



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RESVERATROLÜN SIÇAN HİPOKAMPUS SİNAPTİK  
PLASTİSİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Biyolog Mustafa AYDINLIOĞLU  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RESVERATROLÜN SIÇAN HİPOKAMPUS SİNAPTİK  
PLASTİSİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Biyolog Mustafa AYDINLIOĞLU  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

VAN-2019

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Mustafa AYDINLIOĞLU tarafından hazırlanan “Resveratrolün Sıçan Hipokampus Sinaptik Plastisitesi Üzerindeki Etkilerinin İmmunohistokimyasal ve Stereolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/10/2019

Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Süleyman Kaplan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Ü. Neşe ÇÖLÇİMEN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

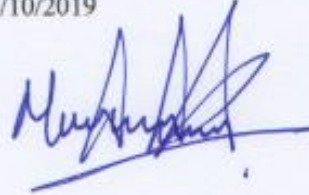
Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "*Resveratrolün Sıçan Hipokampus Sinaptik Plastisitesi Üzerindeki Etkilerinin İmmunohistokimyasal ve Stereolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi*" başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mustafa AYDINLIOĞLU

Tarih: 11/10/2019

İmza:



## TEŞEKKÜR

Akademik çalıŐmalarımnda, bilimsel dűŐünme tarzını öğreten, üzerimde çok büyük emekleri olan değerli büyüğüm ve danıŐman hocam Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Murat etin RAĞBETLİ'ye, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteklerini esirgemeyen kıymetli büyüğüm ve hocam sayın Dr. Öğr. Ü. NeŐe ÖLÇİMEN'e, laboratuvar çalıŐmalarında yardımlarını esirgemeyen Jamal Al HALBOOSİ, OĐuzhan KUŐÇU, Tahir İĞİT ve araŐtırma görevlisi Seda KESKİN'e Őükranlarımı sunarım.

## ÖZET

**Aydınhoğlu M, Resveratrolün Sıçan Hipokampus Sinaptik Plastisitesi Üzerindeki Etkilerinin İmmunohistokimyasal ve Stereolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlandı. Bu amaç için nöroprotektif madde olan resveratrol'un sinaps ve nöron sayısal yoğunluğuna ait etkileri stereolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapılan çalışmada Wistar-Albino türü, her grupta altı adet olmak üzere iki grupta on iki erkek sıçan kullanıldı. Birinci gruba günde bir kez serum fizyolojik içinde çözünen resveratrol (20mg/kg/gün) oral yolla gavaj ile verildi, ikinci grup ise kontrol grubu olarak tek başına SF gavaj ile verildi. Bir haftanın sonunda sıçanlar anestezi altında kafatasları açılarak çıkarılan beyin dokular %30'lik sükröz solusyonu içerisinde bir gün boyunca ve %20'lük sükröz içerisinde dokular dibe çökene kadar beklendi. Ardından dokular kriyomatriks içerisinde gömülerek çalışma ısısı -20 °C ayarlanmış frozende ortalama 4µm kalınlıkta ardışık kesitleri lamlara alındı. Sıçanlardan her 400 µm aralıkta sistematik rastgele örnekleme ile iki seri ve her biri ortalama beş çift kesit içeren preparatlar hazırlandı. Hematoksilen eozin ile boyama işlemi yapıldı. Disektör sayım işlemine uygun tarafsız sayım çerçevesi kullanıldı. Fiziksel disektör yöntemi ile nöron sayımında sayısal yoğunluk hesaplandı. İmmunohistokimyasal olarak sinaptofizin ile sinaps işaretleyici kullanıldı. Preparatlar fotoğraflandı ve şık mikroskopik olarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarında istatistik programı olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sinaptofizin immunohistokimyasal reaksiyon kontrol grubuna göre göreceli olarak koyu boyandığı gözlemlendi. Granüler nöron sayısı bakımından gruplararası istatistiksel bir fark gözlenmedi (P>0.05). Elde edilen sonuçlar literatür ışığında tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Hipokampus, Resveratrol, Sayısal yoğunluk, Sinaptofizin, Sinaps.

## ABSTRACT

**Aydınoğlu M, Evaluation of the Effects of Resveratrol on Synaptic Plasticity in Rat Hippocampus by Immunohistochemical and Stereological Methods. Van Yuzuncu Yıl University Enstituet of Health Sciences, Department of Medical Histology ve Embriyology Masters Thesis, Van, 2019.** This study was started after the approval of the Van Ethics Committee of Animal Experiments of the Faculty of Medicine of Van Yuzuncu Yıl University. For this purpose, the effects of resveratrol, which is a neuroprotective agent, on the synapse and neuron density were examined immunohistochemically and stereologically. In the study conducted in Van Yüzüncü Yıl University Experimental Medicine Application and Research Center, twelve male rats were used in two groups; mean Wistar-Albino species six in each group. Resveratrol (20mg/kg/day) dissolved in saline was given orally by gavage to the first group and SF gavage alone as the control group. At the end of the week, rats were removed under anesthesia for one day in a thirty percent sucrose solution and a twenty percent sucrose was removed until the tissues settled to the bottom. Subsequently, the tissues were embedded in cryomatrix and consecutive sections of 4µm thickness were placed on the slides in the cryostate whose working temperature was adjusted to -20 0C. Rats were prepared in two series with systematic random sampling at each 400 µm interval and each containing an average of five sections. Stained with hematoksilen eosine. Unbias counting frame suitable for dissector counting was used. Numerical density was calculated in the neuron count by physical dissector method. Synaptophysin and synapse marker were used immunohistochemically. Preparations were evaluated by light microscopy. Mann-Whitney U test was used as the statistical program for comparison between the groups. The immunohistochemical reaction of the synaptophysin was observed to be relatively dark stained compared to the control group. No statistically significant difference was observed in the number of granular neurons intergroup ( $p<0,05$ ). The results were discussed in the light of literature knowledge.

**Key Words:** Hippocampus, Numerical density, Resveratrol, Synaptophysin, Synapse.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	V
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Resveratrolün kısa tarihçesi .....	5
2.2. Resveratrolün yapısı.....	5
2.3. Resveratrol bulunduran bitkiler.....	7
2.4. Hipokampus yapısı ve işlevleri .....	7
2.4.1. İnsanda hipokampus histolojik yapısı .....	8
2.4.2. Sıçanda hipokampus histolojik yapısı .....	8
2.4.3. Hipokampusun üstlendiği görev ve fonksiyonlar.....	9
2.5. Stereoloji .....	10
2.6. Sinaptofizin boyama.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Deney gruplarının oluşturulması.....	16
3.5. Fiziksel disektör ile sayısal yoğunluk .....	17
3.6. Sinaptofizin boyama metodu.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	30
KAYNAKLAR .....	34
ÖZGEÇMİŞ .....	41



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A<math>\beta</math></b>	: Amiloid beta
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>DMBA</b>	: Dimetilbenzantrasen
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>ETOH</b>	: Etanol
<b>g</b>	: gram
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IM</b>	: Işıık mikroskobu
<b>K</b>	: Kontrol
<b>mg</b>	: miligram
<b>RZV</b>	: Resveratrol
<b>s</b>	: saniye
<b>SF</b>	: Serum fizyolojik
<b>Std</b>	: Standart
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>Ort</b>	: Ortalama

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Resveratrol kimyasal yapı formülü (Baur and Sinclair, 2006).....	6
Şekil 2. Sıçan hipokampusunun ışık mikroskobu altındaki görünümü (Okudur, 2013). .	9
Şekil 3. Tarafılık&Doğruluk grafiksel biçimde anlatımı. (Howard ve Reed 1998). ....	10
Şekil 4. Tarafsız sayım çerçevesi örneği (Gundersen ve ark. 1988). ....	11
Şekil 5. Noktalı Alan Ölçüm Cetveli (Kaplan, 2016).....	13
Şekil 6. Kontrol ve RZV grupları. ....	17
Şekil 7. Sıçanlara gavaj yöntemiyle RZV verilmesi.....	18
Şekil 8. Sıçan beyni. ....	18
Şekil 9. Kesitlerin alındığı (Leica, Germany) kriyostat cihazı. ....	19
Şekil 10. Kesitlerin alındığı kriyostat cihazının işlem bölümü (Leica,Germany).....	19
Şekil 11. Kriyostat cihazında kesit alımı (Leica,Germany).....	20
Şekil 12. Sinaptofizin ile boyanan kontrol grubuna ait hipokampus tabakası.....	23
Şekil 13. Sinaptofizin ile boyanan kontrol grubuna ait hipokampus dentat girus granüler hücre tabakası ortada. ....	23
Şekil 14. Sinaptofizin ile boyanan resveratrol grubuna ait hipokampus dentat girus granüler hücre tabakası ortada. ....	24
Şekil 15. Sinaptofizin ile boyanan resveratrol grubuna ait hipokampus dentat girus granüler hücre tabakası sağda ve soldaki.....	24
Şekil 16. Kontrol grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.....	25
Şekil 17. Kontrol grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası ortada.....	25
Şekil 18. Kontrol grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.....	26
Şekil 19. RZV grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası. ....	26
Şekil 20. RZV grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası. ....	27
Şekil 21. RZV grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası. ....	27
Şekil 22. Granüler hücre sayısal yoğunluk istatistik sonuçları. Hücre sayısı/mm <sup>3</sup> istatistik sonuçları grafiği, ( $p>0.005$ ).....	28

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Beyin kesitlerinin immünohistokimyasal boyanma dereceleri. ....	22
<b>Tablo 2.</b> Granüler hücre sayısı/mm <sup>3</sup> sayısal yoğunluk istatistik sonuçları. ....	28
<b>Tablo 3.</b> Sayısal yoğunluk hesaplamaları sonucunda kontrol ve RZV gruplarına ait DK (Değişim katsayısı) değerleri. ....	28
<b>Tablo 4.</b> Sayısal yoğunluk hesaplamaları sonucunda her hayvana ait granüler hücre sayısı .....	29
<b>Tablo 5.</b> Sayısal yoğunluk hesaplamaları sonucunda kontrol ve RZV grubundaki sıçanların granüler hücre sayısı HK değerleri.....	29

## 1.GİRİŞ

Bellek ya da hafıza, bilginin depolanıp yeniden geri çağrıldığı merkezdir (Ziylan, 2001). Nöronlar çalışmaya başladığında bellek yeniden programlanır (Brandt, 2000). Buna göre bellek, sinir sistemindeki nöral gruplar topluluğunun hareketli bir tanımıdır. Öğrenilen bilgileri geri çağırın belleğin, öğrenme anındaki yapısı da incelenildiğinde çalışma prensibinin daha kolay anlaşılacağı düşünülmektedir (Weiss, 2000).

Hipokampus öğrenme, bellek ve özel kodlama gibi önemli beyin fonksiyonlarından sorumludur (Schmidt ve ark., 2012). Hipokampusun sorumlu olduğu bellek tipleri deklaratif hafıza; epizodik ve semantik hafıza olmak üzere ikiye ayrılır (Squire ve Zola, 1998). Epizodik hafızanın görevi, olayların nasıl ve ne şekilde gerçekleştiği ayrıca hangi zamanda meydana geldiğine dair bilgiyi hatırlamaktır. Yeni öğrenmelerin meydana gelmesi, bunların kodlanması, eski öğrenmelerle ilişkilendirilmesi ve anlam bağı kurularak anıların tekrar hatırlanması sonucu deneyimler anımsanır. Semantik hafıza olarak adlandırdığımız bellek türü ise hayata dair gerçek bilgileri içerir (Schacter ve ark., 2011). Hipokampusta meydana gelecek hasar, yeni öğrenimleri engellediği gibi hasardan önce öğrenilenlerin de anımsanmasını da zorlaştırır. Hipokampus, kortikal bölgelerde saklanan hafıza traselerinin indekslenmesiyle de vazifelidir (Kitamura ve Inokuchi, 2014).

Önceden, yaşlanma sırasında hipokampustaki hücre miktarının büyük oranda azaldığı, bunun da yaşlılıkta görülen bunamaya neden olabileceği belirtilmiştir. Ancak son araştırmalar, yaşlanma ile hipokampustaki hücre sayısındaki azalma arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (Selkoe, 1993). Alzheimer olan insanların hipokampal CA1, CA2 ve CA3 alanlarına ait piramidal hücre sayısında bir azalma bulunmuştur (Selkoe, 1993).

Daha önce yapılmış çalışmalara göre belleğin sık kullanımının nöral ağları kuvvetlendirdiği ortaya çıkmıştır. Nöronlarda yapılan her bir ateşleme bu işlemin tekrar yapılması için yeni bir bağlantı oluşmasına neden olmaktadır (McFadden, 2001). Bu bakımdan, belleğin güçlendirilmesi ve öğrenmenin daha etkin gerçekleştirilebilmesi için öğrenilen bilgilerin sık sık tekrarlanması gerekir. Bu sebeple beynin kullanım kapasitesinin geliştirilmesi tavsiye edilmektedir (Uluorta ve Atabek, 2003).

Beynin çalışma esaslarındaki en temel etkenlerden biri olan beslenme, kontrol altında olmalıdır. Beslenme alışkanlığının da öğrenmeyi ve anımsamayı etkilediği bilinmektedir. Ör. Serotonin hem rahatlatıcı hem de sakinleştirici etkisi tespit edilmiştir (Prigge, 2002; Strickland, 2003). Hafızaya katkıda bulunması sebebiyle belli miktarlarda çikolata alınması önerilmektedir (Leeson ve Willis, 2004).

Alzheimer, hafıza ve çoklu kognitif fonksiyonların bozulmasıyla karakterize, ilerleyici ve kompleks bir hastalık olarak tanımlanır. Bu hastalık, hücre içi nörofibriler yumakları ve ekstraselüler amiloid beta (A $\beta$ ) peptidlerinin varlığı, sinaptik yetmezlik ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla açıklanır. Yapılan araştırmalar, resveratrolün Alzheimer hastalığı üzerinde iyileştirici etkisinin olduğunu kanıtlamıştır (Keskin ve ark., 2009).

Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada yaşamı uzatan ilaç olarak lanse edilmesinden ötürü popülerliği iyice artan resveratrolün, farklı organ ve dokularda etkili olduğu ortaya çıkartılmıştır (Ergin ve Yaylalı, 2013). Son yıllarda yapılan iskemi-perfüzyon çalışmalarında resveratrolün böbrek, kalp ve beyinde koruyucu özelliği olduğu kanıtlanmıştır (Ergin ve Yaylalı, 2013).

Resveratrol E vitamininden elli kat, C vitamininden ise otuz kat daha güçlü antioksidan özelliğe sahiptir. (Celotti ve ark., 1996; Cheong ve ark., 1999). Resveratrolün yaşlanmayı yavaşlatıcı etkisinin olduğu gözlenmiştir (Falchetti ve ark., 2001). Ayrıca kanserin büyümesini baskılar (Falchetti ve ark., 2001; Cheong ve ark., 1999). Vücut ağırlığını düzenlenleyici etkisi vardır. İltihaplanmayı engellemeye yardımcıdır (Jang ve ark., 1997). Kan yağını azaltıcı özelliği bulunmaktadır. Damar sertliğini ve kolesterolü baskılar. HDL (iyi kolesterolü) seviyesini yükselterek kanı iyileştirir (Falchetti ve ark., 2001).

Fransada koroner kalp rahatsızlıklarından kaynaklanan ölüm oranının düşük olmasını rezveratrol içeren şarap tüketimine (Fransız Paradoksu) bağlamıştır. Trombositlerin kılcal damarlarda birikmesini önleyerek koroner kalp hastalıklarını azaltmaktadır (Aggarwal ve Shishodia, 2006). Kızarıklık karşıtı etkisi ile doku hasarı ve hücrel artışı azaltır. Cildi muhafaza eder. Anti alerjik özelliği vardır (Cheong ve ark.,

1999). Resveratrolun Alzheimer hastalığına karşı iyileştirici etkisini saptamaya yönelik araştırmalar da yapılmıştır (Falchetti ve ark., 2001).

Gelişen hipokampusun postnatal erken yaşamda etanole (EtOH) maruz kalması, belirgin nörotoksik etkileri tetikler ve hipokampal nörogenezin üzerinde uzun süreli etkilere neden olur. Resveratrolun bu olumsuz etkenlerine karşı tedavi edici etkisi kanıtlanmıştır (Xu ve ark., 2015).

Resveratrol'ün doğrudan hücrenel aktiviteyi uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte resveratrol iskemik beyindeki enerji metabolizmasını da düzenler. Enerji tüketimini azaltarak beyin iskemisi hasarından kaynaklanan nörodejenerasyonu azaltır (Wan ve ark., 2016).

1997'de polinükleer aromatik hidrokarbon dimetilbenzantrasen (DMBA) ile oluşturulan tümörün başlama, yükselme ve ilerlemesinin resveratrol ile durdurulması resveratrol'ün antikarsinojenik etkisini ilk olarak göstermiştir (Jang ve ark., 1997). Sonradan bu konuda yapılan araştırmalarda resveratrol'ün deri, mide, kalınbağırsak, akciğer, meme, prostat, karaciğer, pankreas kanserleri, nöroblastoma, fibrosarkoma, ve lösemi kanserlerinde engelleyici ve kanserli hücrelerin ortadan kaldırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon, oksidatif stres, tümör başlaması ve ilerlemesi, atherosklerozis gibi bazı hastalıklarda resveratrol iyileştirici aktiviteye sahiptir. Bazı genlerin susturulmasında veya ifade edilmesinde rol üstlenir. Resveratrol'ün bu faydalı etkilerini IL-6, IL-12, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B gibi birçok sitokinin salınımı baskılayarak yaptığı düşünölmektedir. Resveratrolün A549 akciğer kanser hücrelerinde antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu aktiviteyi granölosit makrofaj koloni stimöle edici faktör IL-8 ve siklooksijenaz-2 sitokinlerini baskılayarak yaptığı belirtilmiştir (Ather ve ark., 2007).

Üzümde bulunan resveratrolun kanseri iyileştirdiği 1985'te Japonya'da yapılan araştırmalarla ortaya çıkartılmıştır. Resveratrol, bitkiler tarafından üretilen fitoaleksinin grubu bileşiklerden biridir. Hastalıklara ve enfeksiyonlara karşı etkili olup bellek kapasitesi üzerine olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Resveratrol, dut, mavi yemiş ve yer fıstığı gibi yetmişten fazla bitkide bulunur. Resveratrol özellikle renkli (kırmızı, siyah) üzümlerin kabuğunda bulunur. Bir gram taze üzüm kabuğunda 50-100 mikrogram resveratrol vardır.

Resveratrol'un antioksidan aktivite göstermek suretiyle kılcal damarların tıkanmasını önlediği, apolipoprotein ve lipid sentezinin modülasyonu ile kılcal damarlarda trombosit birikmesini azalttığı *in vitro*, *ex vitro* ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla belirtilmiştir. Günümüzde tabii gıda kaynaklarının hızla azalması, çevre kirliliği gibi nedenlerle kanser dokularını artması ile ilgili olan çoğu rahatsızlık resveratrol ile azaltılabilmekte hatta durdurulabilmektedir. Üzümünden gelen bir mucize olarak ifade edebileceğimiz resveratrol maddesinin kullanılma zamanı çoktan gelmiş hatta geçmektedir (Çelik, 2001; Çelik, 2004, Çelik ve ark, 2005; Çelik, 2007).

Sıçanlarda dorsal ve ventral olmak üzere iki tip hipokampus bölgesi bulunur. Çalışmamızda dorsal hipokampus esas alındı. Kaynak taramamızda resveratrol kullanımına yönelik araştırmaların daha çok kanser ve metabolik aktivite üzerinde yoğunlaştığı gözlemlendi.

Bu çalışmada resveratrol'un hipokampus granüler nöron sayısına ve sinaptofizin immunoreaktivitesine etkilerinin stereolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırılması amaçlandı. Bunun için resveratrol sayısal yoğunluk esasına dayalı olan stereolojik yöntemlerle değerlendirildi. Sinaptofizinin presinaptik bölgedeki keseciklerde immunohistokimyasal reaksiyonun resveratrol bileşiğinin hipokampus sinaptik plastisitesi üzerindeki etkileri ve stereolojik yöntemlerle değerlendirilip elde edilen bulgular literatüre sunulmuştur. nöroprotektif madde olan resveratrol'un sinaps ve nöron sayısal yoğunluğuna ait etkileri stereolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Resveratrolün kısa tarihçesi

Bilinen ilk kullanım Çin geleneksel tıbbındadır. Resveratrol uzun yıllar kullanılmış olan folklorik Kojo-kon (*Polygonum cuspidatum*) köklerinden üretilmiştir (Goldberg ve ark., 1996).

Resveratrol, 1930’larda *Veratrum grandifolium* Loes. fil.’de tanımlanmış ve sağlık üzerindeki faydaları üzerine Çin ve Japon bilim insanları başta olmak üzere, birçok akademisyen tarafından çalışılmıştır (Creasy ve Creasy, 1998).

*Polygonum cuspidatum* bitkisinin köklerinden elde edilen resveratrol, Japonya ve Çin’de “kojo-kon” adıyla bilinen geleneksel bir ilaç olarak yüksek tansiyon, damar tıkanıklığı, cilt iltihabı ve alerji gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (Goldberg ve ark., 1996).

Üzüm ve şarabın sıhhi kıymeti, eski Mısır ve “Hippocrates”e ait eserlerde yazılmıştır. Üzüm, Hindistan’da ayurvedik (kişinin yapısına göre seçilmiş yağlarla yapılan stres giderici, vücut dengeleyici masaj, ihtiyaç ve sorunlara-sırt ve boyun ağrısı, gastrit, tansiyon vb.- göre çeşitli şekillerde uygulanan tedavi masajı) tedavisinde; Ortadoğu, Çin ve Güney Afrika’da ise sıhhat anlamında faydalanılmaktadır. Amerikan ve İngiliz farmokopelerinin de aralarında bulunduğu bazı ilaç rehberlerinde resveratrol yer almaktadır (Bavaresco ve Vezzulli, 2006).

### 2.2. Resveratrolün yapısı

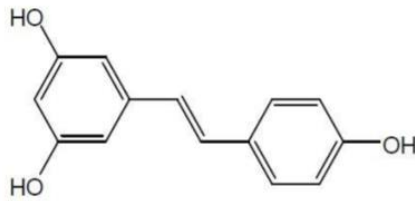
Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksi-stilben), biyotik ve abiyotik stres koşullarına karşı üzümlerden elde edilen stilben grubu bir fitoaleksinin maddesidir. Çoğunlukla renkli üzümlerin kabuk kısımlarında yüksek miktarda bulunmaktadır. Ağırlık değerleri şöyledir; 0.30-14.10 mg/g yaş ağırlık; 9.30-78,50 mg/g kuru ağırlık (Keskin ve ark., 2009).



Resveratrol sıcaklığa karşı dayanıklı olmasından dolayı, birçok yiyecek çeşidinde aktif formunu (trans-resveratrol) koruyabilir ve ağız yoluyla alındıktan hemen sonra sindirilir ve hızla kana karışır (Bavaresco ve Vezzulli, 2006; Kuhnle ve Spencer, 2000).

Resveratrolün moleküler ve biyokimyasal alanda etkileri çeşitlilik gösterir. Resveratrolün, çoklu ilaç direnç proteini, topoizomeraz II, DNA polimeraz, östrojen reseptörleri, tubulin ve F1- ATP gibi farklı hücre sinyal proteinine bağlandığı bulunmuştur. Resveratrol çeşitli transkripsiyon faktörlerini (NF-kappa B, STAT3, HIF-1 alfa, beta-katenin ve PPARgama) aktive ederek anti-apoptotik gen ürünlerini (Bcl-2, Bcl-XL, XIAP ve survivin) inhibe etmekte, protein kinazları (src, PI3K, JNK, ve AKT) baskılamakta, antioksidan enzimlerin (katalaz, süperoksit dismutaz ve hemooksijenaz-1) aktivitesini çoğaltmakta, inflamatuvar belirteçler (NF, COX-2, iNOS, ve CRP) ile anjiyogenik ve metastatik genlerinin (MPs, VEGF, katepsin D ve ICAM-1) faaliyetlerini azaltmakta ve hücre siklusunu düzenleyen genler (53, Rb, PTEN, siklinler ve CDKs) üzerine düzenleyici etki yapmaktadır (Estrov ve ark., 2003; Chun ve Surh., 2004).

Resveratrolün kimyasal formülü stilben maddesinden üretilen 3, 5, 4'-trihidroksistilbendir. Resveratrolün bilinen iki tane geometrik izomeri vardır. Resveratrol izomerlerinin (*cis* ve *trans*) serbest veya glikozla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Bernard ve ark., 2007; Baxter, 2008; Alagawany ve ark., 2015).



**Şekil 1.** Resveratrol kimyasal yapı formülü (Baur and Sinclair, 2006).

UV ışınlarına maruz bırakılan *cis-resveratrol* cinsi fazlaca fotokimyasal reaksiyon gösterir ve resveratrone adı verilen flüoresan bir molekül oluşturur. Ayrıca, resveratrolün *trans*-formu, taşıyıcı proteinlerin sayesinde stabilize hale gelir (Yang ve ark., 2012).

Resveratrol bileşiği kimyasal ve fiziksel şartlarından dolayı inaktif olarak hücre zarlarını geçer ve membran reseptörleriyle etkileşebilir. Bundan dolayı hücresel etki mekanizması ya hücre zarı reseptörüne bağlanarak veya etkilerini çekirdekte göstererek sinyal yollarını aktif hale getirir (Gambini ve ark., 2015). Resveratrol, pasif difüzyon veya integrinler gibi membranlı taşıyıcılarla bileşikler oluşturup bağırsaklardan emilir. Resveratrol kanda, glukuronid, sülfat veya serbest olmak üzere üç farklı şekilde gözlemlenir. Resveratrol, karaciğer, akciğer ve bağırsaklarda metabolize olur ve glukolize resveratrol bağırsaklardan hızlıca absorbe olur. Resveratrolün %75' i idrarla vücut dışına gönderilir (Alagawany ve ark., 2015).

### **2.3. Resveratrol bulunduran bitkiler**

Üzüm ile üzüm ürünleri, yerkıstığı, fındık, dut, çilek, ahududu, Japon madımağı, Yucca schidigera ve zerdeçal bitkilerinde yoğun miktarda resveratrol bulunmaktadır. Resveratrol ayrıca biyoteknolojik ve kimyasal olarak da elde edilmektedir (Şehirli ve ark., 2008; Şahin ve ark., 2010; Timmers ve ark., 2011; Gümüş ve İmik, 2012, Sheu ve ark., 2013; Zhu ve ark., 2014; Vuong ve ark., 2014).

### **2.4. Hipokampus yapısı ve işlevleri**

Hipokampus gri cevher tabakasıdır, lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanır. Filogenetik sınıflandırmaya göre bilinen en eski beyin bölümlerinden biridir.

Hipokampus bütün duyularla ilgili, doğrudan ya da dolaylı pek çok sayıda afferent lif gelmektedir. Bu duyuların hipokampustan ayrılması forniks aracılığıyla olmaktadır. Miyelinli liflerden oluşan forniks; talamus, hipotalamus ve septal sahada biter. Bu da hipokampus ile subkortikal alanlar arasındaki farklı devrelerin mevcudiyetini kanıtlar. Subkortikal alanlar vasıtası ile hipokampus, beyinde pek çok bölge ile temas durumundadır. Bu temas alanlarının fazlalığı; elli yıl öncesinde sadece koku ile ilgili olduğu düşünölen hipokampusun, tek bir işlev yerine, birçok beyin görevinde rol aldığı gösterir. Hareketlerin davranışa dönüşmesinde rol alan limbik sistem, sinyalleri hipokampustan alır. Bellek ve özellikle de kısa süreli bellek üzerinde rol alan hipokampusun eksikliğinde, verbal veya sembolik anıların saklanması mümkün değildir. Bilim dünyasında daha birçok sorunun cevabı aranırken hipokampus fonksiyonları göz ardı

edilemeyecek kadar büyük öneme sahiptir. Büyük bir ihtimalle her beyin taşında, hipokampusa ait bir fonksiyon bulunmaktadır (Songur ve ark., 2001).

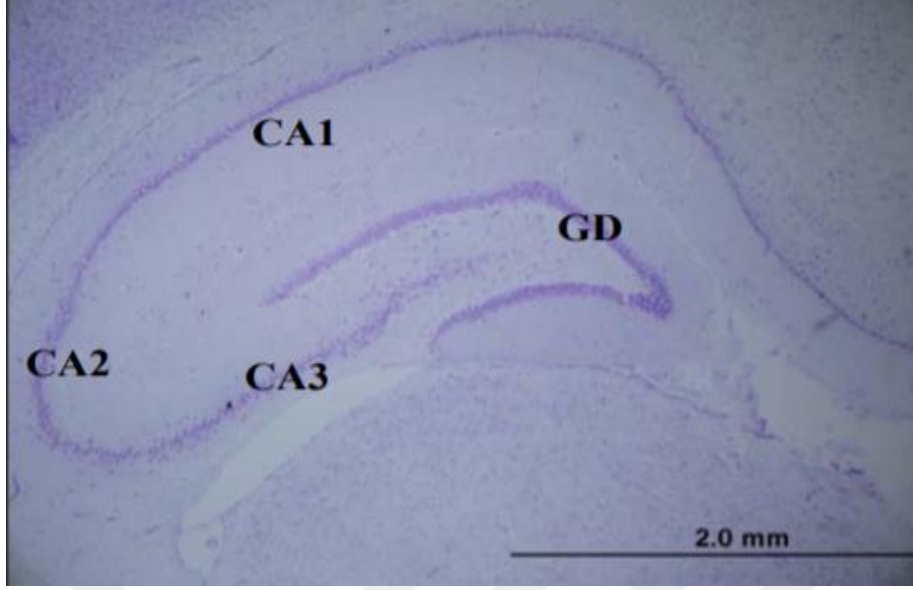
#### **2.4.1. İnsanda hipokampus histolojik yapısı**

Hipokampus; prefrontal korteks, septum amigdala, hipotalamusun paraventriküler çekirdeği, gyrus cinguli benzeri oluşumlarla birlikte limbik halkayı meydana getirir. Histolojik açıdan hipokampus üç sınıfta incelenmektedir ve bu üç sınıfın hepsine hipokampal formasyon denilmektedir. Birinci sınıf cornu ammonis esas hipokampus (hippocampus proper), diğer sınıflar gyrus dentatus (GD) ve subikulumdur. Cornu ammonis (CA) ile gyrus dentatus işlevsel açıdan en önemli sınıflardır. Cornu ammonis hücre farklılıklarından ötürü CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört alt sınıfa ayrılmış durumdadır (Okudur, 2013).

İnsan hipokampusu ile primat hipokampusu ve sıçan hipokampusu nöronal organizasyon ve fonksiyonları bakımından benzer olsa da morfolojik açıdan aralarında birtakım farklı özellikler bulunmaktadır. İnsan ile primat hipokampal formasyonları serebral korteksin ağırlığıyla temporal lob içine gömülü, lineer ve transvers bir pozisyonda iken, sıçanlardaki hipokampal formasyon orta hatta yakın çekirdeklerden başlayıp talamusun üst kısmından temporal loba değin gitmekte ve C biçiminde vertikal bir şekil oluşturmaktadır (Andersen, 2007).

#### **2.4.2. Sıçanda hipokampus histolojik yapısı**

Sıçan hipokampusunda granül ve piramidal hücre tipleri görülmektedir (Seress, 1988). Sıçanlarda, hipokampal piramidal hücrelerin birçoğu prenatal dönemde oluşmuştur ve postnatal birinci ayda hipokampus tam olarak işlevsel haldedir (Bayer ve Altman, 1974; Douglas ve ark. 1973). Sıçan ve memeli hipokampuslerinin subiculum, gyrus dentatus ve entorinal korteks'den oluştuğu bilinmektedir (Eichenbaum ve Cohen, 2001; O'Keefe ve Nadel, 1978; O'Mara, 2005). Sıçanlarda hipokampus (Cornu Ammonis) CA1, CA2, CA3 ve (Girus Dentatus) GD olmak üzere dört ayrı alana bölünmüştür (Witter, 2004).



**Şekil 2.** Sıçan hipokampusunun ışık mikroskobu altındaki görünümü (Okudur, 2013).

#### **2.4.3. Hipokampusun üstlendiği görev ve fonksiyonlar**

Hipokampusün spesifik olarak öğrenme ve bellek ile ilişkili fizyolojik olayların meydana gelmesinde çok önemli bir vazifesi vardır. Hipokampusun amigdala, orbitofrontal korteks ve ön singulat korteksle birlikte meydana getirdiği sistem bilgi işlem süresince ve emosyonel hafıza ile deklaratif hafızayı oluşturur (Okudur, 2013).

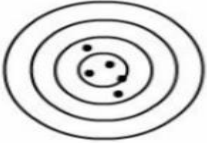
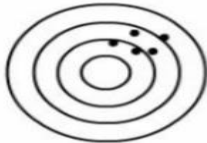
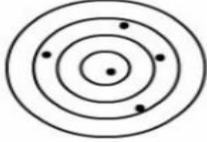
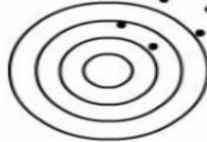
Hipokampus ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer kısımlarına sinyaller yollar. Bu şekilde, eylemlerin davranış biçimine dönüşmesinden hemen önce, limbik sistemi tetikleyen hipokampus, davranışların biçimlenmesinde rol alır. Bundan dolayı hipokampusun, gelen duyuşal sinyalleri kendinden geçiren bir kanal vazifesi olarak görev aldığı söylenebilir (İzci ve Erbaş, 2015). Hipokampusun bellek, özellikle de kısa süreli bellek ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Woollett ve Maguire, 2012). Bilim insanları, yeni anıların oluşumunda hipokampusun çok önemli bir rol üstlendiği söylemektedir. Bazı akademisyenler de hipokampusu, medial temporal loba yerleşmiş daha büyük bir bellek sisteminin bir bölümü biçiminde düşünmektedirler (İzci ve Erbaş, 2015).

## 2.5. Stereoloji

Stereoloji sözcüğü latince üç boyutlu şekil manasında kullanılan “stereos” sözcüğünden türetilmiştir (Mouton, 2002).

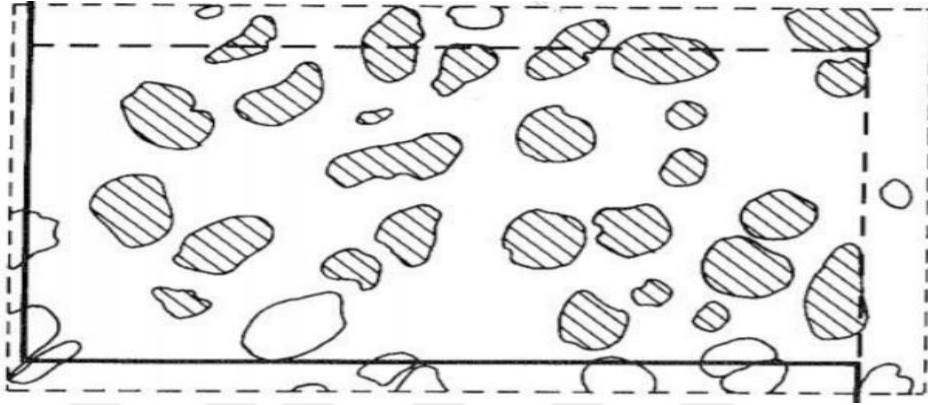
Stereoloji, çalışmalarda üç boyutlu örneklerden alınan, iki boyutlu kesitlerin bulgular doğrultusunda üç boyutlu özelliklerine dair fikir veren bilim dalıdır (Mayhew ve Gundersen, 1996). Stereoloji çalışmaları sayesinde, bir cismin geometrik yapısıyla istatistiki özellikleri hakkında sayısal verilere ulaşmak mümkündür. İki farklı modelde inceleyebileceğimiz stereoloji bilimi mevcuttur. Bunlardan model temelli stereoloji, dokuların geometrisiyle alakalı bazı ön söylemler yaparak ve dokuların hayali matematiksel çeşitleri ele alınarak ölçülen stereoloji alanıdır (Kaplan, 2016). İkinci model tasarım temelli stereolojidir. Sayısal verileri bulunacak dokularla ilgili ön söylem yapmadan, araştırma biçimine göre bulguların bulunduğu model olarak kabul edilir (Kaplan 2016).

Stereoloji çalışanlarında sıklıkla başvurulan iki kavram tarafsızlık ve etkinlik olarak göze çarpmaktadır. İlk ilke olan “tarafsızlık”; esas veriden sistematiksel bir ayrılma yapmamaktır. Diğer ilke olan “etkinlik”, kabul edilebilir vakitte çok az ayrılma göstermektir (Gundersen ve ark. 1988). Belirsiz bir sayısal değere dönük bir fikir, taraf veya karşı alanda olabilir (Şekil 3).

	Tarafsız ya da kesin	Tarafli ya da kesin değil
Hassas		
Hassas değil		

Şekil 3. Tarafsızlık&Doğruluk grafiksel biçimde anlatımı. (Howard ve Reed 1998).

Tarafılığın iki önemli kanunu vardır; bu kanunlar örnekleme ile sistemik tarafılıktır. Sistemik tarafılığa sebep olan birçok neden sayılabilir, bazıları; ölçüm aletlerinin hatalı ayarlanması, mikrotom aksaklıkları, mikroskopun optik sistem hataları olarak sayılabilir (Şekil 4) (Kaplan 2016).



**Şekil 4.** Tarafsız sayım çerçevesi örneği (Gundersen ve ark. 1988).

Bazı sayım çerçeveleri kullanılırken yapılan yanlışlıkların bulunmasının ardından Gundersen “tarafsız sayım çerçevesi” adını verdiği modeli geliştirmiştir (Bektaş 2006). Madde madde özellikleri şunlardır;

1. İzdüşümlerin hepsinin sayım çerçevesinde kaldığı dokular hesaba katılır.
2. Yasak çizgiler şeklinde belirtilen kenar çizgilerle kesişenler hesaplanmazlar.
3. Serbest çizgiye değen tanecik izdüşümleri sayıma katılır.
4. Çerçevenin yasak çizgilerinin uzantılarıyla kesişenler hesaba katılmazlar (Gundersen 1977).

Belli hacimdeki tanecik miktarını tarafsız yöntem ile saymak için üç boyutlu örnekleme tekniği olarak disektör tekniği bulunmuştur (Stereo, 1984). Disektör prensibi, dokuların alınacak kesitleri doğrultusunda meydana geldikleri yeri keşfetmektir. Disektör tekniği fiziksel disektör ve optik disektör olarak üzere iki farklı biçimde çalışır (Gundersen 1986). Fiziksel disektör yöntemi, sıra sıra, kalınlıkları benzer ve mesafeleri not edilmiş iki

kesitte hücre saymada tercih edilir. Disektör yönteminde de iki ayrı kesit lazımdır, bu kesitlerden birisi "örnek", öbürü ise "gözlem" olarak isimlendirilir (Stereo, 1984).

Disektörün temel uygulaması, aralarında bir mesafe olan iki enine parçacığı parçacık yüksekliğinin minimum ile karşılaştırmasıdır. Kesitler arasındaki mesafe minimum parçacık çapından daha küçük olmalıdır, böylelikle partiküller bölümler arasında kesit örnekleme yapılmadan kesit atlanamaz. Tek bir parçacığın bir kesitten doğruluğu, bu parçanın enine kesit yönünde yüksekliğine bağlıdır; “Kesitlerin bir kesimle kesilmemesi ve art arda paralel kesilmemesi olasılığı” tüm büyük ve küçük parçacıklar için eşittir (Pakkenberg ve Gundersen, 1988). Bu ilişkiden, belirli bir hacimdeki toplam parçacık sayısı (veya sayısal yoğunluklar) hesaplanabilir.

Disektör partikülü, diseksiyon yöntemi ile sayma sırasında sayılabilen partiküllere verilen addır. Fiziksel disektörde, saymak için alınan kesit çiftlerinden biri referans bölümü, diğeri ise arama bölümü olarak kullanılır. Bu bölümler incelenir ve gözlem bölümünde olmayan numune bölümündeki partiküller disektör partikülleri olarak sayılır ve “Q” sembolü ile gösterilir. Bunlar disektörün yüksekliği içinde örneklenebilen partikül uçlarıdır.

Sayısal Yoğunluk formülü için geçerli denklem:

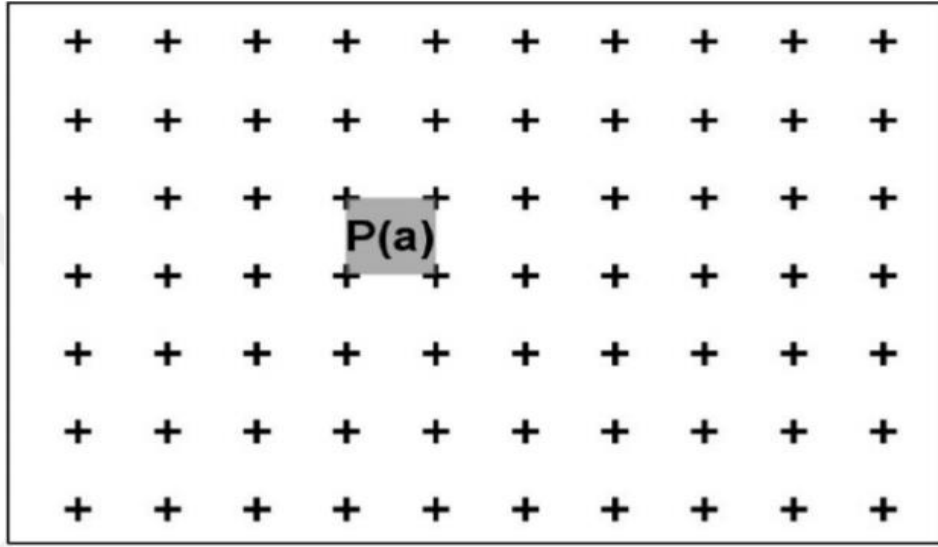
$$N = \frac{\sum Q^-}{h \cdot \sum a(\text{çer})} \cdot V(\text{ref})$$

Burada, N toplam parçacık sayısını; Q<sup>-</sup> disektör parçacıklarının sayısıdır; h, kesitler arasındaki mesafedir (yani disektörün yüksekliği); a (çer), sayımda kullanılan tarafsız sayımı çerçevesinin alanını gösterir. Eğer toplam hacim hesaplanacak ise referans hacim ile çarpılarak sonuca gidilir. Eğer V (ref) değeri bu formülden çıkarılırsa, ortaya çıkan değer, toplam hacim dikkate alınmadığından *parçacıkların sayısal yoğunluğu* olacaktır. Ancak, çoğu durumda, sayısal yoğunluk değeri, toplam parçacık sayısındaki değişiklik hakkında doğrudan bilgi sağlamadığından, bu değeri özellikle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanmak ve ilgili biyolojik yorumlamaları yapmak uygun olmayabilir.

Optik disektör yöntemi sayesinde fiziksel biçimde ard arda iki farklı kesitte kıyaslama yapmadan ve sadece bir tane kalın kesit hacmi içinde sırasıyla alınan optik

kesitlerden istifade edilerek, alınan örnek bölgesinde sayım yapılması mümkün olmaktadır (Coggeshall 1992; Mayhew 1992).

Stereolojide uygulanan diğerk bir yöntem de Cavalieri prensibidir. Bu prensip bir nesnenin hacminin, objeden paralel, kısım kısım kesilmiş iki boyutlu kesitlerle sayılabileceğini ispatlamıştır (Akbas ve ark. 2004). Bu yöntemde "Noktalı Alan Ölçüm Cetveli" stereolojik çalışmalarda oldukça sık kullanılır (Şekil 5) (Duman, 2010).



**Şekil 5.** Noktalı Alan Ölçüm Cetveli (Kaplan, 2016).



## 2.6. Sinaptofizin

Sinaptofizin aksonal terminallerdeki sinaptik veziküler membranın yapısal bir glikoproteinidir (Polin ve ark., 2017). Nöroendokrin işaretleyicisi olarak da tanımlanır (Leblebici, 2018). Sinaptofizin, nöronların sinaptik veziküllerinin en bol bulunan integral membran proteini olan kalsiyum bağlayıcı bir glikoproteindir (Bhargava ve Dabbs, 2011). Ayrıca sinaptik veziküller ile de bağlantılı olduğundan sinaps kaybının tesbitinde kullanılır (Öz, 2014). Sinaptofizinin immünohistokimyasal tanıda pozitifliği oldukça önemlidir ve büyük ölçüde spesifiktir (Yılmaz, 2012). Sinaptofizin immünohistokimyasal boyama yöntemi son yıllarda kullanılan ve en geçerli sonuçları veren tanı yöntemi olarak görülmüştür (Demir ve ark., 2011).

Sinaptofizin, nöronlardaki presinaptik veziküllerin zarlarında bulunan 38-kDa'lık bir kalsiyum bağlayıcı glikoproteindir ve sinaptik plazma membranı ile vezikül koparma, kenetlenme, sinaptogenensis, sinaptik yeniden yapılanma ve vezikül füzyonunda rol oynar (Südhof, 1995). Nöromusküler kavşaklara ek olarak, beyin, omurilik ve retinanın presinaptik veziküllerinde eksprese edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, sinaptofizin, nöroanatomik remodeling sırasında veya yaralanmayı takiben sinaps sayısını ölçmek için bir marker proteini olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Brock ve O'Callaghan, 1987; Meng ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada, tüm vücut ışınlanması (TVI) sonrası sinaps kaybını ölçmek için sinaptofizin kullanılmıştır. TVI'nın sinaps kaybı veya hasarı ile sonuçlandığı ve gözlemlenen davranışsal, bilişsel ve nörolojik eksikliklere katkıda bulunabileceği gözlenmiştir (Feng ve ark., 2016). Aynı zamanda ana sinaptik vezikül proteini p38 olarak da bilinen sinaptofizinin, sinaptik vezikül döngüsünün etkinliğini düzenlediğine inanılmaktadır. Sinaptofizin tükenmesinin tanıma ve mekansal öğrenmeyi azalttığı bildirilmiştir (Deng ve ark., 2012; Misiak ve ark., 2012). Birçok durumda, nöronal sinaptofizin proteinindeki düşüslere genellikle astrositik glial fibril asidik protein ekspresyonunda bir artış eşlik eder (Morse ve ark., 1996, Chen ve ark., 2017). Glial fibril asidik protein immünohistokimyası yaygınlaştığının gözlenmesini Trimethyltin'ye maruz kalma sonucu astrositik reaktiviteye ve kısmen astrositlerin çoğalmasından kaynaklanan bir cevap olduğu sonucuna varıldığı rapor edilmiştir (Brock and O'Callaghan, 1987)

### **2.6.1. Sinaptofizin fonksiyonu**

Sinaptofizin, sinir sistemindeki normal ve neoplastik nöroendokrin hücreler için en güvenilir ve spesifik bir işaretleyici moleküldür, sinaptofizin-pozitif tümörlerin, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomalar, nöroblastomlar, paragangliomalar ve primitif nöroektodermal tümörler içerdiği bilinmektedir. Alzheimer hastalığının birçok fare modelinde anti-sinaptofizin antikoları kullanılarak immünooblottarda artan sinaptofizin seviyeleri bildirilmiştir. Sinaptofizine karşı mono ve çok değerlikli antikolar kullanılarak, birçok laboratuvarında yapılan çok sayıda çalışma, sinaptofizinin farklı derecelerde nöroendokrin tümörleri için güvenilir bir marker molekülü olduğunu göstermiştir (Wiedemann ve ark., 1986).

### **2.6.2. Hücrede bulunduğu yerler**

Tipik olarak, sinaptofizin reaktivitesi, nöronların sinaptik bölgelerinde nokta şeklinde bulunur ve nöroendokrin (NE) hücrelerinin sitoplazması boyunca yaygın şekilde bulunur. Ultra yapısal olarak, sinaptofizin mikro veziküllerde bulunurken, kromogranin salgı granüllerinde bulunur. Bu farklılıklar kromograninlerin ve sinaptofizinin tamamlayıcı jenerik NE markerleri olduğunu gösterir (Bhargava ve Dabbs, 2011).

Sinaptofizin, sinaptik veziküllere lokalize olan bir entegral membran proteindir. Vezikülün presinaptik membran ile birleştiği yerde oluşan gözenek kompleksinin bir parçasını oluşturduğu düşünülmektedir. Sinaptik terminaller için spesifik ve hassas bir işaretir (Tannenberg ve Dodd, 2009). Aynı zamanda, geniş bir NE hücresi spektrumunda ve bunların karşılık gelen tümörlerinin çoğunda bulunur (Delellis ve Treaba, 2011).

### **2.6.3. Tezde kullanım amacı**

Çalışmamızda hipokampusun dentat girus granüler tabaka hücrelerinde, sinaptofizin protein ekspresyonu yoğunluğunun RZV ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılması yapıldı. Sinaptofizin tükenmesinin tanıma ve mekansal öğrenmeyi azalttığını gösteren çalışmalar (Deng ve ark., 2012; Misiak ve ark., 2012), hipokampustaki sinaptofizin yoğunluğunun öğrenme ve hafıza üzerindeki pozitif etkisini ortaya koymaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31/01/2019 tarihli ve Karar No:2019/01 onayı (bkz. Ek 1) alındıktan sonra başlandı. Bu çalışmada, nöroprotektif madde olan resveratrol'un hipokampus girus dentatus granüler hücre sayısı ve sinaps değişimindeki etkileri immünohistokimyasal ve stereolojik olarak değerlendirildi. Araştırmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı.

#### 3.1. Deney gruplarının oluşturulması

Ağırlıkları 80-120gr civarında olan 12 adet *Wistar* albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek kontrol grubunda 6 adet, RZV grubunda ise 6 adet sıçan olacak şekilde iki grup oluşturuldu (Şekil 6). Bir hafta süreyle RZV grubuna 20mg/kg/gün resveratrol serum fizyolojik içerisinde çözündürülerek gavaj ile verildi (Şekil 7). Kontrol grubuna ise aynı miktar ve süre içinde %0,9' luk serum fizyolojik gavaj ile verildi.

Bir haftanın sonunda tüm gruplardaki sıçanlara intraperitoneal 50mg ketamin enjeksiyonu (KETALAR® 500 mg enjektabl flakon) ile genel anestezi altında, servikal dislokasyon yöntemi kullanılıp sıçanlar dekapite edildiler. Beyin doku örnekleri analizler için frozen (kriyostat) cihazında kesit almadan önce tüm beyin organları %30'luk sukroz solüsyonuna alınıp 24 saat beklendikten sonra ertesi gün %20 'lik sukroz çözeltisine bırakıldıktan sonra çökünceye kadar bekletildi. Beyin dokularından kesit almak için uygun sıcaklığa (-20°C) getirilen frozen cihazında 4 µm'luk kesitler polilizinli ve rodajlı lamlara alındı (Şekil 10-11). İmmünohistokimya için kontrol ve RZV gruplarından her bireyden bir preparat olmak üzere toplam 6'şar adet preparat immünohistokimyasal boyama için ayrıldı.

### 3.5. Fiziksel disektör ile sayısal yoğunluk

Stereolojik analizler için fozende polilizinli ve rodajlı lamlara 5 µm kalınlığında alınan ardışık kesitlerde Hematoksilen ve Eozin boyama yapıldı (Şekil 11). Elde edilen kesitlerden alınan hipokampus görüntüleri ZEISS (Göttingen, Germany) marka bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Axiovision 4.8 programında değerlendirildi ve fotoğraflandı. Stereolojik analizler için granüler hücre sayısal yoğunluk hesaplamasında fiziksel disektör kesitleri 1/50 oranda toplam beş çift kesit her hayvan için yeterli bulundu. Preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. Sayısal yoğunluk hesaplama formülü kullanılarak hipokampusun Girus dentatus granüler hücre tabakasındaki tüm nöronlar sayıma dahil edildi. Objektif büyütme x100 olmak üzere tarafsız sayım çerçevesinin alanı bu büyütmede 6500µm olarak ele alındı. Alan örneklemede ise 1/4 oranı uygulanarak kareli alan cetvelimizin her dörtte bir alanı sayımda esas alındı. Her hayvana ait granüler hücre sayısı sayısal yoğunluk formülüne; 
$$N = \frac{\sum Q-}{h \cdot \sum a(\text{çer})}$$
 yerleştirilerek hesaplandı.

Değişim katsayısı test'ine göre; toplam beş hayvandan alınan granüler hücre sayısı hesaplama için yeterli olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Stereolojik ölçümler sonrasında elde edilen değerler gruplar arası karşılaştırılmasında sayısal yoğunluk hesaplamaları SPSS (21.sürüm) istatistik paket programındaki Mann-Whitney U testi kullanıldı ve anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı.



Şekil 6. Kontrol ve RZV grupları.



**Şekil 7.** Sıçanlara gavaj yöntemiyle RZV verilmesi



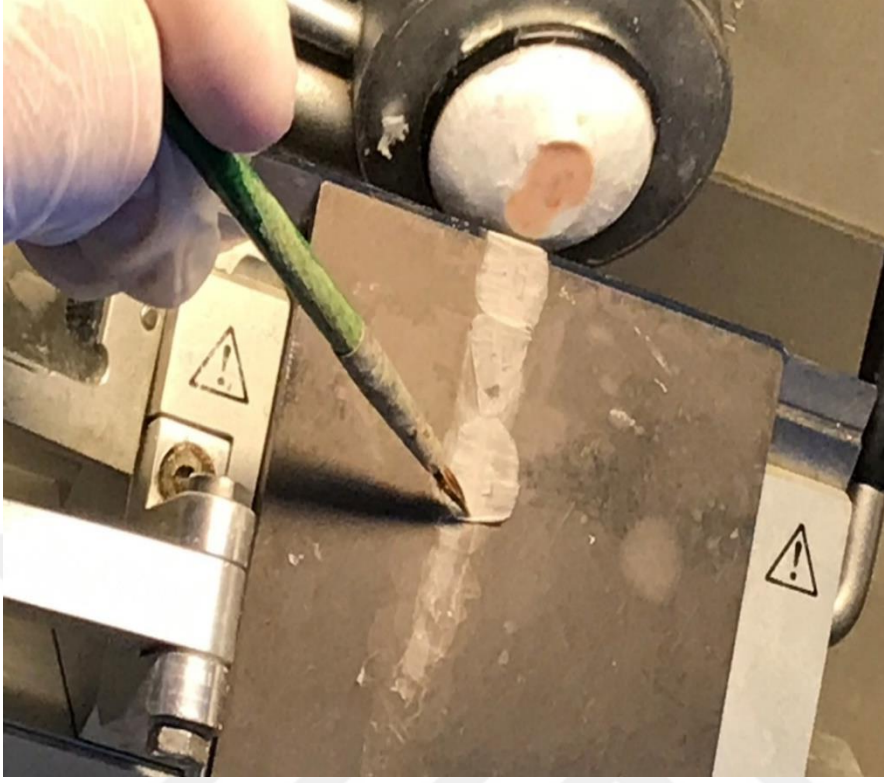
**Şekil 8.** Sıçan beyni.



Şekil 9. Kesitlerin alındığı (Leica, Germany) kriyostat cihazı.



Şekil 10. Kesitlerin alındığı kriyostat cihazının işlem bölümü (Leica,Germany).



**Şekil 11.** Kriyostat cihazında kesit alımı (Leica, Germany).

### **3.6. Sinaptofizin boyama metodu**

Beyin dokularından polilizinli lamlara alınan 4µm kesitler, kriyomatriks gömme materyalini uzaklaştırmak için çeşme suyunda 2 saat oda sıcaklığında bekletildi. Yukarıdaki işlemlerden sonra kesitlerimizde endojen peroksidaz bloklaması aşamasına geçilerek doku kesitleri 10 dk %3'lük hidrojen peroksit'te (20 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 180 ml distile su) bekletilip, 3 dakika distile suda yıkandı. Antijen maskelenmesi problemini gidermek amacıyla "antijen retrieval" yöntemi uygulandı. Bu aşamada içerisinde 0.01 M Sitrat tamponu (pH 6.0 CBS; citrate buffer solution) bulunan plastik (kaplar) koplın jara aktarılan kesitler mikrodalga fırında 800 W'da 15 dakika ısıtıldı. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler 15 dakika boyunca soğumaya bırakıldıktan sonra 3 dakika distile suda yıkandı. İmmunohistokimyasal boyama avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Antijen retrieval sonrası elde ettiğimiz kesitlerin etrafı hidrofobik kalemle çizildi. Etrafı çizilen kesitler birkaç kez distile suda yıkandıktan sonra

spesifik olmayan antikor bağlanmalarını önlemek amacıyla kitimizde (Ultravision Polyvalent HRP Kit – TP-060-HL Thermo Scientific) bulunan serum blocking solüsyonunda 15 dakika bekletildi. 15 dakika sonunda lamaların üzerindeki solüsyonlar dökülerek oranında sulandırılan primer antikor (Sinaptofizin (MRQ-40) Rabbit Monoclonal Antibody 1:100 dilüe oranında) ile +4°C sıcaklıkta 18 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 2 defa 3'er dakika TBS (Triple Buffer Solution) ile yıkanan kesitlerin üzeri sekonder antikor ile kaplanarak oda sıcaklığında inkübe edildi ve 2 defa 3'er dakika TBS ile yıkandı. Kesitlerin üzeri peroksidaz ile kaplanarak 1 saat bekletildi ve bu süre sonunda 2 defa 3'er dakika TBS ile yıkandı. Bu işlemin sonunda kesitlerimiz kitimizdeki A, B ve C solüsyonlarından hazırladığımız kromojen substratı'na daldırıp, 30 saniye beklettikten sonra distile suya alındı. Daha sonra Gill's (III) Hematoksilen ile 1 dakika boyunca boyanan kesitler, 10 dakika akan çeşme suyunda bekletildikten sonra lamelle kapatıldı.

İmmunohistokimyasal olarak boyanan preparatların granüler hücre tabakasındaki presinaptik vezikül işaretlenme ile sinaptofizin tarafından boyanma görülenler pozitif olarak değerlendirildi. Bu bölgelerdeki boyanma yoğunluğu derecelendirilirken; ; "0 = Boyanma yok", "1 (+) = Zayıf boyanma", "2 (++) = Orta derecede boyanma", "3 (+++) = Kuvvetli boyanma" olarak ölçü kabul edilmiş ve bu sayede yoğunlukların skorlanmasına gidilmiştir.

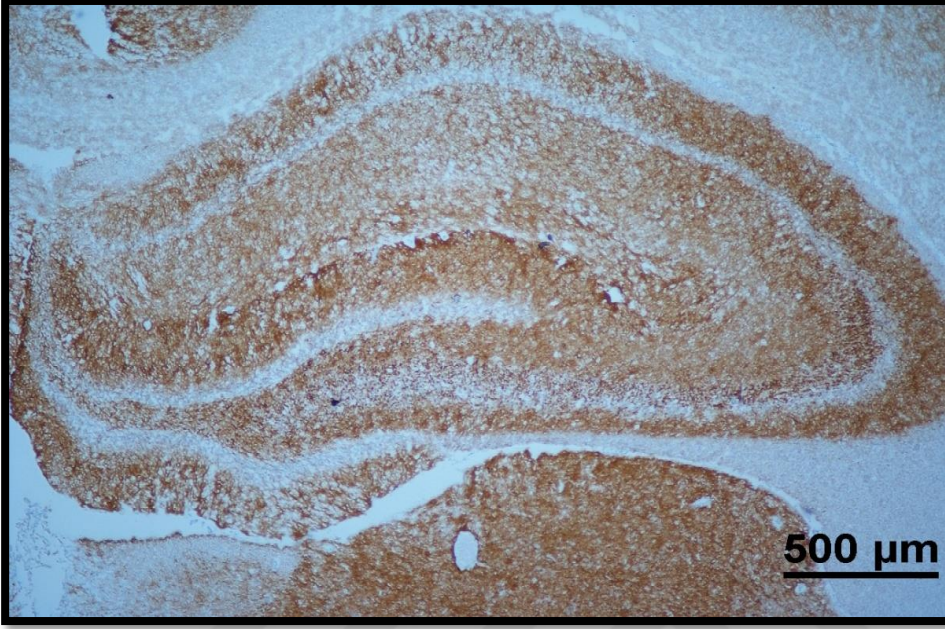


#### 4. BULGULAR

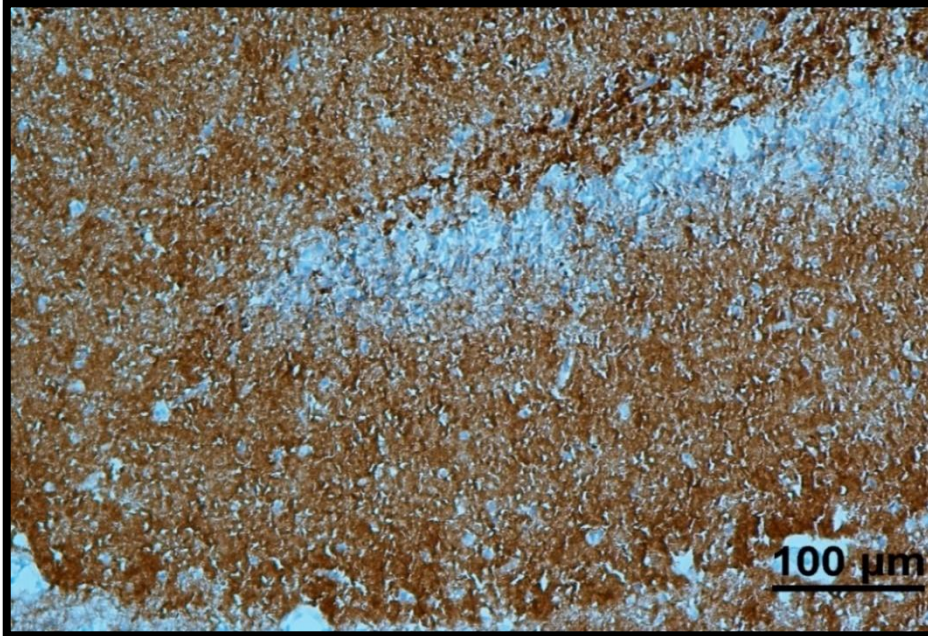
Çalışmamızın immünohistokimyasal değerlendirmesinde; hipokampusun girus dentatusun granüler hücre tabakasının tüm alanları ışık mikroskobu altında Obj. x40 büyültmede sinaptofizin immunoreaktivitesi gözlemleri için değerlendirilmiştir (Tablo 1). Bu bölgelerdeki boyanma yoğunluğu derecelendirilirken; ; “0 = Boyanma yok”, “1 (+) = Zayıf boyanma”, “2 (++) = Orta derecede boyanma”, “3 (+++) = Kuvvetli boyanma" olarak ölçü kabul edilmiş ve bu sayede yoğunlukların skorlanmasına gidilmiştir. Yapılan gözlemlerde kontrol ve rezveratrol grupları yaklaşık olarak boyanma, yoğunlukları değişen derecelerde olmak üzere değerlendirilmiştir. Rezveratrol grubunda hipokampusun dentat girus granüler tabaka hücrelerindeki presinaptik veziküllerin sinaptofizin immunoreaktivitesinin kontrol grubuna göre daha yoğun boyandığı tespit edildi. Rezveratrolun hipokampus üzerindeki sinaps plastisitesini arttırıcı etkisi bir hafta gibi kısa süreye rağmen gözlemlendi.

**Tablo 1.** Beyin kesitlerinin immünohistokimyasal boyanma dereceleri.

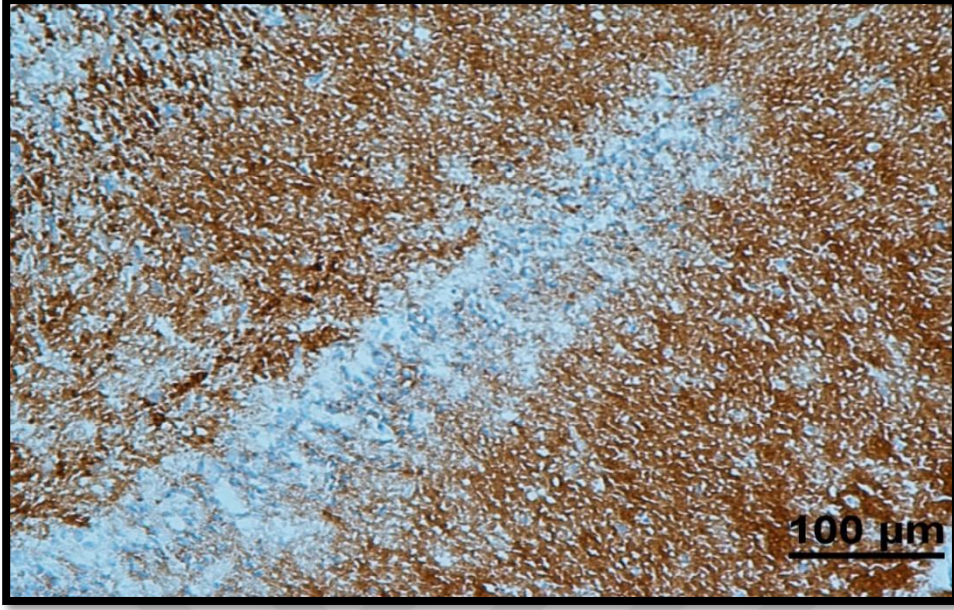
Hipokampus kesiti	Dentat girus
<b>K1</b>	2
<b>K2</b>	1
<b>K3</b>	2
<b>K4</b>	2
<b>K5</b>	2
<b>K6</b>	2
<b>RSV1</b>	2
<b>RSV2</b>	2
<b>RSV3</b>	3
<b>RSV4</b>	3
<b>RSV5</b>	3
<b>RSV6</b>	3



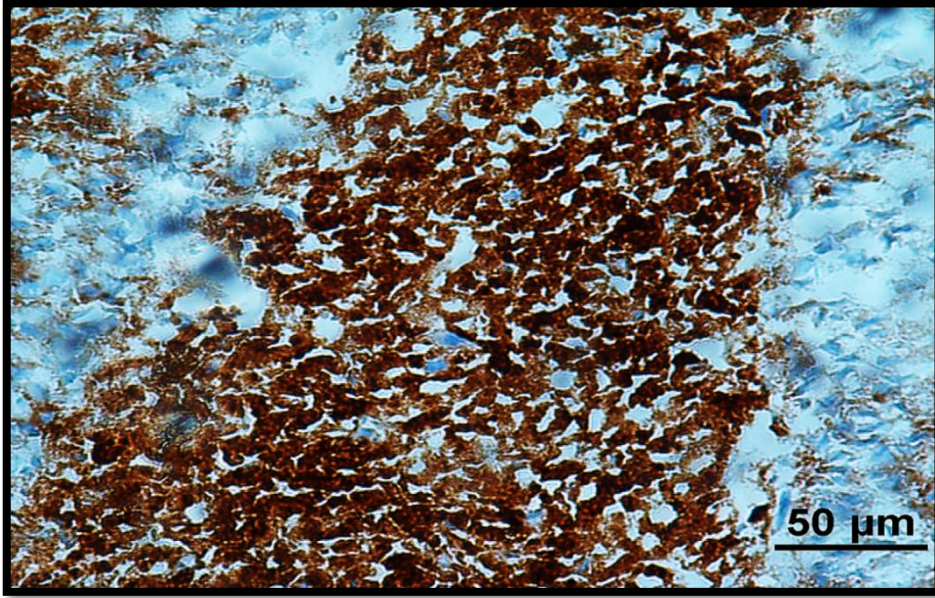
Şekil 12. Sinaptofizin ile boyanan kontrol grubuna ait hipokampus tabakası.



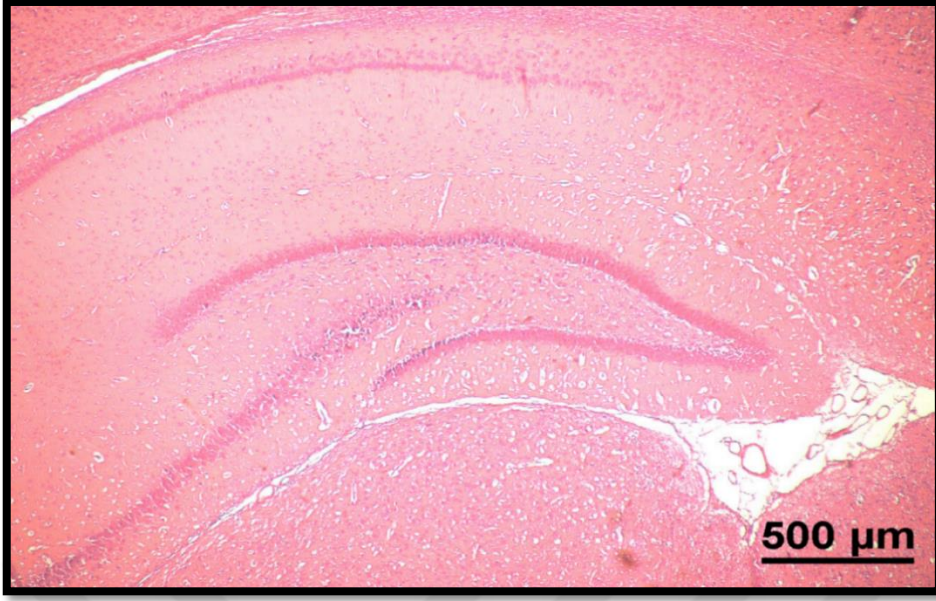
Şekil 13. Sinaptofizin ile boyanan kontrol grubuna ait hipokampus dentat girus granüler hücre tabakası ortada.



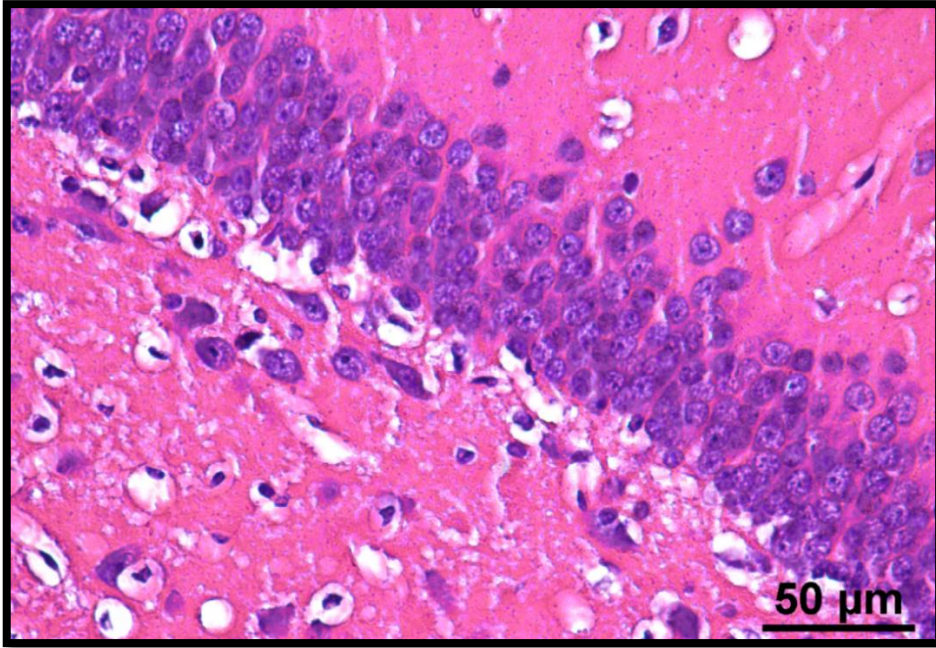
**Şekil 14.** Sinaptofizin ile boyanan resveratrol grubuna ait hipokampus dentat girus granüler hücre tabakası ortada.



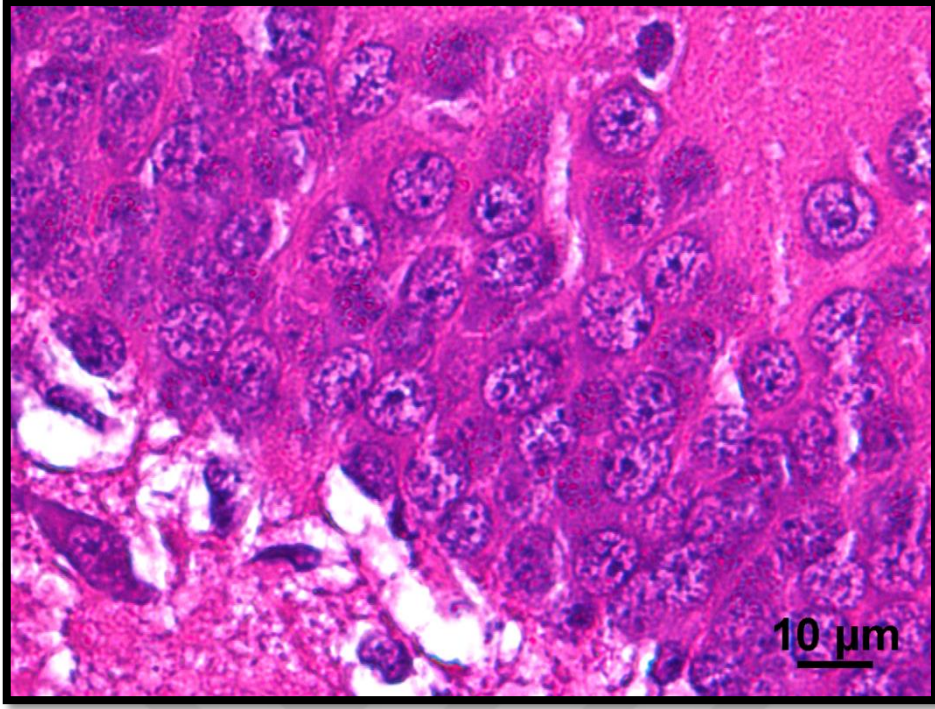
**Şekil 15.** Sinaptofizin ile boyanan resveratrol grubuna ait hipokampus dentat girus granüler hücre tabakası sağda ve soldaki.



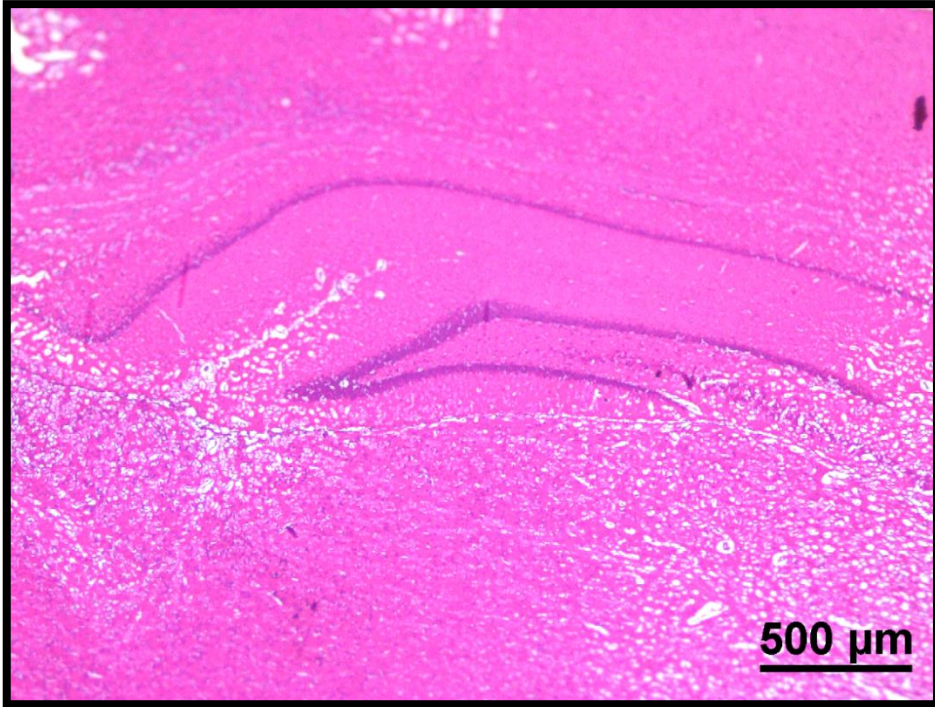
Şekil 16. Kontrol grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.



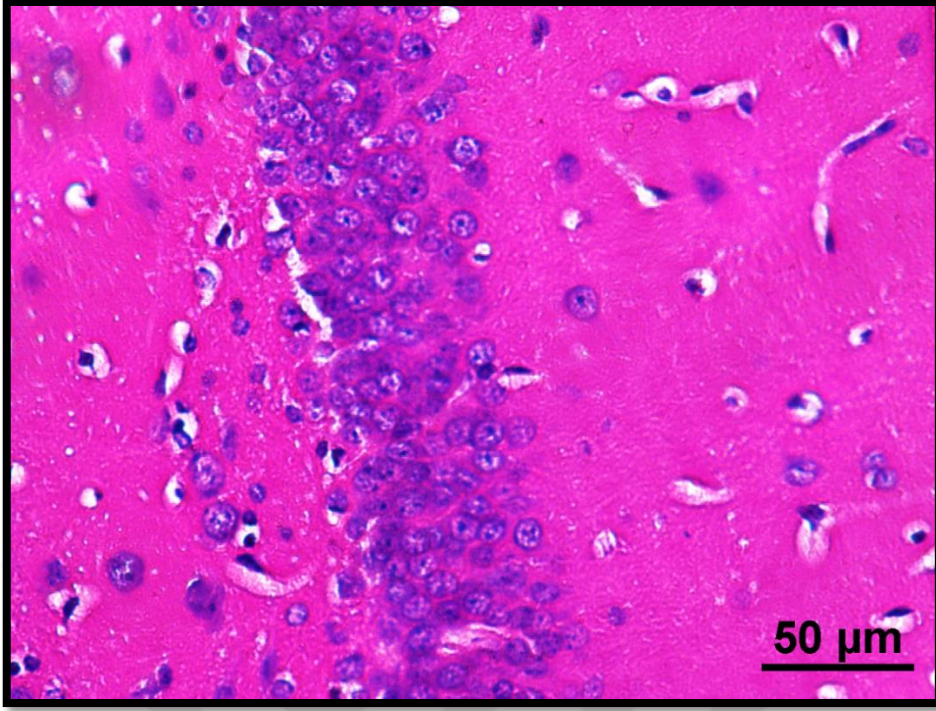
Şekil 17. Kontrol grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası ortada.



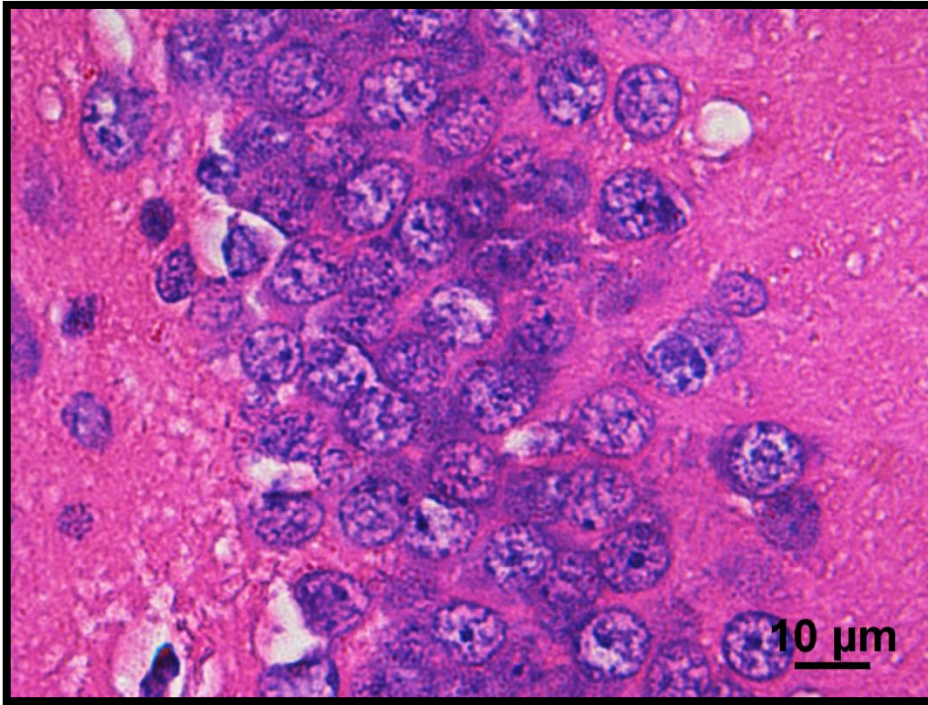
Şekil 18. Kontrol grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.



Şekil 19. RZV grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.



Şekil 20. RZV grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.



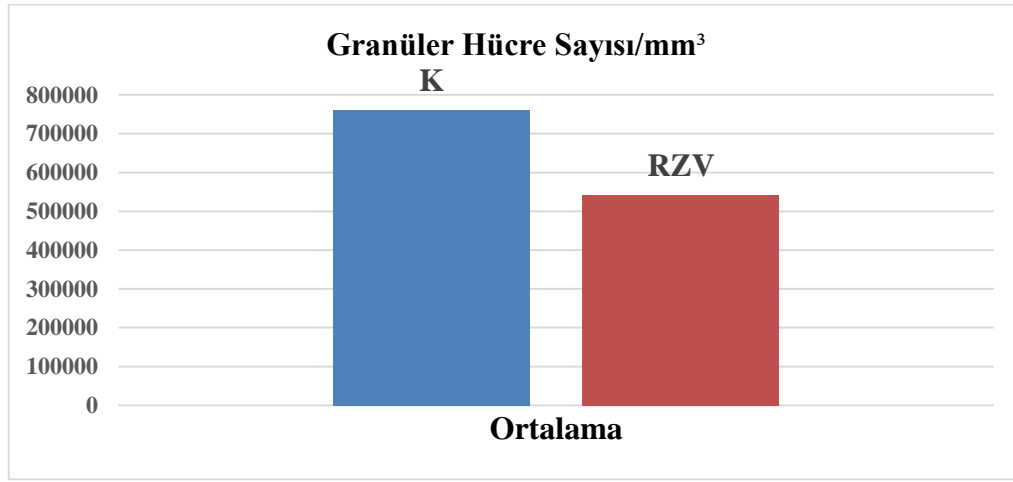
Şekil 21. RZV grubuna ait girus dentatus granüler hücre tabakası.

**Tablo 2.** Granüler hücre sayısı/mm<sup>3</sup> sayısal yoğunluk istatistik sonuçları.

Grup	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	<i>p</i>
<b>K (n=5)</b>	760900	60178,81977	660589	807386	>0.05
<b>RZV (n=5)</b>	541438	385985,441	110098	916261	

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

RZV grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 2) ( $p>0.05$ ).



**Şekil 22.** Granüler hücre sayısal yoğunluk istatistik sonuçları. Hücre sayısı/mm<sup>3</sup> istatistik sonuçları grafiği, ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** Sayısal yoğunluk hesaplamaları sonucunda kontrol ve RZV gruplarına ait DK (Değişim katsayısı) değerleri.

<b>DK Kontrol grubu</b>	0.2
<b>DK RSV grubu</b>	0.1

**Tablo 4.** Sayısal yoğunluk hesaplamaları sonucunda her hayvana ait granüler hücre sayısı

<b>Kontrol</b>				
<b>Hayvan No</b>	<b>Sonuç</b>	<b>Kesit Sayısı</b>	<b>Alan sayısı</b>	<b>Hücre sayısı</b>
<b>1.hayvan</b>	660589	1	5	9
<b>2.hayvan</b>	807386	3	15	33
<b>3.hayvan</b>	807386	2	10	22
<b>4.hayvan</b>	758454	3	15	31
<b>5.hayvan</b>	770687	2	10	21
<b>RZV</b>				
<b>Hayvan No</b>	<b>Sonuç</b>	<b>Kesit Sayısı</b>	<b>Alan sayısı</b>	<b>Hücre sayısı</b>
<b>1.hayvan</b>	139457	1	5	19
<b>2.hayvan</b>	807386	2	10	22
<b>3.hayvan</b>	916261	2	10	25
<b>4.hayvan</b>	110098	4	20	60
<b>5.hayvan</b>	733988	2	10	20

**Tablo 5.** Sayısal yoğunluk hesaplamaları sonucunda kontrol ve RZV grubundaki sıçanların granüler hücre sayısı (Hata katsayısı) HK değerleri.

<b>Hayvanlar</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Rzv</b>
<b>Hayvan No: 1</b>	0,15	0,13
<b>Hayvan No: 2</b>	0,14	0,13
<b>Hayvan No: 3</b>	0,14	0,14
<b>Hayvan No: 4</b>	0,14	0,14
<b>Hayvan No: 5</b>	0,16	0,14



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipokampus'un öğrenme ve bellek oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda hipokampus lezyonları, bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılmasında çeşitli sorunlara yol açar ve böylece yeni bilgilerin depolanması engellenmiş olur. Uzaysal belleğin işlevinin bu yapıların hepsinin yüksek seviyedeki organizasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipokampus lezyonlarının hayvanlarda ve insanlarda spontan dikkati, uzaysal öğrenmeyi ve uzaysal bellek kullanımını bozduğu gösterilmiştir. Hipokampus, hayvanların davranışlarını düzenlemeleri ve kontrol etmeleri için uzaysal bilgiyi kullanmalarında önemli rol oynar. Medial temporal lob sisteminin önemli bir komponenti olan hipokampus eksplisit bellek (nondeklaratif) oluşumunda görevlidir. Normal insanların beyinlerinde yapılan fonksiyonel görüntülemelerde sağ hipokampus'ta kelimeler, nesnelere, kişiler için olan belleğe göre uzaysal bellekte daha yoğun hipokampal aktivite gözlemlenmiştir (Yonguç, 2009).

Resveratrol meyve sebzelerde, özellikle de siyah üzümün kabuk ve çekirdek kısmında bulunur. Fenoleik bir bileşik olan resveratrol, bitkilerin kendilerini zararlı ışıklara karşı koruma amacıyla ürettikleri bir fitoaleksindir. Yapılan çok sayıda çalışma ile, resveratrolün birçok biyolojik aktivitesi bulunmuştur. Antikanser ve östrojenik faaliyet, serbest radikallerin uzaklaştırılması, vazodilatasyon, antienflamatur aktivite, lipid peroksidasyonunun engellenmesi, lipid metabolizması modülasyonu, bakır bağlanması, eicosanoid sentezinde farklılıklar ve trombosit agregasyonunun önlenmesi resveratrol bileşiğinin biyolojik aktivitelerinden bazılarıdır (Avcı, 2015).

Yapılan çalışmalar sonucunda, pek çok antioksidan özelliği keşfedilen ve doğal bir polifenol bileşik olan resveratrolün, lipid peroksidasyonunu azalttığı ve bunun sonucunda hücre ölümünü engellediği görülmüştür (Ergin ve Yaylalı, 2013).

Günümüzde birçok hastalığa karşı olumlu etkileri ortaya çıkarılan resveratrolün, Alzheimer hastalığına karşı da iyileştirici aktivitesi bulunmuştur. İnsanlar kullandıkları doğal besin kaynaklarına ilave olarak, resveratrol içeren gıdaları da tüketerek, başta Alzheimer olmak üzere birçok hastalığa karşı ilave bir tedavi yöntemini kullanmış olacaklardır (Keskin ve ark., 2009).

İnsan ve diğer erişkin memeli beyinlerinde nörogenezin bulunması, beyin kısıtlı yenilenme kapasitesi olduğu düşüncesine karşı çıktığı için çok konuşulmuştur. Erişkin nörogenezin olduğu beyin bölgelerinden birisi de hipokampus dentat girus bölgesidir. Yaşlanmadan kaynaklanan kognitif fonksiyonları etkileyen nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde hipokampus fonksiyon bozukluğunun olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden hipokampusta oluşan yeni nöronların hipokampus patolojisi ve fizyolojisindeki vazifesini incelemek gereklidir. Erişkinlerde nörogenezin hafıza ve öğrenme faaliyetleri üzerindeki etki mekanizmasını bulmak ve nörogenezi etkileyen sebepleri ortaya çıkarmak yeni klinik kognitif güçlendiriciler geliştirilmesi yönünden önemlidir (Kaptan ve Üzüm, 2016).

Resveratrolün hem antioksidan hem de antimutajen özellik gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca yaşlanmayı geciktirici etkisi, kanser oluşumuna sebebiyet veren hücreleri durdurması ve istenmeyen dokuların oluşumunun önüne geçilmesi resveratrol mucizesinin sayılabilen diğer olumlu etkileri arasındadır. Bu sebeple kansere karşı korunmak, kalp ve damar hastalıklarının önüne geçebilmek, genç ve sağlıklı yaşayabilmek için resveratrol ihtiva eden sebze ve meyvelerden bolca tüketilmesi, resveratrol üzerinde araştırma yapan birçok bilim insanının ortak görüşüdür (Karabulut, 2008).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda kullanılan yöntemler ayırıcı tanının belirlenmesinde de büyük rol oynar. Sinaptofizin, vezikül membranlarındaki glikoproteindir ve pozitifliği oldukça önemlidir. Ayrıca yüksek oranda spesifiktir (Paşaoğlu ve ark., 2013). Tez çalışmamızda, immünohistokimyasal olarak, sinaptofizin ile sinaps işaretleyici kullanıldı. Hipokampusun dentat girus granüler hücre bölgelerinde, ışık mikroskobu altında sinaptofizin protein ekspresyonu gözlemlendi.

Bitki türevi olan polifenol yapıdaki resveratrolün kemiricilerde hafıza performansını arttırdığı gösterilmiştir (Singleton ve ark., 2010; Bastianetto ve ark., 2000; Witte ve ark., 2014). Kennedy ve arkadaşları tarafından yürütülen iki çalışma, 250 mg veya 500 mg resveratrolün akut dozlarının, beyin kan akışını arttırdığını göstermiştir (Kennedy ve ark., 2010; Wightman ve ark., 2015). Daha uzun süreli resveratrol takviyesi (3-6 ay) olan çalışmalar, hiperkapniye (Evans ve ark., 2017) serebrovasküler yanıt verebilirliğinde ve hipokampusun fonksiyonel bağlanabilirliğin bellek işlemlerinde rol oynayan kilit bir bölgede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bazı ölçümlerinde değişiklikler olduğunu bildirmiştir (Witte ve ark., 2014; Kobe ve ark., 2017). Çalışmamızın bulgularına göre

resveratrol grubunda dentat girus granüler hücre sayısı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artış göstermemiştir. Sonuçlarımızın literatürle uyumluluk göstermemesinin sebebi bir haftalık rezveratrol uygulaması süresinin azlığı olabilir.

Sağlıklı yaşlılarda şimdiye kadar sadece birkaç uzunlamasına çalışma ya bölgesel hipokampus kan hacminde (Brickman ve ark., 2014) ya da fonksiyonel bağlanabilirlik ve hacimlerde plastik değişiklikler gösterebildiği belirtilmiştir (Erickson ve ark., 2011; Huhn ve ark., 2018). Witte ve ark., (2014) yapmış oldukları bir çalışmada, fiziksel egzersiz veya polifenol diyetleri gibi plastisite artırıcı müdahalelerden sonra hafıza iyileştirmeleri ile bir doz-yanıt ilişkisini tespit etmişlerdir. Çeşitli yenilebilir bitkilerde doğal bir stilben olan resveratrol'ün antioksidan aktivite etkisi gösterdiği bilinmektedir (C. de Santi ve ark., 2000). Resveratrolün farmakokinetiği, yüksek oral absorpsiyon, ancak zayıf biyoyararlanım ile iyi anlaşılmış olup, bunun yanında resveratrol kan-beyin bariyeri geçirgenliğine sahiptir (Chang ve ark., 2018). Resveratrol'ün hem *in vitro*, hem de *in vivo* bilişsel öğrenme modellerinde nöroprotektif özellikler gösterdiğine dair kanıtlar mevcuttur. Resveratrol, *in vitro* bir hipoksi-iskemi modelinde, indirgenmiş oksijeni ve glukoz yoksunluğunu (OGD), fosfoinozimid-3 kinaz/Akt (PI3K / Akt) yolunun aktivasyonu ile hücre ölümüne neden olmuştur (Zamin ve ark, 2006). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda resveratrolün antioksidan özelliğinden dolayı nöroprotektif etki göstererek dentat girus granüler hücre sayısında artışa neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada elde ettiğimiz RZV grubunda hipokampusun dentat girus granüler tabaka hücrelerinde sinaptofizin protein ekspresyonu kontrole göre daha yoğun boyandığı tespit edildi. Çalışmamızdaki nöronal sinaptofizin artışının astrositik glial fibril asidik protein ekspresyonunda bir azalmadan dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Bulgularımızı sinaptofizin proteinin tanıma ve mekânsal öğrenmeyi arttırdığına dair daha önce yapılan araştırmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

Oral yolla verilen resveratrolün (20 mg/kg/gün) hipokampal granüler hücre sayısına etki etmemesi; sıçan sayısının azlığı, verilen süre ve madde miktarının sonucu etkilediği söylenebilse de ilgili diğer kaynak çalışmalarıyla uyumlu olan sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. İleri çalışmalar için denek bireylerinin sayısı ve veriliş süresinin uzatılması ve toplam yoğunluk hesaplamaları üzerinde çalışmalar önerilebilir.

## Sonuç ve öneriler

Bu çalışmada, bir haftalık oral uygulama sonucu RZV'nin sıçan hipokampus girus dentatus granüler hücre tabakasında sinaptik bölgelerdeki sinaptofizin immunoreaktivitesini arttırdığı ancak; bir haftalık oral uygulama sonucu RZV'nin sıçan hipokampus girus dentatus granüler hücre sayısını etkilemediği gözlenmiştir.

Bulgularımız nörodejeneratif hastalıklardan korumak için resveratrol kullanımının biyolojik ve nörofizyolojik etkilerinin moleküler ve daha ileri tekniklerle yeni deneysel stratejilerin temelini oluşturmada araştırmacılara fikir verebilir.

Hipokampal korumanın fizyolojik sonuçlarını açıklığa kavuşturmak için resveratrolün farklı dozlarının hücre sinyal mekanizmaları ile ilişkisinin aydınlatmada *in vivo* ve *in vitro* düzeyde daha ileri, uzun süreli çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

RZV'nin öğrenme ve hafıza yeteneği fonksiyonlarını geliştirmede ümit verici bir gıda maddesi olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Akbas H, Sahin B, Eroglu L, Odaci E, Bilgic S, Kaplan S, Uzun A, Ergur H, Bek Y. Estimation of breast Prothesis Volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Aesthetic Plast Surg* 2004; 28, 275-280.
- Alagawany MM, Farag MR, Dhama K, Abd El-Hack ME, Tiwari R, Alam GM. Mechanisms and Beneficial Applications of Resveratrol as Feed Additive in Animal and Poultry Nutrition: A Review. *International Journal of Pharmacology* 2015; 11(3), 213-221.
- Andersen P. *The hippocampus book*. New York: Oxford University Press; 2007.
- Ather M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol*, 224, 2007; 274-283.
- Avcı D. Ratlarda intraperitoneal yolla uygulanan resveratrolün amikasin ototoksitesisi üzerine etkisinin otoakustik emisyonlar ve histopatolojik çalışmalarla değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2015.
- Aykaç A, Süer K, Taşkiran C. Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. *Marmara Medical Journal* 2015; 28: 1-7.
- Barnett SA. *The rat: a study in behavior*. New Jersey: Transaction Publishers, 2007.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic Potential of Resveratrol: The in Vivo Evidence. *Nature reviews Drug discovery* 2006; 5(6), 493-506.
- Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. *British journal of pharmacology*. 2000 Oct;131(4):711-20.
- Bavaresco L, Vezzulli S. Stilben phytoalexin physiology in grapevine (*Vitis* spp.) as affected by viticultural factors. In: Govil JN, Singh, VK, Arunachalam, C, eds. *Recent Progress in Medicinal Plants*. Vol. 11. Drug Development from New Molecules. Houston: Studium Press; 2006; p.389-410.
- Baxter RA. Anti-Aging Properties of Resveratrol: Review and Report of a Potent New Antioxidant Skin Care Formulation. *J. Cosmet. Dermatol* 2008; 7, 2-7.
- Bayer S., Altman J. Hippocampal development in the rat: Cytogenesis and morphogenesis examined with autoradiography and low-level X-irradiation. *J Comp Neurol* 1974; 158:55-80.
- Bektaş ř. Cep telefonlarının ftal ve postnatal dönemde fare beyincik granüler hücre sayısı üzerine etkisi Stereolojik bir çalışma [Yüksek Lisans Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl nivesitesi; 2006.
- Bernard E, Britz-McKibbin P, Gernigon N. Resveratrol Photoisomerization: An Integrative Guided-Inquiry Experiment. *J. Chem. Educ* 2007; 84, 1159-1159.
- Brock TO and O'Callaghan JP. Quantitative changes in the synaptic vesicle proteins synapsin I and p38 and the astrocyte-specific protein glial fibrillary acidic protein are associated with chemical-induced injury to the rat central nervous system. *J Neurosci* 1987; 7:931-942.

- Brandt R, The Brain Connection to Education Spring Conference 2000, Reported by David Ruenzel, <http://ainc-inac.gc.ca/pr/pub/krw/neu-e.pdf>, İnternette alınış tarihi: 18.05.2019.
- Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, Schroeter HM, Wall RP, Sloan SA. Small Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat. Neurosci* 2014; 17 pp. 1798-1803.
- Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, Kaplan S. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. *Klinik Tıp Bilimleri* 2002; 22 (s), 7-14.
- Celotti E, Ferrarini R and Zironi R. Resveratrol content of some wines obtained from dried vapolicella grapes: Recciotto and Amarone. *Journal of Chromatography A* 1996; 730, 47-52.
- Chang C, Zhao Y, Song G, She K. Resveratrol protects hippocampal neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury via modulating JAK/ERK/STAT signaling pathway in rats. *Journal of neuroimmunology*. 2018; 15; 315:9-14.
- Chen YY, Zhang L, Shi DL, Song XH, Shen YL, Zheng MZ, Wang LL. Resveratrol attenuates subacute systemic inflammation-induced spatial memory impairment via inhibition of astrocyte activation and enhancement of synaptophysin expression in the hippocampus. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2017 Jan 1;47(1):17-24.
- Cheong H, Ryu S & Kim K. Anti-allergic action of resveratrol and related hydroxystilbens. *Planta Medica* 65 1999; 266-268.
- Chun KS, Surh YJ. Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2004;68(6): 1089-100.
- Creasy LL, Creasy MT. Grape chemistry and the significance of resveratrol: An overview. *Pharm Biol* 1998;36(Suppl 1):8-13.
- Coggeshall RE. A consideration of neural coating methods. *Trends Neurosci* 1992; 15, 9-13.
- Çelik H. Üzüm Kansere Savaş Açtı, *Ziraat Mühendisliği Dergisi* 2001; 331, 32-35.
- Çelik H. Kanser ve Kalp Krizine Karşı Doğal Koruyucu: Karadeniz Bölgesi'ndeki Kokulu Kara Üzüm. *Doğa, Çevre ve Kültür Dergisi, Ekoloji Magazin* 2004; 3:54-61.
- Çelik H. Sağlık Meyvesi ve Kanser Savaşçısı, Kokulu Kara Üzüm. *Nuhoğlu Vakfı Dergisi, Nisan-2007; 97-100.*
- Çelik H. Üzümün Besin Değeri, *Türkiye Tohumcular Birliği Dergisi* 2014; sf. 18- 21.
- Çelik H, Odabaş F, Köse B. Kokulu Kara Üzümün Önemi ve Üzüm Suyuna İşlenmesi. *SS Hopa Bölgesi Çay Koop. Birliği Yay* 2005; 20s.
- C. de Santi A, Pietrabissa F, Mosca GM. Pacifici Glucuronidation of resveratrol, a natural product present in grape and wine, in the human liver *Xenobiotica*, 30 (2000), pp. 1047-1054.
- Demir M, Gen R, Hilmi A. Mide karsinoid tümörleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2011; 50(2): 73-79.

- Deng XH, Ai WM, Lei DL, Luo XG, Yan XX, Li Z. Lipopolysaccharide induces paired immunoglobulin-like receptor B (PirB) expression, synaptic alteration, and learning-memory deficit in rats. *Neuroscience* 2012; 209: 161–170.
- Dewar AJK. Neurotoxicity. In: Balls M, Riddell RJ, Worden AN *Animals and alternatives in toxicity testing*. pp 229- 298, Academic Press 1983; London.
- Douglas R, Peterson J, Douglas D. The ontogeny of a hippocampus-dependent response in two rodent species. *Behav Biol.* 1973;8(1):27-37.
- Duman A. Meme tümörlerinde tümör hacminin stereolojik hesaplanmasının prognostik parametreler ile karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2010.
- Eichenbaum H, Cohen, NJ. *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Ergin K, Yaylalı A. Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme, S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2013; 20(3) /115-120.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108 (2011), pp. 3017-3022.
- Estrov Z, Shishodia S, Faderl S, Harris D, Van Q, Kantarjian HM, et al. Resveratrol blocks interleukin-1beta-induced activation of the nuclear transcription factor NF-kappaB, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Blood* 2003;102(3):987-95.
- Evans HM, Howe PR, Wong RH. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial *Nutrients*, 9 (2017).
- Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M and Ravagnan G. Effects of Resveratrol on Human Immune Cell Function. *Life Science* 70 2001; 81-96.
- Feng Y, Cui Y, Gao JL, Li R, Jiang XH, Tian YX, Wang KJ, Li MH, Zhang HA, Cui JZ. Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in rats: involvement of synaptic proteins and neuronal autophagy. *Molecular medicine reports*. 2016 Jun 1;13(6):5248-54.
- Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, Mas-Bargues C, Abdelaziz KM, Gomez Cabrera MC, Vina J, Borrás C. Properties of Resveratrol: in Vitro and in Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, DOI: 10.1155/2015/837042.
- Goldberg DM, Ng E, Yan J, Karumanchiri A, Soleas GJ, Diamandis EP. Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *Jof Wine Research* 1996;7(1):13-24.
- Gundersen HJG. Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary particles: the edge effect. *J Microsc* 1977; 111, 219-223.
- Gundersen HJG. Stereology of arbitrary particles. *J Microsc* 1986; 143 (1), 3-45.

Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, West MJ. Some new simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis 1988a. *APMIS*, 96: 379-394.

Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, West MJ. The new stereological tools: disector, fractionator and point-sampled intercepts and their use in pathological research 1988b. *APMIS*, 96, 857-881.

Gümüş R, İmik H. Saponinlerin hayvan beslemede yem katkı maddesi olarak kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi* 2012; 7(3).

Huhn S, Beyer F, Zhang R, Lampe L, Grothe J, Kratzsch J, Willenberg A, Breitfeld J, Kovacs P, Stumvoll M, Trampel R. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults—A randomized controlled trial. *Neuroimage*. 2018 Jul 1; 174:177-90.

Howard CV, Reed MG. Unbiased stereology. Three-dimensional measurement in microscopy. Oxford 1998; Bios, 39-54.

İzci Y, Erbaş CY. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2015; 25(3):287-295

Jang, M, and Pezzuto, J.M. Assessment of cyclooxygenase inhibitors using in vitro assay systems. *Meth. Cell Sci* 1997; 19, 25-31.

Kaplan S. Klinik ve Deneysel Çalışmalarda Stereolojik Yöntemler Kursu. *Stereoloji Derneği*. www.stereoloji.org. 27-29 Haziran 2016; Afyonkarahisar.

Kaptan Z, Üzüm G. Erişkin hipokampal nörogenezin öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki rolü. *Turk J Neurol*. 2016; 22:149-155.

Karabulut Bay A. Resveratrol ve Etkileri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(Suppl).

Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation *Am. J. Clin. Nutr.*, 91 (2010), pp. 1590-1597.

Keskin N, Noyan T, Kunter B. Resveratrol ile Üzümden Gelen Sağlık, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(5).

Kitamura T, Inokuchi K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. *Mol Brain* 2014; 7:13.

Kobe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, Hahn A, Bohlken J, Grittner U, Floel A. Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment *Front. Neurosci.*, 11 (2017), p. 105.

Kuhnle G, Spencer JP, Chowrimootoo G, Schroeter H, Debnam ES, Srail SK, et al. Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272(1):212-7.

Leblebici C. Derinin nöroendokrin karsinomunda yeni nükleer immünohistokimyasal işaretleyici. [Kongre]. 28. Ulusal Patoloji Kongresi. 2018; Ankara.



- Leeson M and Willis J. What's The Buzz About Brain-Based Learning for All Students, <http://www.naz.edu:900/~include/pdfs/poster/Brain%20based.pdf>, İnternetten alınış tarihi: 21.03.2019.
- Mayhew TM. A Review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J Neurocytol* 1992; 21, 313-328.
- Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Res Bull* 2012; 89: 144–149.
- Meng H, Walker N, Su Y and Qiao X: Stargazin mutation impairs cerebellar synaptogenesis, synaptic maturation and synaptic protein distribution. *Brain Res.* 1124:197–207. 2006.
- McFadden KS. An Investigation of Attitudes, Anxiety and Achievement of College Algebra Students Using Brain-Compatible Teaching Techniques, Degree of Doctor Education, Tennessee State University 2001; Tennessee, USA.
- Morse DC, Plug A, Wesseling W, van den Berg KJ, Brouwer A. Persistent alterations in regional brain glial fibrillary acidic protein and sinaptofizin levels following pre- and postnatal polychlorinated biphenyl exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 139: 252–261.
- Mouton PR. Principles and practices of unbiased stereology. John Hopkins University Press 2002; 5-6.
- Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 104 (2007), pp. 5638-5643.
- Odacı E, Yıldırım Ş, Bahadır A, Canan S, Şahin B, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S. Yeni stereolojik yöntemlerin olası hata kaynakları ve çözüm yolları. *Klinik Tıp Bilimleri* 2004; 24, 78-87.
- O'Keefe J, Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford: Clarendon Pres; 1978.
- Okudur KS. Ratlarda Hipokampus ve Subventriküler Zonda Hücresel Senesens Üzerine Kurkuminin Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Uzmanlık Tezi 2013; İzmir.
- O'Mara S. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *JAnat.* 2005;207(3):271-82.
- Öz E. Farelerde Alzheimer Tip Sporadik Demans Modelinde Asit Duyarlı İyon Kanal Ekspresyonlarının Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Elâzığ: Fırat Üniversitesi; 2014.
- Paşaoğlu A, Yılmaz MB, Kaymaz M, Kurt G. Patolojik karmaşa; Santral nörositom ve oligodendrogliom: Olgu sunumu. *Causapedia Hakemli Olgu Dergisi.* 2013; 2:399, 1-7.
- Prigge DJ. Promote Brain-Based Teaching and Learning, *Intervention in School and Clinic* 2002; Vol.37, No.4, 237-241.
- Polin RA. Development of Olfaction and Taste in the Human Fetus and Neonate. Abman SH, Fox WW, Benitz WE, Rowitch D, editörs. *Fetal and Neonatal Physiology*, Fifth Edition. Elsevier; 2017.

- Sahin B, Emirzeoglu M, Uzun A, Incesu L, Bek Y, Bilgic S, Kaplan S. Unbiased estimation of liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol* 2003; 47, 164-170.
- Sahin KF, Akdemir C, Orhan M, Tuzcu Hayirli A, Sahin N. Effects of Dietary Resveratrol Supplementation on Egg Production and Antioxidant Status. *Poult. Sci.* 2010; 89, 1190-1198.
- Schacter DL, Gilbert DT, Wegner DM. Semantic and episodic memory. *Psychology*. 2nd ed. New York: Worth, Incorporated, 2011; 240-241.
- Schmidt B, Marrone DF, Markus EJ. Disambiguating the similar: the dentate gyrus and pattern separation. *Behav Brain Res* 2012; 226:56-65.
- Selkoe DJ. Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of the alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1993; 16: 403- 9.
- Seress L. Interspecies comparison of the hippocampal formation shows increased emphasis on the regio superior in the Ammon's horn of the human brain. *J Hirnforsch.* 1988; 29(3):335-40.
- Sheu SJ, Liu NC, Ou CC, Bee YS, Chen SC, Lin HC, Chan JY. Resveratrol Stimulates Mitochondrial Bioenergetics to Protect Retinal Pigment Epithelial Cells From Oxidative Damage Mitochondrial Bioenergetics in Cytoprotection. *Investigative ophthalmology & Visual Science* 2013; 54(9), 6426-6438.
- Singleton RH, Yan HQ, Fellows-Mayle W and Dixon CE. Resveratrol attenuates behavioral impairments and reduces cortical and hippocampal loss in a rat controlled cortical impact model of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2010; 27(6), 1091-1099.
- Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc* 1984; 134 (2), 127-136.
- Strickland K. Brain Compatible Learning in a High School Classroom, Master of Arts in Leadership and Training, Royal Roads University, British Columbia 2013; Canada.
- Südhof TC. The synaptic vesicle cycle: A cascade of protein-protein interactions. *Nature*. 375:645–653. 1995.
- Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi* 2001, 21:427-431.
- Squire LR, Zola SM. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus* 1998; 8:205-211.
- Şehirli Ö, Tozan A, Omurtag GZ, Cetinel S, Contuk G, Gedik N, Şener G. Kanatlı Beslemede Doğal Bir Yem Katkı Kaynağı: Resveratrol 244 Protective Effect of Resveratrol Against Naphthalene-Induced Oxidative Stress in Mice. *Ecotoxicology and Environmental safety* 2008; 71(1), 301-308.
- Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, van der Krieken S, Ryu D, Kersten S. Calorie Restriction-Like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile In Obese Humans. *Cell Metabolism* 2011; 14, 612–622.
- Uluorta N, Atabek E. Beyin Eğitimi ve Fen Bilgisi Laboratuar Öğretimindeki Yeri, Sakarya

Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 2003; Sayı: 6, sf. 295- 304.

Ünal B, Aslan H, Canan S, Şahin B, Kaplan S. Biyolojik ortamlardaki objelerin sayımı yapılırken kullanılan eski (tarafalı) sayım metodlarının önemli hata kaynakları ve çözüm önerileri. T Klin Tıp Bilimleri 2002; 22, 1-6.

Xu L, Yang Y, Gao L, Zhao J, Cai Y, Huang J, Jing S, Bao X, Wang Y, Gao J, Xu H, Fan X. Protective Effects of Resveratrol on The İnhibition of Hippocampal Neurogenesis Induced by Ethanol During Early Postnatal Life, *Biochimica et Biophysica Acta* 1852 (2015) 1298–1310.

Wan D, Zhou Y, Wang K, Hou Y, Hou R, Ye X. Resveratrol Provides Neuroprotection by İnhibiting Phosphodiesterases and Rregulating the CAMP/AMPK/SIRT1 Pathway After Stroke in Rats. *Brain Research Bulletin* 121, 2016; 255–262.

Weiss RP. *The Wave of the Brain, Training & Development* 2000; 21-24.

Wightman EL, Haskell-Ramsay CF, Reay JL, Williamson G, Dew T, Zhang W, Kennedy DO. The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans *Br. J. Nutr.*, 114 (2015), pp. 1427-1437.

Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *Journal of Neuroscience*. 2014 Jun 4;34(23):7862-70.

Witter MaAD. The Rat Nervous System. In: G P, editor. *Hippocampal Formation*. Third ed. China: Elsevier; 2004; p. 635-704.

Vorhees CV. Reliability, sensitivity and validity of behavioral indices of neurotoxicity 1987; *Neurotox Teratal* 9: 445-464.

Vuong TV, Franco C, Zhang W. Treatment Strategies for High Resveratrol Induction in *Vitis Vinifera* L. Cell Suspension Culture, *Biotechnology Reports* 2014; 1, 15-21.

Yang I, Kim E, Kang J, Han H, Sul S, Park SB, Kim SK. Photochemical Generation of a New, Highly Fluorescent Compound from Non-Fluorescent Resveratrol. *Chem. Commun.* 2012; 48, 3839- 3841.

Yılmaz MB. Santral nörositoma. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2012; 22(1): 16-20.

Yonguç NG. Sıçanlarda Streptozotosin ile oluşturulan Deneysel Diyabetin Uzaysal öğrenme ve Hipokampus ve Nöron Sayısına Etkisi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Uzmanlık Tezi 2009.

Zamin LL, Dillenburg-Pilla P, Argenta-Comiran R, Horn AP, Simao F, Nassif M, et al. Protective effect of resveratrol against oxygen-glucose deprivation in organotypic hippocampal slice cultures: involvement of PI3-K pathway *Neurobiol. Dis.*, 24 (2006), pp. 170-182.

Zhu W, Chen S, Li Z, Zhao X, Li W, Sun Y, Zhang Z, Ling W, Feng X. Effects and Mechanisms of Resveratrol on The Amelioration of Oxidative Stress and Hepatic Steatosis in KKAY Mice. *Nutrition & Metabolism* 2014; 11, 35.

Ziylan YZ. Kontrol Sistemleri Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi (Editör: Refik Yiğit), İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevleri 2001; İstanbul.

## ÖZGEÇMİŞ

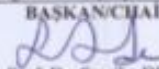

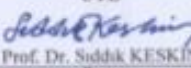
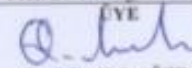
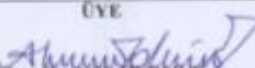

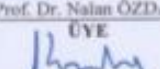
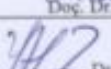

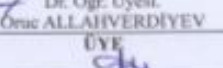

1987 yılında Bursa'da dünyaya geldi. İlk, orta ve lise eğitimini Van'da tamamladı. 2016 yılında Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Histoloji ve Embriyoloji A.D.'da yüksek lisans eğitimine başladı. 2018 yılında ise Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi Sosyoloji (Lisans) bölümüne başlamış olup eğitimine halen devam etmektedir. Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (GATA) Eraser&Karmentis Medikal A.Ş. bünyesinde onkoloji servisinde biyolog olarak çalışmaktadır. Onkoloji laboratuvarında kemoterapi ilaçlarının hazırlanması ve uygulanmasından sorumludur.

## EKLER

### EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi

T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ		
Araştırmanın Adı	Resveratrolün sıçan hipokampus sinaptik plastisitesi üzerindeki etkilerinin immunohistokimyasal ve stereolojik yöntemlerle değerlendirilmesi	
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ	
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. Mustafa AYDINOĞLU	
Kurumu	Tıp Fakültesi	
	12 Ay	
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 28 Adet	
Destekleyecek Kuruluş (lar)	-	
Başvuru Tarihi	28.12.2018	

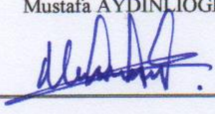
  

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/01	Tarih:31/01/2019
		Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans projesi gerekeç, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşğıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurumumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurumumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Suphi DENİZ
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Alim DÜRMÜŞ	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi. Öncü ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE</b> Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR
<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şenol ÖNALAN	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK
<b>ÜYE</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	<b>ÜYE</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

\*Bu form VAN YÜHADYЕК tarafından doldurulacaktır.

## EK 2. Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

<b>Tarih:</b> 01/10/2019
<b>Tez Başlığı / Konusu:</b> <b>Resveratrolün Sıçan Hipokampus Sinaptik Plastisitesi Üzerindeki Etkilerinin İmmunohistokimyasal ve Stereolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi</b>
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 43 sayfalık kısmına ilişkin, 01/10/2019 tarihinde şahsım/tez danışmamın tarafından TURNİTİN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %14 (on dört) dür.</p>
<b>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
Mustafa AYDINLIOĞLU 

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	Mustafa AYDINLIOĞLU
<b>Anabilim Dalı</b>	: Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji
<b>Öğrenci No</b>	169302015
<b>Programı</b>	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR