım ve büyümeyi kolaylaştırır, sinaptik aktiviteyi değiştirebilir ve sinaptik plastisitesinden sorumludur (96). Ayrıca, çoklu sinyal iletim yolları aracılığı ile nöronal fonksiyonları da etkileyebilir. BDNF'nin öğrenme ve hafıza üzerindeki etkisi NMDAR ile sinerjistik bir şekilde etki ederek gerçekleşir (97, 98). BDNF'nin NMDA reseptörlerinin açılmasını, postsinaptik membranında α -amino-3-hidroksi-5-metetil-4-izokzasol propionik asit (AMPA) reseptörlerinin yapımını arttırdığını ve bunun da LTP'nin kolaylaştırılmasını sağladığını bildirilmektedir (99). Hücre sel seviyede hafıza oluşumu sinaptik yapılanmayı içerir. LTP, sinapslarda bilginin uzun dönem depolama aktivitesini göstermektedir. Hipokampusda LTP'de azalma öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olmaktadır. Ayrıca, BDNF aksonların dallanması ve glutaminerjik nöronlarında dendritlerinin büyümesinde rol oynar (100). Bu hipokampal ve neokortikal yapılardaki glutamaterjik sinapsların yoğunluğunu artırır. Bu nedenle, serum BDNF seviyesi sadece nörodejeneratif etiyo lojinin kognitif bozulmasının erken bir belirteci olmakla kalmaz, aynı zamanda

hafıza işleminde altta yatan sinaptik plastisitenin azalması gibi nörobilişsel bozuklukların patogenetik yönlerini de yansıtır.



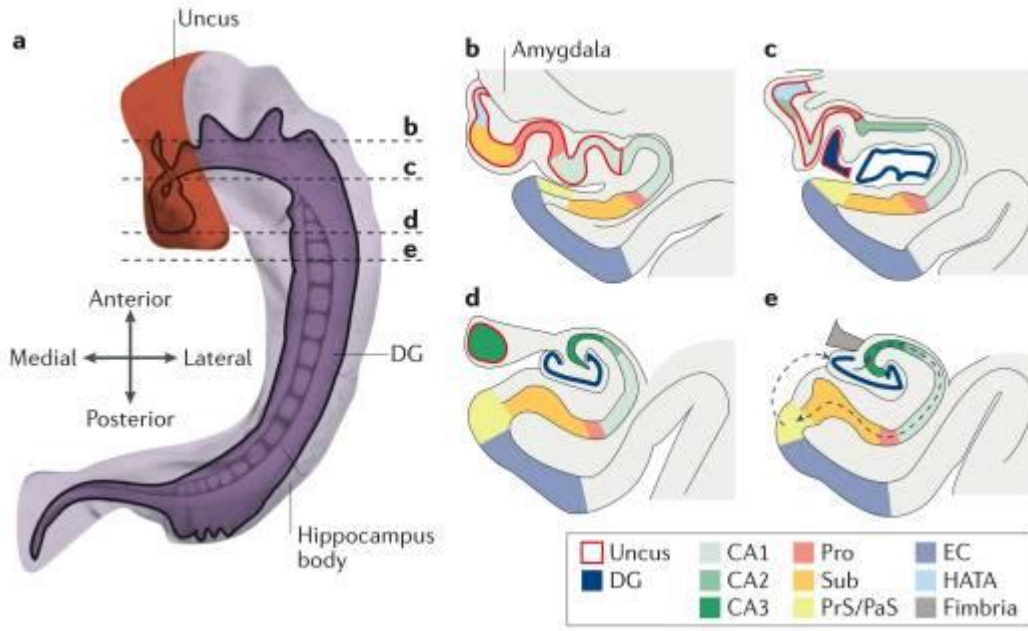
Şekil 3. BDNF. TrkB reseptörüne BDNF bağlanması nöronal sağkalım ve sinaptik plastisiteden sorumlu sinyal kaskadlarını aktive eder. ProBDNF P75 bağlayan NTR ve uzun süreli depresyon ve apoptozu tetikler. Yüksek frekanslı sinaptik uyarım strese bağlı olarak Bcl-2 üretimini azaltmak ve etkili ATP üretimini arttırmak üzere mitokondriye alınır (101).

2.7. Hipokampus

Hipokampal formasyon (formatio hippocampi) temel olarak bellek, duygulanım, öğrenme, konumlandırma ve yön bulmada önemli rol oynayan dalgalı, bükülmüş, birbirine geçen beyin yapısıdır (102, 103). Fiziksel görünümü nedeniyle denizataı, ipekböceği veya koçboynuzuna benzetilmiştir ve bu benzerlikten dolayı “hipocampus” adını almıştır. Lobus temporalis’in medial yüzeyinin içinde ve ventriculus lateralis’in cornu inferioru’unun taban kısmında yer alan yaklaşık 5 cm uzunluğundaki bir gri cevher tabakasıdır.

Hipokampus; subiculum, cornu ammonis olarak da adlandırılan hipokampus proprius ve dentatus girus (DG) adı verilen üç ana kısımdan oluşur. Subiculum, hipokampusün ana çıktısını temsil eder ve entorhinal korteks (EC) ile CA1'in yüzeysel katmanlarından girdi alır. Bu nedenle, subiküler nöronlar (çoğunlukla piramidal hücreler), her iki bölgeden de aksonlardan sinaptik girdi alırlar, EC'den çıkıntılar daha distal dendritlerle sınırlıdır (103, 104). Hippocampus proprius, koronal kesitlerde koçboynuzuna (ammon) benzemesi nedeniyle cornu ammonis' in baş harflerini temsilen CA olarak isimlendirilir. Histolojik olarak hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 alt alanlarından oluşan bir yapıdır. Bunlardan CA1 subiculum'a en yakın, CA4 ise DG'nin hilus bölümü içinde bulunan alandır, CA2 ve CA3 ise bu iki alan arasında yer alır. DG, fimbria ile girus parahipokampalis arasında uzanan, çentikli veya dişe benzer bir gri cevher yapısıdır. Koronal kesitlerde DG ve hippocampus proprius bölgelerinde yerleşen nöronlar birbirinin içine girmiş iki ayrı "C" harfi şeklinde görülür (105).

Hipokampusün ana nöronları katmanlar halinde düzenlenir ve EC'den tek yönlü polimodal girdi alır, burada katman II nöronları DG'daki granül hücrelere perforan yoldan yansır (106). DG'den CA3'e yosunsu liflerle ve ileriye doğru CA1'e Schaffer kollateralleri ile trisinaptik yol, hipokampus vasıtasıyla bilginin işlenmesinde yer alan temel ileri besleme devresidir. Ek olarak, EC'den gelen katman III nöronları, temporoammonik (CA1'e perforan yol) yoluyla doğrudan CA1 nöronlarına uzanır. CA1 piramidal hücreleri ana çıkış nöronlarıdır ve subiküler kompleks üzerinden EC'nin derin katmanlarına ve çeşitli subkortikal ve kortikal bölgelere bilgiyi iletir (107). CA1 - CA3 bölgeleri dört katmana ayrılır (piramidal, stratum oriens, stratum lucidum, stratum radiatum). Bu ileri besleme devresinin yapısı nedeniyle hipokampus öğrenme ve hafıza için kritik öneme sahiptir (108). Hipokampal devrelerdeki öğrenme ve hafıza süreçleri, belirli moleküler kaskadların aktivasyonunu gerektiren sinaptik plastisite mekanizmalarıyla düzenlenir. Örneğin, CA1 bölgesindeki LTP'nin uyarılması, protein kinazların aktive olmasıyla birlikte NMDA reseptörleri yoluyla postsinaptik kalsiyum iyonu girişini içerir (109).



Şekil 4. Hipokampus Anatomik Yapısı (102)

2.8. Çevresel Zenginleştirmenin Tanımı ve Etki Mekanizması

Çevresel zenginleştirme (EE), laboratuvarlar arasında değişen standart barındırma şartlarında tanımlanan göreceli bir terimdir. Laboratuvar kemirgenleri için standart barındırma, kafes ve kafes içine eklenen minimum nesnelere (talaş, altlık) içerir. Laboratuvar hayvanlarına uygulanan EE, hayvanların çevrelerinin yenilik ve karmaşıklık seviyelerini artıran nesnelere eklenmesini ifade eder. EE duyuşal stimülasyon, bilişsel aktivite ve fiziksel egzersiz seviyelerini artırır (110). Zenginleştirme nesnelere farklı şekil, boyut, renk, doku ve kokuların yanı sıra tüneller, merdivenler, halatlar ve fiziksel aktiviteleri kolaylaştırıcı hareket eden tekerlekler gibi çeşitli oyuncakları içerir (111).

Laboratuvar hayvanları için zenginleştirmenin önemi ilk olarak 1940'larda Donald Hebb tanımlamıştır. Hebb laboratuardan aldığı hayvanları evcil hayvan olarak serbestçe dolaşmalarına izin verdiği farelerin standart laboratuvar koşullarında barındırılan farelere göre daha üstün problem çözme ve öğrenme yeteneklerine sahip olduğunu tespit etmiştir (117).

EE'nin çeşitli hayvan modellerinde beyin hasarını iyileştirici etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak hedeflenen bir hayvan modelinde EE'nin yararlı etkilerinin ilk kanıtı Huntington hastası transgenik fareler kullanılarak elde edilmiştir (116). Daha sonraki çalışmalarda EE'nin Parkinson hastalığı, inme,

travmatik beyin hasarı, epilepsi, multiple skleroz, depresyon, şizofreni ve otizm gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların hayvan modellerinde, davranışsal, hücrel ve moleküler düzeyde iyileştirici özelliği olduğu bulunmuştur (125).

EE etkileri ilk olarak anatomik düzeyde gösterilmiştir. EE'nin kortikal kalınlık ve ağırlıkta, hücre soma ve çekirdeğinin büyüklüğünde, dendrit arborizasyonunda, dendritik çıkıntılarının (spine) uzunluğunda ve sinaptik sayı ve büyüklüğünde artışa neden olduğu gözlenmiştir (124).

Daha yeni çalışmalar EE'nin laboratuvar hayvanlarında hipokampal nöron sayısını artırdığı ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir. EE'ye maruz kalma, nörodejeneratif hastalıklar ve farklı beyin hasarı türleri de dahil olmak üzere sinir sistemi bozukluklarının hayvan modellerinde dikkate değer biçimde yararlı etkilere sahiptir. EE'nin en şaşırtıcı özelliklerinden biri, özellikle karmaşık bilişsel işlevler içeren testlerde, davranışı değiştirme kapasitesidir. EE öğrenmeyi ve hafızayı geliştirir ve tipik olarak yaşlanma ile ilişkili bilişsel düşüşü azaltır (112).

EE yararlı etkisinin altında yatan moleküler mekanizmaların davranış üzerindeki etkisini araştıran Rosenzweig ve arkadaşlarının beyinde asetilkolinesteraz aktivitesinde bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular EE'nin kolinerjik sisteme bir etkisi olduğunu göstermektedir (113). Daha sonraki araştırmalar, serotoninerjik ve noradrenerjik sistemler gibi beynin tamamına yayılmış uzantıları bulunan diğer nörotransmitter sistemlerini etkilediğini ortaya koymuştur (114, 115).

EE ile gerçekleşen plastisitede glutamaterjik ve GABAerjik ileti ile ortaya çıkan güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (118). EE maruz kalan sıçanların hipokampüsünde glutamat'ın AMPA reseptörlerine bağlanmasının izole ortamdaki sıçanlara göre arttığı gösterilmiştir (119). Buna ek olarak sinaptik glutamatın artması hipokampüs LTP gibi plastisite mekanizmaların artmasına neden olabilmektedir (120).

EE sıçanlarının hipokampüs hacminin izole kontrollere kıyasla arttığı gösterilmiştir (119). Buna ek olarak, sinaptik glutamatın artması hipokampüste LTP gibi plastisite mekanizmalarını artırdığı gösterilmiştir (120).

BDNF'nin, hipokampal CA1 sinapslarında LTP'yi artırdığı saptanmıştır. Bir yıl süre ile EE koşullarında barındırılan deney hayvanlarında kontrol koşullarındakilere göre hipokampüs ve korteksde BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (121). BDNF hipokampüs ve serebral kortekste nöronal

yapılarda değişikliklere neden olmaktadır ve bu nedenle EE'nin nöronal morfoloji üzerine olan etkisinde BDNF'nin katkıda bulunduğu bildirilmiştir (124).

Beyindeki çevresel manipölasyonlarla meydana gelen nörotrofik faktörlerin seviyelerindeki değişimin beynin anatomik, morfolojik ve davranışsal işlevleri üzerinde bir etkisi olması beklenir. Nörotrofik faktörlerdeki azalma stres, anksiyete ve depresyon davranışı ile ilişkilendirilmiştir. Monoamin nörotransmitterleri ile etkileşimleri nedeniyle EE hastalıklarının tedavisinin geliştirilmesi için potansiyel hedefte oluşturabildiği bildirilmektedir (123).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim dalında 01/10/2016-05/11/2016 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 11/02/2015 tarih ve 2015-13-01/07 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1). Ayrıca Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2016-26259946-01 nolu proje ile desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 7-8 aylık 300-350 gr arasında değişen 30 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Denekler Eurostandart Tıp-IV tip kafeslerde gruplar halinde barındırıldı. Deneyler 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sirkadiyen ritimde, sıcaklığın 20-25 C ve nispi nemin %50-60 olduğu ortamda tutulmuşlardır. Sıçanlar, aynı bakım koşullarında günlük değiştirilen taze musluk suyu ve standart sıçan pelet yem ile beslenmeleri sağlanmıştır.

3.2. Grupların Oluşturulması (Çalışma Yöntemi)

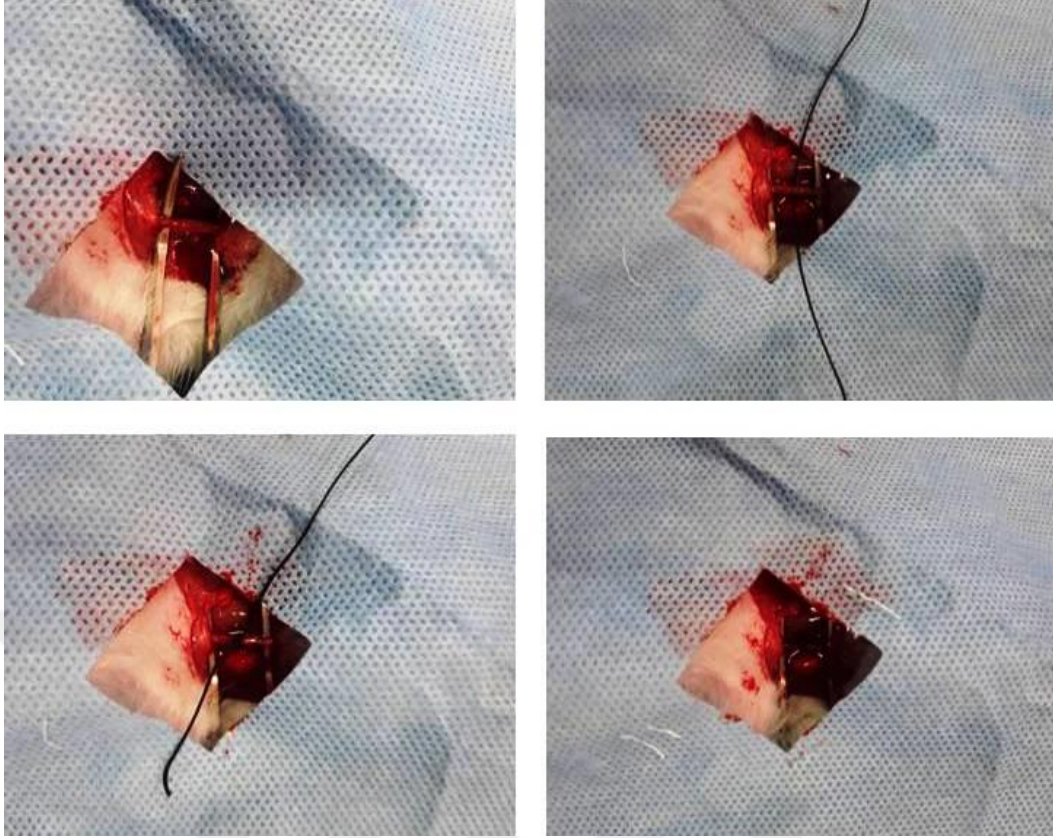
Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları eşleştirildi ve rastgele olarak üç gruba ayrıldı.

1. Grup (Kontrol Grubu) : herhangi bir oklüzyon yapılmayan ve standart Eurostandart Tıp-IV tip kafes ortamında barındırılan hayvanlardan oluşan grup (n:10).
2. Grup(KSH Grubu): Karotid arter oklüzyonu yapıldıktan sonra 30 gün boyunca standart Eurostandart Tıp-IV tip kafes ortamında barındırılan hayvanlardan oluşan grup (n:10).
3. Grup(KSH+Çevresel zenginleştirme): Karotid arterlerin oklüzyonu yapıldıktan sonra (30 gün) çevresel zenginleştirilme yapılan kafeslerde barındırılan hayvanlardan oluşan grup (n:10).

3.3. Kronik Serebral Hipoperfüzyon Oluşturulması

Bilateral karotid arter oklüzyon oluşturmak için rastgele 20 adet sıçan seçildi. Seçilen tüm hayvanlar 12 saat önce yeme ulaşmaları kısıtlandı ancak su içmelerine herhangi bir kısıtlama getirilmedi. Anestezi intraperitoneal yoldan Ketamin (Prizer, Ketalar 500 mg) 70 mg/kg ve Ksilazin (Bavet, Basilazin %2) 10 mg/kg dozunda uygulandı.

Anestezi uygulanan hayvanlar boyun bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi ve örtüldü. Sirtüstü yatar pozisyonda boyun ortasına yaklaşık 2 cmlik kesi ile boyun bölgesine girildi. Forceps kullanılarak submandibular bez yavaşça kenara çekildi. Ortaya çıkan sternokleidomastoid kası ve sternohyoid kası arasından ortak karotit arter (CCA) görüldü. Yapışık olan doku ve vagus siniri zarar vermeden CCA'dan ayrıldı. 3-0 ipek dikişlerle sıkı bir şekilde bağlandı. Daha sonra cerrahi hat suture ile kapatıldı. Anestezi süresince denekler, solunum desteğine ihtiyaç duymadan, oda havasında izlendiler. Deney sırasında gelişebilecek hipotermiyi önlemek amacıyla, cerrahi girişim ısıtıcı battaniye ile yapıldı (126). Bilateral karotid arter oklüzyonu sıçanlarda kronik serabral hipoperfüzyon oluşturularak VaD'ın deneysel modeli olarak sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (6).



Şekil 5. Ortak karotid arter oklüzyonu

Hayvanların ölüm riskini azaltmak için ilk önce sağ taraf, bir hafta sonra ise sol taraf karotid arterleri kalıcı olarak modifiye ortak karotid arter (CCA) modeli uygulanarak oklüze edildi. Cerrahi sonrası ağrı kesici olarak Novalgin 1 g/2 ml (Sanofi Sağlık Ürünleri, Metamizol Sodyum) 10 mg/kg dozunda intramusküler olarak uygulandı.

3.4. Çevresel Zenginleştirme

Çevresel zenginleştirme protokolü olarak türe özgü farklı renk ve şekillerde oyuncaklar, tüneller, koşu tekerlekleri, ahşap ve metal merdiven ve platformlar içeren özel tasarlanmış büyük kafesler (90 cm uzunluğunda × 75 cm genişliğinde × 45 cm yüksekliğinde) kullanıldı. Nesnelerin konumları günlük olarak değiştirildi. Altlık malzemesi olarak talaş kullanıldı (127). Yiyecek ve su günlük taze olarak adlibitum olarak verildi. Yem altlık malzeme altına ve tüneller içerisine gizlenerek verildi.



Şekil 6. Çevresel zenginleştirme kafesi (tünel, top, tekerlek vb. konumları)



Şekil 7. KSH uygulanan sıçanlarda çevresel zenginleştirme uygulamasının kafeslerdeki görünümü

3.5. Davranış Testleri

Davranış testleri, standart aydınlatma ve sıcaklık kontrollü bir ortamda saat 9:00 ile 16:00 arasında yapıldı.

3.5.1. Zorlu yüzme testi (FST)

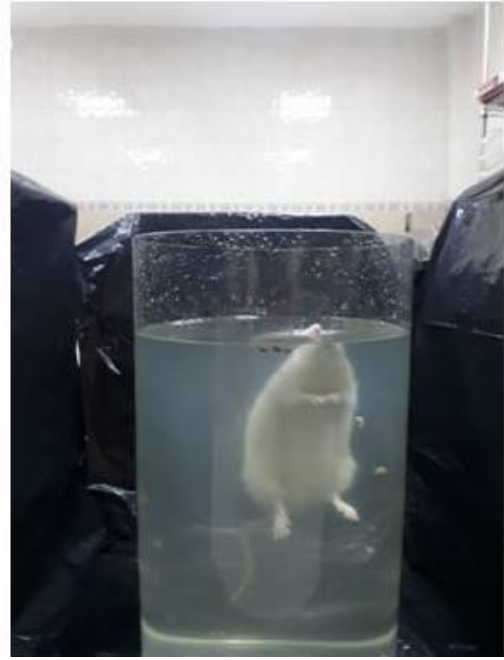
Zorlu yüzme testi Porsolt, Lepichan ve Jalfee'nin 1977'de geliştirdiği depresyon benzeri davranışı test etmek için sıklıkla kullanılan bir testtir. Bu modelde su tankı içerisinde platform bulamayan deney hayvanlarının kaçamayacakları bir ortamda yüzmeye zorlanmasıdır. Testin esası; silindirik şeffaf (hayvanın su içerisinde hareketi görmek için) tank içine bırakılan deney hayvanının belli bir süre kaçmak için çaba göstermesi ve daha sonra hareketsiz bir postür sergilemesidir. Teste 45 cm yükseklik x 20 cm çapında dayanıklı camdan yapılmış silindir kullanıldı (128). Tankların 30 cm'lik kısmına 22 ± 1 ° C su dolduruldu (tüm hayvanlar için eşti olması için bu seviye işaretlendi). Su düzeyi deney hayvanın tankın tabanına temas ederek durmalarına, kenarlara tutunarak ve sıçrayarak dışarı çıkmalarına izin vermeyecek bir şekilde ayarlandı. Hayvanların strese girmemesi ve ışık ve sestten uzak olması için sessiz bir oda seçildi. Deney yapılacak deney grubu bu odaya getirildi. FST uygulaması yapılırken diğer hayvanların uygulamayı görmemesi için kafeslerin önüne bir bariyer yerleştirildi. Hayvanlara eğitim vermek ve alıştırmak üzere ilkgün 15 dakikalık bir süre ile hayvanlar yüzmeye tabi tutuldu. İlk oturumdan 24 saat sonra hayvanlar 6 dk boyunca suyun içinde bırakıldı. Deney hayvanının suyun içindeki hareketsizlik davranışları izlenerek süreler araştırmacılar tarafından belirlenip not edildi. Hayvanların tanktan çıkmak için mücadeleyi bıraktığı ve suyun üzerinde başlarını yukarıda tutarak hareketsiz kaldıkları süre hareketsizlik olarak kabul edildi. Hareketsizlik süresi davranışsal çaresizlik olarak değerlendirildi. Hayvan testten sonra sudan çıkarılıp havlu ile kurulanıp sıcak bir ortamda kuruması için bırakıldı.

Ölçülen davranışsal parametreler.

Hayvanın suyun üzerinde başını tuttuğu ve nefes alması dışında hiçbir fiziksel aktivitede bulunmadığı hareketsiz kaldığı süre saniye cinsinden kaydedilmiştir.



Şekil 8. FST havuzu



Şekil 9. FST’de hareketsizlik davranışı

3.5.2. Sükröz tercih testi (STT)

Sükröz tercih testi (STT) deney hayvanlarında anhedoniayı ölçmek için kullanılır. Başlangıçta kafesin sağ ve sol tarafında 2 farklı su şişesi konuldu. Deney hayvanların 24 saat boyunca her iki şişeden de su içmesine izin verildi (129). 2 gün eğitim yapıldıktan sonra rastgele şişelerden birine % 2 sukroz içeren su konuldu.

Şişeler sıçanlara verilmeden önce ve 24 saat sonra tartıldı. Su ve sukroz tüketimi total tüketim olarak değerlendirildi (130).

$$\text{Sükroz Tüketimi} = \frac{\text{Sükroz tüketimi} \times 100}{\text{total tüketim}}$$



Şekil 10. Sükroz Tercih Testi (SST)

3.6. Doku Örneklerinin Alınması

Tüm denekler davranış testleri yapıldıktan sonra yüksek doz anestezi (ksilazin+ketamin kombinasyonu) verilerek feda edildi. Daha sonra kafatası açılarak buz üstünde hipokampus ve korteks hızlıca çıkarıldı. Farklı parametreleri değerlendirmek amacıyla örnekler iki eşit parçaya ayrıldı ve -80°C de derin dondurucuda saklandı.

3.7. BDNF, IL-1 β ve Kaspaz-1 Düzeylerinin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi

3.7.1. Fosfat tampon solüsyonun (PBS) hazırlanması

0,8g NaCl (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany), 0,02g KCl (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, US), 0,144g Na₂HPO₄ (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany) ve 0,024g KH₂PO₄ (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany) balon jöjeye alındı ve hacmi 100ml'ye tamamlanarak çözünmesi sağlandı. 1N HCl eklenerek pH'sı 7.2-7.4'e sabitlendi.

3.7.2. Doku homojenatlarının hazırlanması

Daha önce - 80 °C saklanan hipokampus ve korteks örnekleri derin dondurucudan çıkartılarak buz üstünde çözünmesi sağlandı. Örnekler tartılarak ağırlıkları kaydedildi ve sonra mekanik homojenizatörle PBS kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar 2-8°C'de 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar analizlerde kullanıldı. BDNF, IL-1 β ve Kaspaz-1 düzeyleri enzyem-linked immün sorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.7.3. BDNF tayini

Hipokampus ve korteks BDNF düzeyleri Rat Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ELISA kiti (Cloud-clone Corp. SEA111Ra) ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Kitin kullanım kılavuzuna uygun olarak standartlar hazırlandı ve ölçüm işlemleri kılavuz referans alınarak yapıldı. Plate ELISA cihazında (Awareness, Chromate 4300, USA) 540 nm dalga boyunda okutularak ölçüm yapıldı ve sonuçlar standart BDNF eğrisine göre ng/ml olarak değerlendirildi.

3.7.4. IL-1 β tayini

Hipokampus ve korteks IL-1 β düzeyleri Rat Interleukin-1 Beta (IL-1 β) ELISA kiti (Hazngzhou Eastbiopharm CO. LTD. E2016120203b) ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Kitin kullanım kılavuzuna uygun olarak standartlar hazırlandı ve ölçüm işlemleri kılavuz referans alınarak yapıldı. Plate ELISA cihazında 540 nm dalga boyunda okutularak ölçüm yapıldı ve sonuçlar standart IL-1 β eğrisine göre pg/ml olarak belirlendi.

3.7.5. Kaspaz-1 tayini

Hipokampus ve korteks Kaspaz-1 düzeyleri Rat Caspase 1 (Casp1) ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory E1357Ra) ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Kitin kullanım kılavuzuna uygun olarak standartlar hazırlandı ve ölçüm işlemleri kılavuz referans alınarak yapıldı. Plate ELISA cihazında 540 nm dalga boyunda

okutularak ölçüm yapıldı ve sonuçlar standart kaspaz-1 eğrisine göre ng/ml olarak değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 22 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değerler ortalama \pm standart hata (SE) olarak verilmiştir. Gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Grup içindeki anlamlılık ise Bonferroni testi ile karşılaştırılmıştır. p'nin <0.05 olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Davranış Testleri Sonuçları

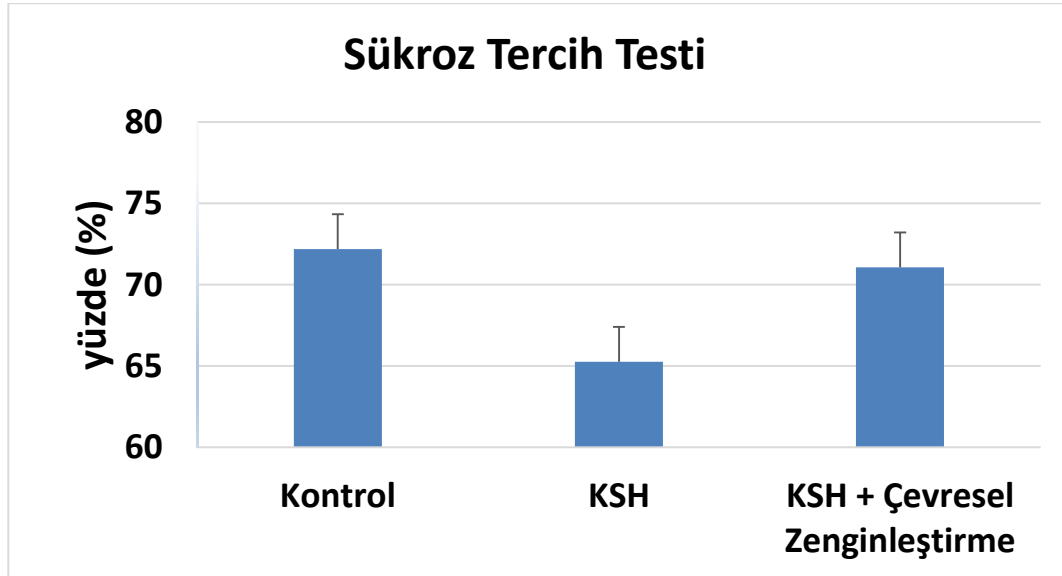
4.1.1. STT sonuçları

Deney gruplarının STT’de değerlendirilen sükroz tercih etme yüzdesi (%) Tablo 3 ve Şekil 11’de verilmiştir. Gruplar arasında sükroz tercih etme yüzdesi (%) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3. Grupların STT Değerleri

	Kontrol	KSH	KSH + Çevresel Zenginleştirme
Sükroz Tercih Yüzdesi (%)	72.18±1.91	65.25±5.71	71.06±1.33

Gruplar arasında sükroz tercih etme yüzdesi (%) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.



Şekil 11. Tüm grupların Sükroz Tercih Testi’nde sükroz tercih yüzdesi (%). Sonuçlar Ortalama ± SE olarak gösterilmiştir.

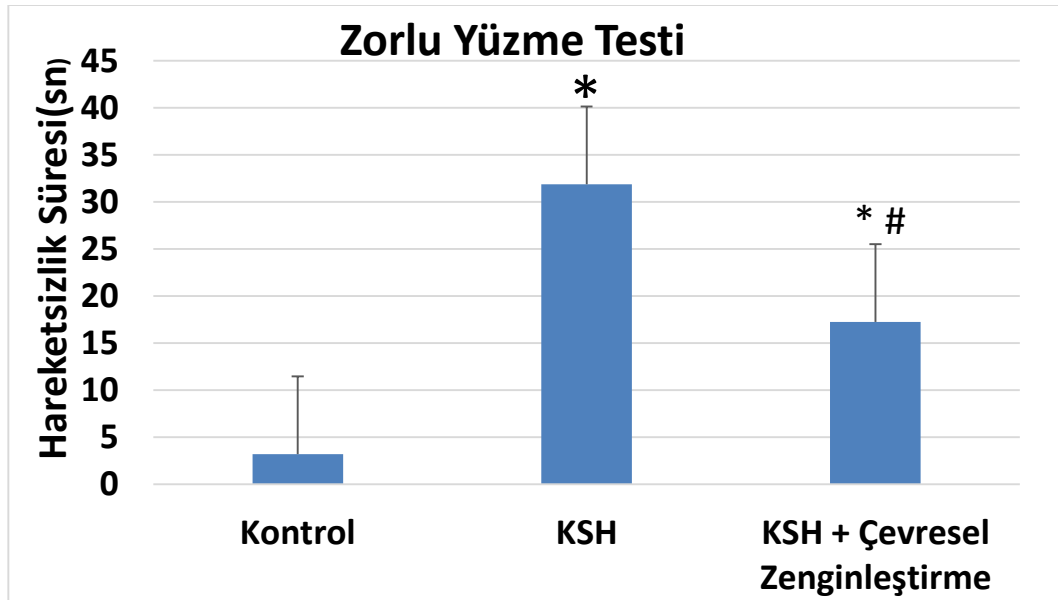
4.1.2. FST sonuçları

Deney gruplarının FST’de değerlendirilen hareketsizlik süresi Tablo 4 ve Şekil 12’de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hareketsizlik süresinde KSH uygulanan sıçanlarda FST ile ölçülen hareketsizlik süresinin kontrol grubu ve çevresel zenginleştirme uygulanan KSH grubuna göre arttığı gözlenmiştir. Çevresel zenginleştirme ortamına maruz bırakılan KSH uygulanan sıçanlarda depresyon benzeri davranışın gösteren hareketsizlik süresi KSH grubuna göre anlamlı ölçüde azalmıştır. ($p<0.05$)

Tablo 4. Gruplara ait FST’de Hareketsizlik Süresi

	Kontrol	KSH	KSH + Çevresel Zenginleştirme
Hareketsizlik Süresi (sn)	3.2±1.49	31.88*±2.16	17.25*#±2.7

* Kontrole, # kronik serebral hipoperfüzyon grubuna göre farklılığı göstermektedir.



Şekil 12. Tüm grupların FST’de hareketsizlik süreleri (sn). Sonuçlar Ortalama ± SE olarak gösterilmiştir. KSH sonrası FST’de hareketsizlik süresinde artış olduğu gözlenmektedir. *Kontrole, # kronik serebral hipoperfüzyon grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir ($p<0.001$).

4.2. BDNF Sonuçları

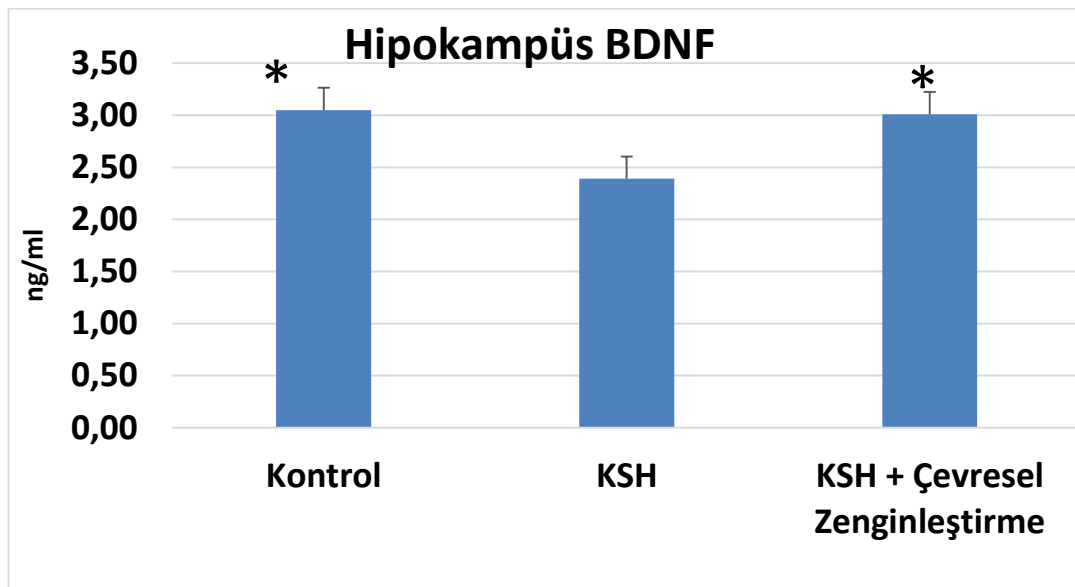
Deney gruplarının BDNF değerleri Tablo 5’de verilmiştir. Gruplar arasında BDNF değerleri açısından korteksde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, hipokampüsde KSH sonrası azalma saptanmıştır.

Tablo 5. Grupların BDNF Sonuçları (ng/ml)

	Kontrol	KSH	KSH + Çevresel Zenginleştirme
Hipokampus	3.05±0.27*	2.39±0.14	3.01±0.19*
Kortex	1.96±0.11	1.89±0.15	1.94±0.13

4.2.1. Hipokampüs BDNF sonuçları

Tüm grupların hipokampüsten alınan doku örneklerinde BDNF değerleri Şekil 13’de gösterilmektedir.

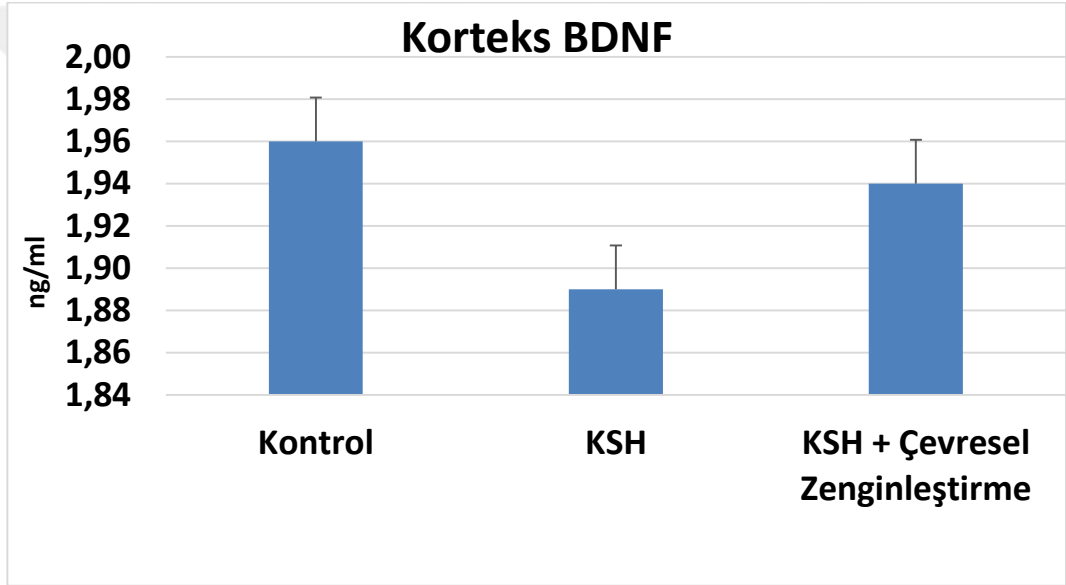


Şekil 13. Tüm grupların hipokampüsten alınan doku örneklerinin BDNF (ng/ml yaş doku) düzeyleri. Sonuçlar Ortalama ± SE olarak gösterilmiştir. * KSH grubuna göre anlamlılığı göstermektedir. KSH hipokampüsünde BDNF düzeylerinde azalmaya neden olurken, Çevresel zenginleştirme ile BDNF düzeylerindeki bu azalma engellenmiştir ($p<0.05$).

2VO'dan 30 gün sonra hipokampal alanlarda BDNF düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu azalma kontrol ve çevresel zenginleştirme yapılan gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çevresel zenginleştirme hipokampüsde BDNF düzeylerinin kontrol seviyelerinde korunmasında etkili olmuştur.

4.2.2. Korteks BDNF sonuçları

Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinde BDNF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Şekil 14) ($p>0.05$).



Şekil 14. Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinin BDNF (ng/ml yaş doku) düzeyleri. Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.3. IL-1 β Sonuçları

Deney gruplarına ait IL-1 β değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Gruplar arasında IL-1 β değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$).

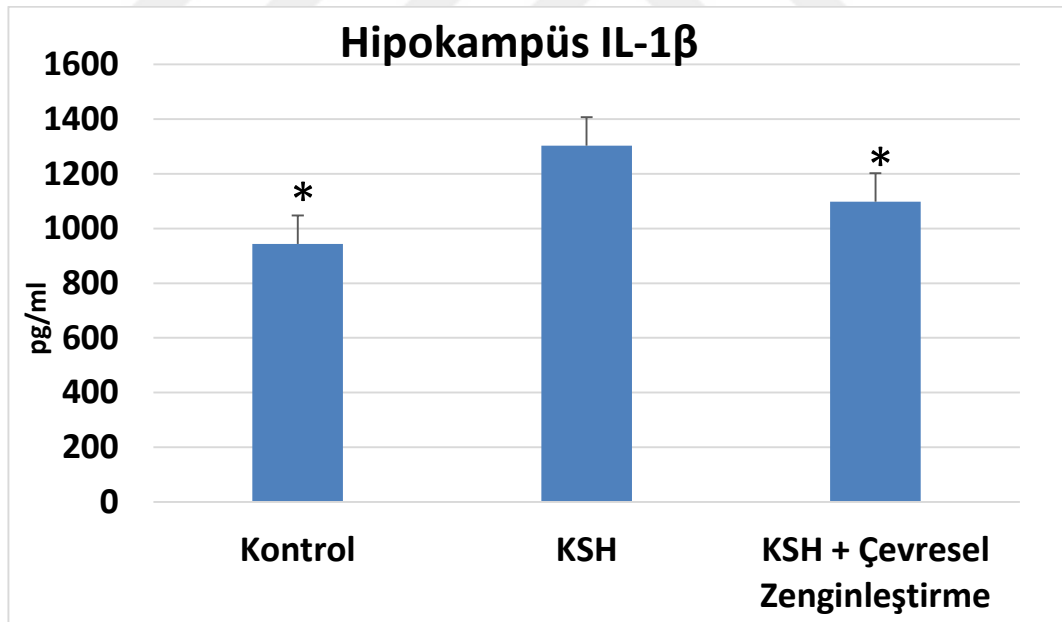
Tablo 6. Gruplara ait IL-1 β Sonuçları (pg/ml)

	Kontrol	KSH	KSH + Çevresel Zenginleştirme
Hipokampus	943.58 \pm 113.74*	1303.13 \pm 113.24	1097.37 \pm 13.61*
Kortex	1132.36 \pm 34.51	1210.94 \pm 113.71	1141.96 \pm 49.88

* KSH grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.3.1. Hipokampus IL-1 β sonuçları

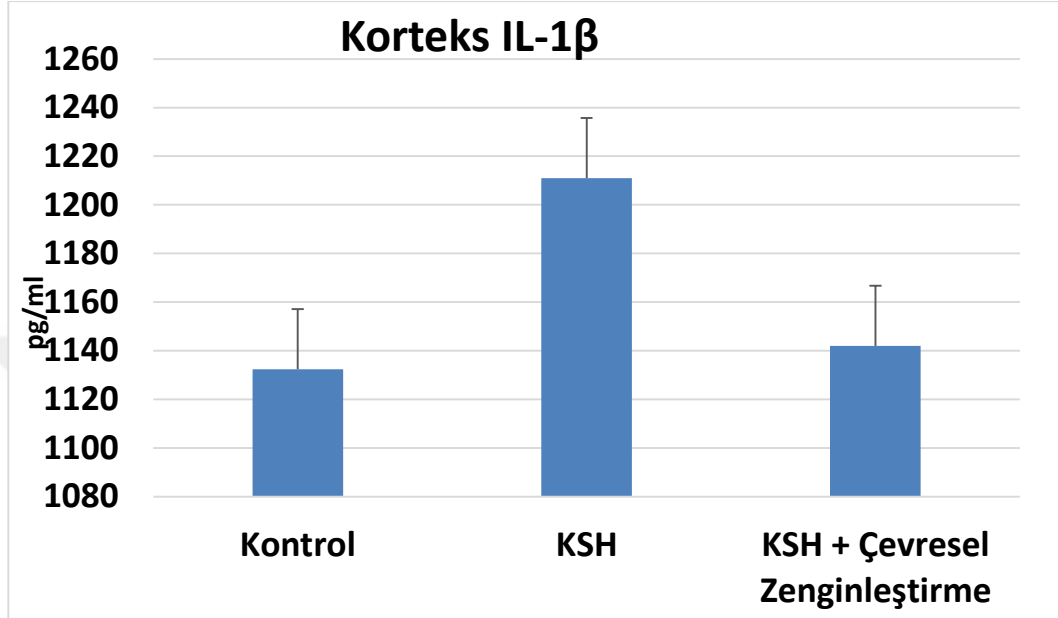
Hipokampusdeki IL-1 β düzeyleri KSH grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çevresel zenginleştirme uygulamasının IL-1 β düzeylerini azaltmada etkili olmuştur (Şekil 15) ($p<0.05$).



Şekil 15. Tüm grupların hipokampusden alınan doku örneklerinin IL-1 β (pg/ml yaş doku) düzeyleri. Sonuçlar Ortalama \pm SE olarak gösterilmiştir. * KSH grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir ($p<0.05$).

4.3.2. Korteks IL-1 β sonuçları

Tüm gruplara ait korteksten alınan doku örneklerinde IL-1 β değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Şekil 16) ($p>0.05$).



Şekil 16. Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinin IL-1 β (pg/ml yaş doku) düzeyleri. Sonuçlar Ortalama \pm SE olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4. Kaspaz-1 Sonuçları

Deney gruplarına ait kaspaz-1 değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Gruplar arasında kaspaz-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$).

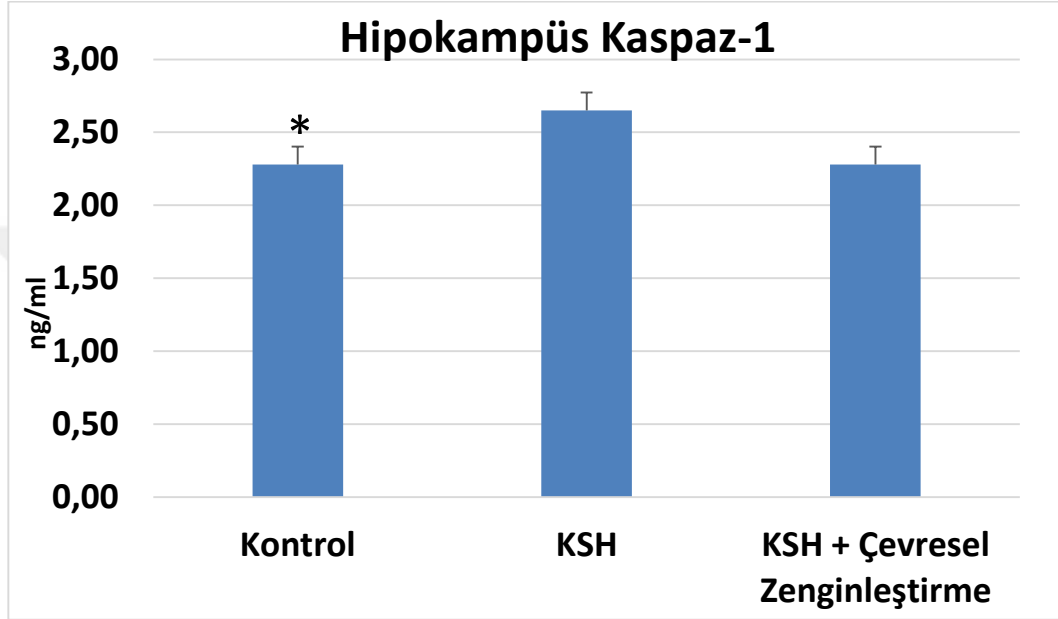
Tablo 7. Grupların kaspaz-1 Sonuçları (ng/ml)

	Kontrol	KSH	KSH + Çevresel Zenginleştirme
Hipokampus	2.28 \pm 0.12*	2.65 \pm 0.08	2.28 \pm 0.06
Kortex	2.39 \pm 0.15	2.55 \pm 0.14	2.56 \pm 0.12

* KSH göre anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.4.1. Hipokampüs kaspaz-1 sonuçları

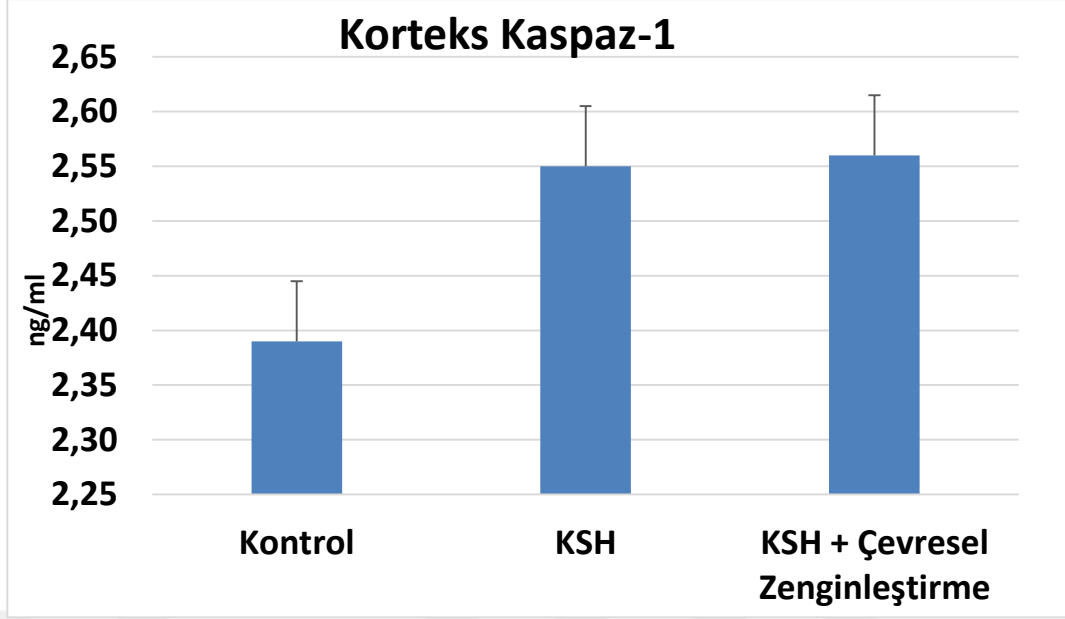
Hipokampüsdeki kaspaz-1 düzeyleri KSH grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı arttığı tespit edilmiştir. Çevresel zenginleştirme uygulamasından sonra kaspaz-1 düzeylerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Şekil 17) ($p<0.05$).



Şekil 17. Tüm grupların hipokampüsten alınan doku örneklerinin kaspaz-1 (ng/ml yaş doku) düzeyleri. Sonuçlar Ortalama \pm SE olarak gösterilmiştir. * KSH grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir ($p<0.05$).

4.4.2. Korteks kaspaz-1 sonuçları

Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinde kaspaz-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Şekil 18) ($p>0.05$).



Şekil 18. Tüm grupların korteksten alınan doku örneklerinin kaspaz-1 (ng/ml yaş doku) düzeyleri. Sonuçlar Ortalama \pm SE olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda KSH'nın IL-1 β ve kaspaz-1 düzeylerinde artış ile birlikte zorlu yüzme testinde immobilité süresinde artış ile karakterize olan depresyon benzeri davranışa neden olduğu tespit edildi. Çevresel zenginleştirmenin KSH sonrasında hipokampüste BDNF düzeylerini artırdığı ve IL-1 β , kaspaz-1 ve depresyon benzeri davranışı azalttığı görüldü.

KSH yaşlanma ve AH'da sıklıkla gözlenen kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilişkili orta düzeyde iskemi ile karakterize olan bir durumdur. AH'nın yanısıra VaD kognitif fonksiyon bozukluklarının en sık görülen klinik sendromu olarak kabul edilmektedir. VaD gelişimi hipoksi, iskemik ve hemorajik beyin hasarı ve kardiyovasküler hastalıklarla tetiklenmektedir (131). 2VO yöntemi serebral kan akımında önemli ölçüde azalma ile KSH oluşturarak deneysel VaD modeli olarak sıklıkla kullanılmaktadır (6, 132). Uzun süreli kan akımında azalma SOR üretimi, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, nöronal apoptoz, sinaptik disfonksiyon, nörotrofik faktörlerde azalma, beyaz cevher hasarı, A β birikimi ve tau hiperfosforilasyonunu içeren patolojik değişikliklerle sonuçlanır (132, 133, 134, 135).

Depresyon geriatrik popülasyonda en sık karşılaşılan problemlerden biridir (161). Yaşlılıkta gözlenen depresyon ve vasküler patofizyoloji arasındaki ilişkiyi vurgulayan vasküler depresyon hipotezi önerilmiştir. Yaşlı bireylerde gözlenen depresyon semptomlarının serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı ve aorta ateroyosklerozu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (159, 160). 2VO sonrasında serebral kan akımı aniden düşer daha sonra yavaş olarak toparlanır. Böylece hipoperfüzyonun ilk aylarında bu hayvanlarda davranış değişiklikleri gelişebilir (161).

Çevresel zenginleştirme farklı yerlerde değişik şekil ve büyüklükte objelerin kafes içine yerleştirilmesi ile sosyal ve fiziksel uyarıların artırılması içermektedir. Deneysel hayvanı için standart çevre koşullarına göre çevresel zenginleştirmenin duygu, motor fonksiyon, öğrenme ve hafıza gibi nöronal plastisitenin artması ile ilişkili davranışların geliştirilmesine hem sağlıklı hem de nörodejeneratif hastalık modellerinde yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hipokampal nörogenezin ve dendritik büyüme artışının çevresel zenginleştirme ile kognitif ve motor fonksiyonların geliştirilmesinde rol oynayan mekanizma olarak tanımlanmasını sağlamıştır (168). KSH sonrasında beyin BDNF düzeylerinin ve

öğrenme-hafıza performansının azaldığı ve bu değişikliklerin çevresel zenginleştirme ile önlenebildiği gösterilmiştir (169).

Deney hayvanlarında depresyon benzeri davranışı test etmek için farklı davranış testleri kullanılmaktadır. Bunların içinde ödül temelli test olan sükröz tercih testi ve umutsuzluk temelli olan FST yer almaktadır (162). Sükröz tercih testinde azalmış sükröz tercihi depresyon modelinde anhedonia olarak yorumlanır. Çalışmamızda 2VO yapılan sıçanlarda sükröz tercihinde azalma olması beklenmiştir. Ancak sükröz tercih testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Lee ve arkadaşları (2014) KSH oluşturulan sıçanlarda sükröz tercihinin erken döneminde gözlenmediğini ve hipoperfüzyondan 3 ve 6 ay sonra tercihin arttığını bulmuşlardır. Bu artışın yeme davranışından temel sorumlu alan olan hipotamustaki kan akımının azalmasına bağlı yeme davranışı değişikliği ile oluşabileceğini bildirmişlerdir (161).

Depresyonla ilişkili olarak hipokampal alanda BDNF miktarı da değerlendirilmiştir. Hipokampus öğrenme ve hafıza ile ilişkili bir alan olmakla beraber bu limbik yapının depresif ruh hali modülasyonunda, bilgi işlemede ve depresif davranışın oluşturulmasında daha etkin bir rol oynadığı giderek daha belirgin hale gelmiştir (163). Depresyonda IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışının yanı sıra BDNF düzeylerinde azalmanın olduğu da bildirilmektedir (152). Nörotrofin hipotezine göre hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste BDNF'nin azaldığı ve bunun da nöronal apoptoz ve depresyona neden olduğu öne sürülmektedir (154). Depresyonda BDNF ve reseptörünün miktarının azaldığı kanıtlanmıştır (155). BDNF reseptörüne bağlanarak nöronların yaşaması ve farklılaşmasına etki eder. IL-1 β uygulaması ile oluşturulan depresyon modelinde beyinde BDNF miktarında azalma saptanmıştır (156). KSH'nın hipokampal alanda BDNF azalmamasına neden olduğu gösterilmiştir (157). Çalışmamızda KSH sonrasında hipokampal alanda BDNF seviyelerinde azalmanın olduğu ve çevresel zenginleştirme ile bu azalmanın engellendiği gözlenmiştir. BDNF seviyesindeki azalmanın olduğu KSH yapılan grupta FST'de immobilité zamanında artma ile birlikte olduğu görülmektedir. Elde edilen bu bulgular Sun ve arkadaşlarının (2010) çevresel zenginleştirmenin KSH sonrası BDNF seviyelerini artırdığını tespit etmişlerdir. Bizim bulgularımız da bu çalışma ile benzerlik göstermektedir (169). Ayrıca çevresel zenginleştirmenin kronik strese maruz bırakılan sıçanlarda depresif davranışı azaltmada etki olduğu saptanmıştır (164). Çevresel zenginleştirmenin depresif davranışı azaltıcı etki

mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Shen ve arkadaşları (2019) çevresel zenginleştirmenin depresif davranışı azaltıcı etkisinin dendritik dallanmalar, sinaptik plastisitede rol oynayan sinaptik proteinlerin ve BDNF yapımını etkileyerek ortaya çıkardığını bildirmektedirler (164). Bizim çalışmamızda KSH uygulanan grupta hipokampal alanda çevresel zenginleştirme ile BDNF seviyelerin korunmasının depresif davranışı azaltmada etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önceki çalışmalar KSH'nın inflamatuvar glial hücre aktivasyonuna neden olarak çeşitli inflamatuvar reaksiyonlara (135, 136) ve sonuçta kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olduğunu göstermişlerdir (137). KSH mitokondriyal disfonksiyon, protein sentez inhibisyonu ve oksidan-antioksidan dengesindeki bozuklukla oksidatif hasara neden olur. Yaşlanma ve AH'da gibi pek nörodejeneratif hastalıkta gözlenen kognitif fonksiyon bozukluğunun oksidatif hasarla yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (138, 139). KSH ile oluşan hasarda aktive olan mikroglialar, astrositler, kemokinler, sitokinler ve diğer mediatörler önemli rol oynar. KSH sonrası beyin dokusunda oksidan, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin miktarının arttığı bulunmuştur (140, 141). KSH sonrası aktive olan inflamatuvar cevapta amiloid β oluşumunun ve tau hiperfosforilasyonun katkıda bulunabildiği üzerinde durulmaktadır. Beyinde inflamatuvar cevap yabancı maddelerin ve yaşlı hücrelerin ortamdan kaldırılması için gerekli olmasına karşın uzun süreli nöroinflamasyon nöron ve sinaptik yapılarda bozulmalara, beyaz cevher hasarına, nörodejenerasyon ve kognitif bozukluklara neden olmaktadır (18, 142, 143). Çalışmamızda daha önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde KSH sonrasında hipokampal alanda IL-1 β ve kaspaz-1 seviyelerinde artışın olduğu saptadık (144). IL-1 β mikrogliya, astrosit, endotel hücreleri, nöron ve dokuya gelen lökositler tarafından 31 kDa ağırlığında biyolojik olarak inaktif pro- IL-1 β olarak sentezlenmektedir. Pro- IL-1 β , kaspaz-1 ile IL-1 β converting enzyme (ICE) 17 kDa ağırlığında biyolojik olarak aktif IL-1 β 'ya dönüştürülür. Kaspaz-1 aktivitesinin kontrolü bu proinflamatuvar sitokinin sentezi için hız sınırlayıcı basamağı oluşturur(145, 146). Çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda beyinde IL-1 β seviyesinin artışının nörodejenerasyonla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (146). Sitokinler bir döngü içinde daha fazla astrosit ve mikrogliyal hücreyi aktive ederek daha fazla inflamatuvar molekülün sentezine neden olur. Ayrıca sentezlenen inflamatuvar moleküller monosit ve lenfositlerin beyine göçüne neden olarak nöroinflamasyonun artışına katkıda bulunurlar. Astrositlerde IL-1 β yapımının artışının amiloid

β yapımına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca IL-1 β 'nin tau fosforilasyonu artırarak nörofibriler yumak oluşumuna katkı sağladığı da bildirilmektedir (147). AH fare modelinde IL-1 β sinyalinin inhibisyonu ile beyinde inflamatuvar cevabın azaldığı, kognitif fonksiyonların korunduğu, tau patolojisinin ve fibriler amiloid β yapımının azaldığı gösterilmiştir (148).

Çeşitli klinik çalışmalarda depresyonu da içeren nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezine IL-1 β 'nin rol aldığı belirtilmektedir (149). Son zamanlarda artan sayıda yapılan deneysel çalışmalarla depresyon benzeri davranış ve proinflamatuvar sitokinler arasında bir bağlantı olduğu, IL-1 β 'nin depresyon modeli yapılan sıçan beyinde arttığı ortaya konmuştur (150, 151, 152, 153). Bu bulgularla benzer sonuçlar insan çalışmalarında gösterilmiştir ve depresyonlu hastaların plazma ve bazı beyin alanlarında proinflamatuvar sitokinlerin miktarının arttığı saptanmıştır (149). Bu çalışmada KSH yapılan sıçanların hipokampal alanlarında IL-1 β ve kaspaz-1 seviyesinde artış olduğu ve bununda FST testinde immobilité süresinde artma ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar KSH'nın hipokampal alanda IL-1 β ve kaspaz-1 seviyesini artırarak depresyon benzeri davranışın oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi deney hayvanlarında depresyon benzeri davranış ile IL-1 β düzeylerinin ilişkili olduğu bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Hase ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları çalışmada çevresel zenginleştirmenin mikroglia ve astrositlerin aktive olmalarını azalttığı bulunmuştur (165). Bilindiği gibi aktive olan mikroglialar proinflamatuvar sitokinleri, SOR ve protezların aktivasyonu ile nöronal hasarı artırıcı yönde etki gösterirler (165). Çevresel zenginleştirme ile depresyon benzeri davranış hem de hipokampal alanda IL-1 β ve kaspaz-1 düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Hipokampal alanda çevresel zenginleştirme ile inflamatuvar cevabın azaltılması depresif davranışı engellemede etkili bir faktör olarak görmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipokampus pek çok majör nöropsikiyatrik hastalıkta önemli rol oynar ve CA1 alanı entorinal korteks ile bağlantılıdır. FST testinde değerlendirilen immobilité süresinin artması depresif davranış olarak yorumlanmaktadır. KSH ile beyinde oluşan patolojik değişlikle çoğunlukla hipokampüste gözlenmektedir. Hipokampüste sinaptik kayıplar KSH ile oluşan öğrenme ve hafıza bozukluklarının temelini oluşturmaktadır (167). Ayrıca hipokampal alanda sinaptik ve hacim azalması depresyonda gözlenen bir durumdur (166). Çalışmamızda KSH sonrası depresif davranışın gelişiminde hipokampal alanda BDNF düzeylerinin azalması, IL-1 β ve kaspaz-1 artışı ile etkilendiğini bilinen sinaptik fonksiyon bozukluklarının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü CA1 alanı stres ve hasara son derece duyarlıdır ve bu alanın hacim ve fonksiyonu BDNF ile etkilenmektedir. BDNF depresyonla yakından ilgili olan ruh durumu ve nöronal fonksiyonların korunmasında kritik etkiye sahiptir (158). Proinflamatuvar faktörler de sinaptik plastisite ve dendritik dallanmayı değiştirerek nöroenezisi azaltıcı ve nöronal fonksiyon ve yapıda sınırlayıcı etkilere sahiptirler. Çalışmamız sonrasında elde edilen sonuçlara göre çevresel zenginleştirme depresyonla yakından ilişkili olan hipokampal alanda BDNF düzeylerinin korunması ve inflamatuvar sitokin yapımının azaltılması yoluyla antidepresant etki gösterdiğini söyleyebiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 377(9770):1091-31, 2011.
2. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5(5):347-60, 2004.
3. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 367516, 2012.
4. de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* 9(3):218–25, 2010.
5. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 28(4):202-8, 2005
6. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 54(1):162-80, 2007.
7. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 12(7): 656-70, 2007.
8. Gureviciene I, Puolivali J, Pussinen R, Wang J, Tanila H, Ylinen A. Estrogen treatment alleviates NMDA-antagonist induced hippocampal LTP blockade and cognitive deficits in ovariectomized mice. *Neurobiol Learn Mem* 79(1):72-80, 2003.
9. Yamada K, Nabeshima T. Interaction of BDNF/TrkB signaling with NMDA receptor in learning and memory. *Drug News Perspect* 17(7): 435-8, 2004.
10. Madara JC, Levine ES. Presynaptic and postsynaptic NMDA receptors mediate distinct effects of brain-derived neurotrophic factor on synaptic transmission. *J Neurophysiol* 100(6):3175-84, 2008.
11. Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci* 21(14):5272-80, 2001.
12. Keyvani K, Sachser N, Witte OW, Paulus W. Gene expression profiling in the intact and injured brain following environmental enrichment. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(6):598-609, 2004.

13. Wurm F, Keiner S, Kunze A, Witte OW, Redecker C. Effects of skilled forelimb training on hippocampal neurogenesis and spatial learning after focal cortical infarcts in the adult rat brain. *Stroke* 38(10):2833-40, 2007.
14. Gobbo OL, O'Mara SM. Impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. *Behav Brain Res* 152(2):231-41, 2004.
15. Rossi C, Angelucci A, Costantin L, Braschi C, Mazzantini M, Babbini F, Fabbri ME, Tessarollo L, Maffei L, Berardi N, Caleo M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 24(7):1850-6, 2006.
16. Tang YP, Wang H, Feng R, Kyin M, Tsien JZ. Differential effects of enrichment on learning and memory function in NR2B transgenic mice. *Neuropharmacology* 41(6):779-90, 2001.
17. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *Febs Journal* 276(1):13-26, 2009.
18. Zhou Y, Zhang J, Wang L, Chen Y, Wan Y, He Y, Jiang L, Ma J, Liao R, Zhang X, Shi L, Qin Z, Zhou Y, Chen Z, Hu W. Interleukin-1 β impedes oligodendrocyte progenitor cell recruitment and white matter repair following chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Behav Immun* 60:93-105, 2017.
19. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement* 9(1):63–75.e2, 2013.
20. Goedert M, Ghetti B. Alois Alzheimer: his life and times. *Brain Pathol* 17(1):57-62, 2007.
21. Boller F, Forbes MM. History of dementia and dementia in history: an overview. *J Neurol Sci* 158(2):125-33, 1998.
22. Torack R. The early history of senile dementia. In: Reisberg B, editor. *Alzheimer's Disease: The Standard Reference*. p.23–28, The Free Press, New York, 1983.
23. Enciu AM, Constantinescu SN, Popescu LM, Mureşanu DF, Popescu PO. Neurobiology of vascular dementia. *J Aging Res* 401604, 2011.
24. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nature Reviews Neurology* 5(12):649-58, 2009.

25. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(8): a006239, 2012.
26. Lök N, Öncel S, Özer Z, Buldukoğlu K. Institutional Servives for Dementia Care in Turkey. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 9(4):464-473, 2017.
27. Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Sosyal İçerme Politikaları Alanında Kurumsal Kapasitenin Artırılması Projesi. *Demans Bakım Modeli Raporu* 143, 2017.
28. Alzheimer Disease International, 2018 (<https://www.alz.co.uk/>) internet web adresi (14.03.2019)
29. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzeheimer's diseade: occurence, determinants and strategies toward invervention. *Dialogues Clin Neurosci* (2):111–128, 2009.
30. Sezgin Z, Dincer Y. Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochem Int* 78:105-16, 2014
31. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 16 Mart 2017 sayı:24644
32. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A Collaborative Study of Population-Based Cohorts. *Neurology* 54(11):S4–9, 2000.
33. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 12(4):459-509, 2016.
34. Cai M, Lee JH, Yang EJ. Bee Venom Ameliorates Cognitive Dysfunction Caused by Neuroinflammation in an Animal Model of Vascular Dementia. *Mol Neurobiol* 54(8):5952-5960, 2017.
35. Schneidera JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boylea P, Bennetta DA. The Neuropathology of Older Persons with and Without Dementia from Community versus Clinic Cohorts. *J Alzheimers Dis* 18(3): 691–701, 2009.
36. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The Neuropathology of Probable Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Ann Neurol* 66(2):200–8, 2009.
37. Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother* 7(4):407–422, 2007.
38. Öztekin N. Demans Etiyolojisi. *Demans Dizisi* 1: s.19-35, 1999.

39. Wilson RS, E. Segawa E, Boyle PA, Anagnos SE, Hizek LP, Bennett DA. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 27(4):1008-17, 2012.
40. Wenzel TJ, Klegeris A. Novel multi-target directed ligand-based strategies for reducing neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Life Sci* 15;207:314-322, 2018.
41. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol* 129(2):183-206, 2015.
42. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 42(11):1097-105, 1985.
43. Probst A, Langui D, Ipsen S, Robakis N, Ulrich J. Deposition of β /A4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. *Acta Neuropathologica* 83:21-29, 1991.
44. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin. Geriatr Med* 30(3):421-42, 2014.
45. Kua EH, Ho E, HH. HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics* 14(3):196-201, 2014.
46. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond)* 131(14):1561-1578, 2017.
47. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003160, 2016.
48. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 29(1-2):125-132, 2007.
49. Song J, Lee WT, Park KA, Lee JE. Association between risk factors for vascular dementia and adiponectin. *Biomed Res Int* 261672, 2014.
50. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol* 272:97-108, 2015.
51. Cohen RA, Tong X. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 55(4):308-16, 2010.
52. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke* 7(1):61-73, 2012.

53. Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 6(2):100-18, 2008.
54. Gupta YK, Briyal S. Animal models of cerebral ischemia for evaluation of drugs. *Indian J Physiol Pharmacol* 48(4):379-94, 2004.
55. Jiwa NS, Garrard P, Hainsworth AH. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review. *J Neurochem* 115(4):814–28, 2010.
56. Du SQ, Wang XR, Xiao LY, Tu JF, Zhu W, He T, Liu CZ. Molecular Mechanisms of Vascular Dementia: What Can Be Learned from Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion?. *Mol Neurobiol* 54(5):3670-3682, 2017.
57. Fiedorowicz M, Grieb P. Nitrooxidative stress and neurodegeneration. *Brain Damage—Bridging Between Basic Research and Clinics*. chapter 6. Rijeka, Croatia: InTech; 2012.
58. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279(6):L1005-28, 2000.
59. Bolisetty S, Jaimes EA. Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci* 14(3):6306-44, 2013.
60. Ogino K, Wang DH. Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention. *Acta Med Okayama* 61(4):181-9, 2007.
61. Klandorf H, Van Dyke K. Oxidative and nitrosative stresses: their role in health and disease in man and birds. *Oxidative Stress—Molecular Mechanisms and Biological Effects*. chapter 3. Rijeka, Croatia: InTech; 2012.
62. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82(2):291-5, 1997.
63. Tyurin VA, Tyurina YY, Borisenko GG, Sokolova TV, Ritov VB, Quinn PJ, Rose M, Kochanek P, Graham SH, Kagan VE. Oxidative stress following traumatic brain injury in rats: quantitation of biomarkers and detection of free radical intermediates. *J Neurochem* 75(5):2178–89, 2000.
64. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 7(1):65-74, 2009.
65. Román GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc* 51(5):S296-304, 2003.

66. Polidori MC, Frei B, Cherubini A, Nelles G, Rordorf G, Jr Keane JF, Schwamm I, Mecocci P, Koroshetz WJ, Beal MF. Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke. *Free Radic Biol Med* 25(4-5):561-7, 1998.
67. Rosenberg GA, Sullivan N, Esiri MM. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke* 32(5):1162-8, 2001.
68. Chrissobolis S, Faraci FM. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. *Trends Mol Med* 14(11):495-502, 2008.
69. de La Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging* 21(2):331-42, 2000.
70. Xie Y, Mies G, Hossmann KA. Ischemic threshold of brain protein synthesis after unilateral carotid artery occlusion in gerbils. *Stroke* 20:620-26, 1989.
71. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell* 77(6):817-27, 1994.
72. Schilling M, Besselmann M, Leonhard C, Mueller M, Ringelstein EB, Kiefer R. Microglial activation precedes and predominates over macrophage infiltration in transient focal cerebral ischemia: a study in green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice. *Exp Neurol* 183(1):25-33, 2003.
73. Price CJ, Menon DK, Peters AM, Ballinger JR, Barber RW, Balan KK, Lynch A, Xuereb JH, Fryer T, Guadagno JV, Warburton EA. Cerebral neutrophil recruitment, histology, and outcome in acute ischemic stroke: an imaging-based study. *Stroke* 35(7):1659-64, 2004.
74. Danton GH, Dietrich WD. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 62(2):127-36, 2003.
75. Hailer NP. Immunosuppression after traumatic or ischemic CNS damage: it is neuroprotective and illuminates the role of microglial cells. *Prog Neurobiol* 84(3):211-33, 2008.
76. Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Gagnon RC, Feuerstein GZ. Concomitant cortical expression of TNF-alpha and IL-1 beta mRNAs follows early response gene expression in transient focal ischemia. *Mol Chem Neuropathol* 23(2-3):103-14, 1994.

77. Kim JS, Gautam SC, Chopp M, Zaloga C, Jones ML, Ward PA, Welch KM. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 after focal cerebral ischemia in the rat. *J Neuroimmunol* 56(2):127–34, 1995.
78. Del Zoppo GJ, Schmid-Schönbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 22(10):1276–83, 1991.
79. Iadecola C, Zhang F, Casey R, Clark HB, Ross ME. Inducible nitric oxide synthase gene expression in vascular cells after transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 27(8):1373–1380, 1996.
80. Nogawa S, Forster C, Zhang F, Nagayama M, Ross ME, Iadecola C. Interaction between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 after cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(18):10966–10971, 1998.
81. Gu Z, Kaul M, Yan B, Kriedel SJ, Cul J, Strongin A, Smith JW, Liddington RC, Lipton SA. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. *Science* 297(5584):1186–90, 2002.
82. Mulugeta E, Molina Holgado F, Elliott MS, Hortobagyi T, Perry R, Kalaria RN, Ballard CG, Francis PT. Inflammatory mediators in the frontal lobe of patients with mixed and vascular dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 25(3):278-86, 2008.
83. Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br. J. Pharmacol* 173(4):692-702, 2016.
84. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg. Microbes Infect* 2(9):e60, 2013.
85. Belkhef M, Rafa H, Medjeber O, Arroul-Lammali A, Behairi N, Abada-Bendib M, Makrelouf M, Belarbi S, Masmoudi AN, Tazir M. IFN- γ and TNF- α are involved during Alzheimer disease progression and correlate with nitric oxide production: a study in Algerian patients. *J. Interf. Cytokine Res* 34(11):839-47, 2016.
86. Seo JH, Miyamoto N, Hayakawa K, Pham LD, Maki T, Ayata C, Kim KW, LO EH, Arai K. Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury. *J. Clin. Invest* 123(2):782-6, 2013.
87. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci* 8(1):57-69, 2007

88. Kim MS, Bang JH, Lee J, Han JS, Kang HW, Jeon WK. Fructus mume Ethanol Extract Prevents Inflammation and Normalizes the Septohippocampal Cholinergic System in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion. *J Med Food* 19(2):196-204, 2016.
89. Wang L, Luo L, Luo YY, Gu Y, Ruan DY. Effects of Pb²⁺ on muscarinic modulation of glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal CA1 area. *Neurotoxicology* 28(3):499-507, 2007.
90. Liu Q, Zhang J. Lipid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 30(2):331-345, 2014.
91. Aytac E, Seymen HO, Uzun H, Dikmen G, Altug T. Effects of iloprost on visual evoked potentials and brain tissue oxidative stress after bilateral common carotid artery occlusion. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 74(6):373-8, 2006.
92. Hohlfeld R. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: Relevance for repair strategies in multiple sclerosis?. *J Neurol Sci* 265(1-2):93-6, 2008.
93. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 24:677-736, 2001.
94. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 10(3):381-91, 2000.
95. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist* 14(2):147-56, 2008.
96. Ho VM, Lee JA, Martin KC. The cell biology of synaptic plasticity. *Science* 334(6056):623-8, 2011.
97. Lee SH, KO IG, Kim SE, Hwang L, Jin JJ, Choi HH, Kim CJ. Aqueous extract of Cordyceps alleviates cerebral ischemia-induced short-term memory impairment in gerbils. *J Exerc Rehabil* 12(2):69-78, 2016.
98. Sawamoto A, Okuyama S, Yamamoto K, Amakura Y, Yoshimura M, Nakajima M, Furukawa Y. 3,5,6,7,8,3',4'-Heptamethoxyflavone, a citrus flavonoid, ameliorates corticosterone-induced depression-like behavior and restores brain-derived neurotrophic factor expression, neurogenesis, and neuroplasticity in the Hippocampus. *Molecules* 21(4):541, 2016.

99. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nature Neuroscience* 3(4):323–9, 2000.
100. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience* 22:295–318, 1999.
101. Licnerski P, Jonas EA. BDNF signaling: Harnessing stress to battle mood disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(15):3742-3744, 2018.
102. Zeidman P, Maguire EA. Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat Rev Neurosci* 17(3):173-82, 2016.
103. Bartsch T. *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus*. Oxford University Press Oxford, UK, 2012
104. Burwell RD, Agster KL. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*, 2008
105. İzci Y, Erbaş CY. Hippocampus: Its Structure And Functions. *Türk Nöroşir Derg* 25(3):287-295, 2015.
106. van Strien NM, Cappaert NL, Witter MP. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 10(4):272-82, 2009.
107. Murray AJ, Sauer JF, Riedel G, McClure C, Ansel L, Cheyne L, Bartos M, Wisden W, Wulff P. Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat Neurosci* 14(3):297-9, 2011.
108. Lavenex P, Amaral DG. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10(4):420-30, 2000.
109. Aksoy-Aksel A, Manahan-Vaughan D. Synaptic strength at the temporoammonic input to the hippocampal CA1 region in vivo is regulated by NMDA receptors, metabotropic glutamate receptors and voltage-gated calcium channels. *Neuroscience* 309:191-9, 2015.
110. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 7(9):697–709, 2006.
111. Van Loo PL, Baumans V. The importance of learning young: the use of nesting material in laboratory rats. *Lab Anim* 38(1):17-24, 2004.
112. Sale A, Berardi N, Maffei L. Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci* 32(4):233–9, 2009.

113. Rosenzweig MR, Bennett EL, Diamond MC. Effects of differential environments on brain anatomy and brain chemistry. *Proc. Annu. Meet. Am. Psychopathol. Assoc* 56:45-56, 1967.
114. Rasmuson S, Olsson T, Henriksson BG, Kelly PA, Holmes MC, Seckl JR, Mohammed AH. Environmental enrichment selectively increases 5-HT1A receptor mRNA expression and binding in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 53(1-2):285-90, 1998.
115. Naka F, Shiga T, Yaguchi M, Okado N. An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res* 924(1):124-6, 2002.
116. Van Dellen A, Blakemore C, Deacon R, York D, Hannan AJ. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature* 404(6779):721-2, 2000.
117. Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity *Am Psychol* 306-307, 1947.
118. Segovia G, Yague AG, Garcia-Verdugo JM, Mora F. Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. *Brain Res Bull* 70(1):8-14, 2006.
119. Gagne J, Gelinis S, Martinoli MG, Foster TC, Ohayon M, Thompson RF, Baudry M, Massicotte G. AMPA receptor properties in adult rat hippocampus following environmental enrichment. *Brain Res* 799(1):16-25, 1998.
120. Andin J, Hallbeck M, Mohammed AH, Marcusson J. Influence of environmental enrichment on steady-state mRNA levels for EAAC1, AMPA1 and NMDA2A receptor subunits in rat hippocampus. *Brain Res* 1174:18-27, 2007.
121. Korte M, Kang H, Bonhoeffer T, Schuman E. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation. *Neuropharmacology* 37(4-5):553-9, 1998.
122. Lu L, Bao G, Chen H, Xia P, Fan X, Zhang J, Pei G, Ma L. Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp Neurol* 183(2):600-9, 2003.
123. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33(1):73-83, 2008.
124. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386(6624):493-5, 1997.

125. Hannan AJ. Environmental enrichment and brain repair: Harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. *NeuroPathol Appl Neurobiol* 40(1):13–25, 2014.
126. Cechetti F, Worm PV, Lovatel G, Moysés F, Siqueira IR, Netto CA. Environmental enrichment prevents behavioral deficits and oxidative stress caused by chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Life Sci* 26;91(1-2):29-36, 2012.
127. Yang Y, Zhang J, Xiong L, Deng M, Wang J, Xin J, Liu H. Cognitive Improvement Induced by Environment Enrichment in Chronic Cerebral Hypoperfusion Rats: a Result of Upregulated Endogenous Neuroprotection?. *J Mol Neurosci* 56(2):278-89, 2015.
128. Nagasawa M, Otsuka T, Yasuo S, Furuse M. Chronic imipramine treatment differentially alters the brain and plasma amino acid metabolism in Wistar and Wistar Kyoto rats. *Eur J Pharmacol* 762:127-35, 2015.
129. Alkhlaif Y, Bagdas D, Jackson A, Park AJ, Damaj IM. Assessment of nicotine withdrawal-induced changes in sucrose preference in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 161:47-52, 2017.
130. Santiago RM, Tonin FS, Barbiero J, Zaminelli T, Boschen SL, Andreatini R, Da Cunha C, Lima MM, Vital MA. The nonsteroidal antiinflammatory drug piroxicam reverses the onset of depressive-like behavior in 6-OHDA animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 300:246-53, 2015.
131. Ozacmak VH, Sayan-Ozacmak H, Barut F. Chronic treatment with resveratrol, a natural polyphenol found in grapes, alleviates oxidative stress and apoptotic cell death in ovariectomized female rats subjected to chronic cerebral hypoperfusion. *Nutr Neurosci* 19(4):176-86, 2016
132. Cechetti F, Pagnussat AS, Worm PV, Elsner VR, Ben J, da Costa MS, Mestriner R, Weis SN, Netto CA. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. *Brain Res Bull* 87(1):109–16, 2012.
133. Xi Y, Wang M, Zhang W, Bai M, Du Y, Zhang Z, Li Z, Miao J. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Learn Mem* 109:7–19, 2014.

134. Ueno Y, Koike M, Shimada Y, Shimura H, Hira K, Tanaka R, Uchiyama Y, Hattori N, Urabe T. L-carnitine enhances axonal plasticity and improves white-matter lesions after chronic hypoperfusion in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 35(3):382–91, 2015.
135. Farkas E, Donka G, de Vos RA, Mihály A, Bari F, Luiten PG. Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain. *Acta Neuropathol* 108(1):57–64, 2004.
136. Fu X, Zhang J, Guo L, Xu Y, Sun L, Wang S, Feng Y, Gou L, Zhang L, Liu Y. Protective role of luteolin against cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 26:122-30, 2014.
137. Wang J, Zhang HY, Tang XC. Huperzine A improves chronic inflammation and cognitive decline in rats with cerebral hypoperfusion. *J Neurosci Res* 88(4): 807–15, 2010.
138. Zhang GL, Deng JP, Wang BH, Zhao ZW, Li J, Gao L, Liu BL, Xong JR, Guo XD, Yan ZQ, Gao GD. Gypenosides improve cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats by suppressing oxidative stress and astrocytic activation. *Behav Pharmacol* 22(7):633–44, 2011.
139. Orsucci D, Mancuso M, Ienco EC, Simoncini C, Siciliano G, Bonuccelli U. Vascular factors and mitochondrial dysfunction: a central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Neurovasc Res* 10(1):76–80, 2013
140. Du SQ, Wang XR, Xiao LY, Tu JF, Zhu W, He T, Liu CZ. Molecular Mechanisms of Vascular Dementia: What Can Be Learned from Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion?. *Mol Neurobiol* 54(5):3670–3682, 2016.
141. Ozacmak HS, Ozacmak VH, Turan I. Ethyl pyruvate prevents from chronic cerebral hypoperfusion via preserving cognitive function and decreasing oxidative stress, caspase 3 activation and IL-1 β level. *Bratisl Lek Listy* 119(8):469-475, 2018.
142. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 95(4):943–972, 2017.
143. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 353(6301):777–83, 2016.
144. Wang QG, Xue X, Yang Y, Gong PY, Jiang T, Zhang YD. Angiotensin IV suppresses inflammation in the brains of rats with chronic cerebral hypoperfusion. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 19(3): 1470320318799587, 2018

145. Stojakovic A, Paz-Filho G, Arcos-Burgos M, Licinio J, Wong ML, Mastronardi CA. Role of the IL-1 Pathway in Dopaminergic Neurodegeneration and Decreased Voluntary Movement. *Mol Neurobiol* 54(6):4486-4495, 2017.
146. Shaftel SS, Griffin WS, O'Banion MK. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *J Neuroinflammation* 5:7, 2008.
147. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 15:6-15, 2014.
148. Kitazawa M, Cheng D, Tsukamoto MR, Koike MA, Wes PD, Vasilevko V, Cribbs DH, LaFerla FM. Blocking IL-1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal beta-catenin pathway function in an Alzheimer's disease model. *J Immunol* 187(12):6539-49, 2011.
149. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27(1):24-31, 2006.
150. Liu YM, Shen JD, Xu LP, Li HB, Li YC, Yi LT. Ferulic acid inhibits neuroinflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Int. Immunopharmacol* 128-134, 2017
151. Fernandes J, Gupta GL. N-acetylcysteine attenuates neuroinflammation associated depressive behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rat. *Behav Brain Res* 364:356-365, 2019.
152. Zhang C, Zhang YP, Li YY, Liu BP, Wang HY, Li KW, Zhao S, Song C. Minocycline ameliorates depressive behaviors and neuro-immune dysfunction induced by chronic unpredictable mild stress in the rat. *Behav Brain Res* 356:348-357, 2019.
153. Finnell JE, Lombard CM, Melson MN, Singh NP, Nagarkatti M, Nagarkatti P, Fadel JR, Wood CS, Wood SK. The protective effects of resveratrol on social stress-induced cytokine release and depressive-like behavior. *Brain Behav Immun* 59:147-157, 2017.
154. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci* 64(4):341-57, 2010.

155. Wook Koo J, Labonte B, Engmann O, Calipari ES, Juarez B, Lorsch Z, Walsh JJ, Friedman AK, Yorgason JT, Han MH, Nestler EJ. Essential role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in chronic social stress-induced depressive behaviors. *Biol. Psychiatry* 80(6):469-478, 2016.
156. Zhang YP, Wang HY, Zhang C1, Liu BP, Peng ZL, Li YY, Liu FM, Song C. Mifepristone attenuates depression-like changes induced by chronic central administration of interleukin-1 β in rats. *Behav Brain Res* 347:436-445, 2018.
157. Magami S, Miyamoto N, Ueno Y, Hira K, Tanaka R, Yamashiro K, Oishi H, Arai H, Urabe T, Hattori N. The Effects of Astrocyte and Oligodendrocyte Lineage Cell Interaction on White Matter Injury under Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Neuroscience* 406:167-175, 2019.
158. Hu MZ, Wang AR, Zhao ZY, Chen XY, Li YB, Liu B. Antidepressant-like effects of paeoniflorin on post-stroke depression in a rat model. *Neurol Res* 41(5):446-455, 2019.
159. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry* 60(12):1304–5, 2006.
160. Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, Breteler MM. Relationship between atherosclerosis and late-life de-pression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry* 61(4):369–76, 2004.
161. Lee SR, Choi B, Paul S, Seo JH, Back DB, Han JS, Choi DH, Kwon KJ, Shin CY, Lee J, Han SH, Kim HY. Depressive-like behaviors in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Transl Stroke Res* 6(3):207-14, 2015.
162. Anisman H, Matheson K. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 29(4–5):525–46, 2005.
163. Tang J, Liang X, Zhang Y, Chen L, Wang F, Tan C, Luo Y, Xiao Q, Chao F, Zhang L, Gao Y, Huang C, Qi Y, Tang Y. The effects of running exercise on oligodendrocytes in the hippocampus of rats with depression induced by chronic unpredictable stress. *Brain Res Bull* 149:1-10, 2019.
164. Shen J, Li Y, Qu C, Xu L, Sun H, Zhang J. The enriched environment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by activating the SIRT1/miR-134 signaling pathway in hippocampus. *J Affect Disord* 248:81-90, 2019.

165. Hase Y, Craggs L, Hase M, Stevenson W, Slade J, Lopez D, Mehta R, Chen A, Liang D, Oakley A, Ihara M, Horsburgh K, Kalaria RN. Effects of environmental enrichment on white matter glial responses in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Neuroinflammation* 14(1):81, 2017.
166. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, Cui R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast* 6871089, 2017.
167. Wang Z, Fan J, Wang J, Li Y, Duan D, Du G, Wang Q. Chronic cerebral hypoperfusion induces long-lasting cognitive deficits accompanied by long-term hippocampal silent synapses increase in rats. *Behav Brain Res* 301:243-52, 2016.
168. Wang H, Li Q, Tang H, Ding J, Xu N, Sun S, Chen S. The activated newborn neurons participate in enriched environment induced improvement of locomotor function in APP/PS1 mice. *Brain Behav* e01316, 2019.
169. Sun H, Zhang J, Zhang L, Liu H, Zhu H, Yang Y. Environmental enrichment influences BDNF and NR1 levels in the hippocampus and restores cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfused rats. *Curr Neurovasc Res* 7(4):268-80, 2010.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



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



TOPLANTI TARİHİ : 01.07.2015
TOPLANTI NO : 2015/05

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2015-13-01/07 Protokol no'lu "DeneySEL Vasküler Demans Modelinde Çevresel Zenginleştirmesinin Depresyon Benzeri Davranış ve Beyin İnflamatuar Cevabı Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. K. Varım NUMANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Osman CENGİL
Doğum Tarihi : 14.03.1985
Mail : osmancengil@gmail.com

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Veteriner Hekim	Selçuk Üniversitesi	2008
Yüksek Lisans	Fizyoloji	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	2019
Doktora			

Deneyimler :

2010-.... Bülent Ecevit Üniversitesi
Deney hayvanları laboratuvarında sorumlu Veteriner Hekim
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyeliği

2009-2010 Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Konya İl Tarım Müdürlüğü Göçü Köyü Tarım Danışmanı

Yayınlar :

Sahbaz A, Aynioglu O, Isik H, Gun BD, Cengil O, Erol O. Pycnogenol prevents peritoneal adhesions. 2015 Dec;292(6):1279-84.

Sahbaz A, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U, Cengil O, Gun BD, Gungorduk K. Bromelain: a natural proteolytic for intra-abdominal adhesion prevention. 2015 Feb;14:7-11.

Isik H, Sahbaz A, Aynioglu O, Ozmen U, Cengil O, Gun BD. More than an Uterotonic Agent: Oxytocin Prevents Peritoneal Adhesion. DOI: 10.9775/kvfd.2015.14795

Ercan S, Turan İ, Sayan ÖZAÇMAK H, Özaçmak V.H, Akpolat Ferah M, Cengil O, Güllü K. İnce Bağırsak İskemi Reperfüzyon Hasarında Tirofibanın Etkilerinin İncelenmesi Batı Karadeniz Tıp Dergisi Nisan Sayısı Cilt 2 Sayı 1 131-138

Katıldığı Kurslar:

2011	<u>Selçuk Üniversitesi</u> Deney Hayvanları Kullanım Kursu (80 saat)
2009	<u>Tarım ve Köyişleri Bakanlığı</u> Tarım Yayımcısı Sertifikası
2009	<u>Tarım ve Köyişleri Bakanlığı</u> Sığırdada Recto-Vaginal Metotla suni Tohumlama
2008	<u>Selçuk Üniversitesi ve Konya Karaman Veteriner Hekimler Odası</u> Akredite Veteriner Hekim Eğitimi
2008	<u>Selçuk Üniversitesi ve Konya Karaman Veteriner Hekimler Odası</u> HACCP Temel Eğitim Programı
2006	<u>Özel Bardas Bilgisayar ve Yabancı Dil Kursu</u> Bilgisayar İşletmen Programı (160 saat)