T.C.

ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

CORTEXIN'İN ALZHEIMER MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN BEYİN KORTEKSİNE ETKİLERİNİN MORFOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

BÜŞRA ZENCİRCİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ZÜMRÜT DOĞAN

ADIYAMAN, 2024

T.C.

ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

CORTEXIN'İN ALZHEIMER MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN BEYİN KORTEKSİNE ETKİLERİNİN MORFOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

BÜŞRA ZENCİRCİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ZÜMRÜT DOĞAN

ADIYAMAN, 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen TIPFDP/2022-0001 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

CORTEXIN'İN ALZHEIMER MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN BEYİN KORTEKSİNE ETKİLERİNİN MORFOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra ZENCİRCİ
Anatomi (Tıp) Anabilim Dalı
Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ağustos/2024
Danışman: Doç. Dr. Zümrüt DOĞAN

Alzheimer Hastalığı (AH), ilerleyici bilişsel gerileme ile karakterize olan bir hastalık olup erken dönemde hafıza zayıflığı, dikkat eksikliği ve denge kaybına neden olmaktadır. Skopolamin (SCP) kaynaklı amnezi, AH gibi demansla ilgili bozuklukları incelemek için yaygın olarak kullanılan bir deneysel modeldir. Bu çalışmada nöroprotektif etkileri olduğu bilinen Cortexin®'in (Koptekcnh; Geropharm pharmaceutical company, Saint Petersburg, Russia) AH'lı sıçan beyin dokusu üzerine morfometrik ve histopatolojik etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

28 adet Sprague Dawley cinsi sıçanlar 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 2 ml/kg salin intraperitonenal (i.p.) her gün (30 gün) yol ile verildi. AH grubuna; her gün 2 mg/kg SCP [Skopolamin hidrobromür, Sigma-Aldrich Chemical Co.'dan (St Louis, MO, USA)] 2ml salin içerisinde, tedavi grubuna 2 mg/kg SCP ardından 2 mg/kg Cortexin 2ml salin içerisinde; Cortexin grubuna ise 2 mg/kg Cortexin 2ml salin içerisinde çözdürülerek i.p.yol ile verildi. Ratlarda cortex cerebri sahalarının ve cerebellum'un volümleri stereolojik olarak ölçüldü. Serumda MDA, TAS, TOS, Serotonin, Dopamin; dokuda Kaspaz-3, Serotonin, Dopamin, pTAU, Kortaktin Bağlayıcı Protein 2(CTTNBP2) değerlerine bakıldı.

AH grubunda Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, cerebellum, hippocampus, amygdala, olmak üzere birçok anatomik sahanın volümleri azalırken, AH+C grubunda AH grubuna göre anlamlı artış görülmüştür. Analiz sonuçlarına göre AH grubunda serumda MDA, TOS seviyeleri artarken; TAS, Serotonin ve Dopamin düzeyleri azalmıştır. Dokuda pTAU, Kaspaz-3 immünreaktivitesi artarken, Serotonin, Dopamin ve CTTNBP2 immün reaktivitesi azalmıştır. Bu veriler; Cortexin'in AH'nda beyin ve cerebellum dokusunda antioksidan ve nöroprotektif etkisi olduğunu göstermektedir. AH ve Cortexin'le ilgili yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla, bulgularımızın kliniğe ve literatüre katkı sağlayacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı; Cortexin; Skopolamin; Stereoloji; Beyin; Cerebellum; Korteks; QUINT

ABSTRACT

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE EFFECTS OF CORTEXIN ON THE BRAIN CORTEX OF ALZHEIMER'S MODEL RATS

Büşra ZENCİRCİ
Department of Anatomy
Adıyaman University, Graduate Education Institute, August/2024
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Zümrüt DOĞAN

Alzheimer's Disease (AD) is a disease characterized by progressive cognitive decline, causing memory impairment, attention deficit and loss of balance in the early stages. Scopolamine (SCP)-induced amnesia is a widely used experimental model to study dementia-related disorders such as AD. This study aimed to examine the morphometric and histopathological effects of Cortexin® (Koptekcnh; Geropharm pharmaceutical company, Saint Petersburg, Russia), which is known to have neuroprotective effects, on AD rat brain tissue.

In this study, 28 Sprague Dawley rats were divided into 4 equal groups. The control group received 2 ml/kg saline intraperitoneally (i.p.) every day. In the AD group, 2 mg/kg SCP [Skopolamin hidrobromür, Sigma-Aldrich Chemical Co.'dan (St Louis, MO, USA)] was dissolved in 2 ml saline and given i.p , the treatment group received 2 mg/kg SCP, and 2 mg/kg Cortexin® (Koptekcnh; Geropharm pharmaceutical company, Saint Petersburg, Russia) dissolved in 2 ml saline i.p.; Cortexin group received 2 mg/kg Cortexin dissolved in 2ml saline i.p every day. The volumes of cortex cerebri areas and cerebellum in rats were measured stereologically. MDA, TAS, TOS, Serotonin, Dopamine in serum; Caspase-3, Serotonin, Dopamine, pTAU, Cortactin Binding Protein 2 (CTTNBP2) values were examined in the tissue.

While the volumes of many anatomical areas, including the cerebellum, hippocampus, and amygdala, decreased in the AH group compared to the control group, a significant increase was observed in the AH+C group compared to the AH group. According to the analysis results, while serum MDA and TOS levels increased in the AH group; TAS, Serotonin and Dopamine levels decreased. While pTAU, Caspase-3 immunoreactivity increased in the tissue, Serotonin, Dopamine and CTTNBP2 immune reactivity decreased. These data; It shows that Cortexin has an antioxidant and neuroprotective effect on the brain and cerebellum tissue in AD. We believe that our findings will contribute to the clinic and the literature with more comprehensive studies on AD and Cortexin.

Keywords: Alzheimer Disease; Cortexin; Scopolamin; Stereology; Brain; Cerebellum; Cortex; QUINT

TEŞEKKÜR

Yıllar evvel heyecanla başladığım Anatomi yolculuğunun ana basamaklarından olan doktora eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Biz anatomistler her ne kadar iskelet sisteminin bizi dik tuttuğunu öğretsek de; Albert Einstein'ın da dediği gibi "İnsanı ayakta tutan şey iskelet ve kas sistemi değil, prensipleri ve inançlarıdır." Bu yolculuğumun en başından şu âna kadar hem mesleki hem de kişisel eğitimime katkı sağlayarak bugün sahip olduğum kişiliğe ve dik duruşa etkisi olan herkese teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca sunmuş olduğu bilimsel katkılarından, bilgi-birikim ve tecrübesini incelikle paylaşan, zor anlarda insani desteğini hep hissettiğim, her durumda ve şartta göstermiş olduğu nezaketini örnek aldığım, tecrübelerinden yararlanırken bana gösterdiği hoşgörü ve sabrından dolayı kıymetli danışmanım Saygıdeğer Doç. Dr. Zümrüt DOĞAN'a,

Eğitimim süresince, hem öğrenim hem de hayat tecrübesi olarak hayatıma ve eğitimime katkı sunan, ihtiyaç anında mutlaka yetişmeye çalışan ve destek olan Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Saygıdeğer Prof. Dr. Ali AYDIN'a,

Doktora eğitimim sırasında derslerime katkı sağlayan kıymetli Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tezimin deneysel aşamasında sunduğu bilimsel katkıları ve emeğiyle destek olan Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TÜRK'e,

Hayatımın her anında evlatları olduğum için gururlandığım, çok kıymetli annem Nesrin ZENCİRCİ ve çok kıymetli babam Mehmet Doğan ZENCİRCİ'ye, her zaman dört yanımda desteklerini hissettiğim kardeşlerim ve dostlarıma,

En zor zamanlarda bile kimseye ihtiyaç duymadan çabalamaktan vazgeçmediğim için kendime,

TEŞEKKÜR EDERİM.

28/08/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan "bilimsel intihal tespit programı"yla tarandığını ve hiçbir şekilde "intihal içermediğini" beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

(İmza)

Büşra ZENCİRCİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
TEŞEKKÜR v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ vi
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLAR DİZİNİ xi
ŞEKİLLER DİZİNİ xiv
GÖRSELLER DİZİNİ xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ xxxviii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi 5
2.1.1. Rhombencephalon 7
2.1.2. Mesencephalon 7
2.1.3. Prosencephalon 8
2.2. Sinir Sistemi Anatomisi 8
2.2.1. Periferik sinir sistemi anatomisi 9
2.2.2. Merkezi sinir sistemi anatomisi 9
2.2.2.1. Medulla oblongata 11
2.2.2.2. Pons 11
2.2.2.3. Mesencephalon 12
2.2.2.4. Cerebellum 12
2.2.2.5. Diencephalon 13
2.2.2.6. Telencephalon 14
2.3. Demans ve Alzheimer Hastalığı 16
2.3.1. Demans 16
2.3.2. Alzheimer hastalığı 17
2.3.2.1. Alzheimer hastalığı epidemiyolojisi 17

2.3.2.2. Alzheimer hastalığının tarihçesi ve etiyolojisi 18
2.3.2.3. Alzheimer hastalığı risk faktörleri ve patolojisi 19
2.3.2.4. Alzheimer hastalığı oluşumu ile ilgili hipotezler 21
2.3.2.5. Alzheimer hastalığı klinik özellikleri 23
2.3.2.6. Alzheimer hastalığı tanı yöntemleri 24
2.3.2.7. Alzheimer hastalığı ve tedavi stratejileri 24
2.3.2.8. Alzheimer hastalığında beyinde görülen morfometrik değişimler 28
2.4. Serotonin 28
2.5. Dopamin 30
2.6. Tau Proteini 31
2.7. Kortaktin Bağlayıcı Protein 2 (CTTNBP2) 33
2.8. Kaspaz-3 34
2.9. Cortexin 34
2.10. Stereoloji 35
2.10.1. Cavalieri prensibi ile hacim hesaplanması 36
2.11. QUINT İş Akışı 36
2.11.1. QUINT iş akışı organizasyon şeması ve işlem basamakları 38
3. GEREÇ ve YÖNTEM 43
3.1. Deney için Etik Kurul Kararı Alınması 43
3.2. Deney Hayvanları Bakım ve Beslenmesi 43
3.3. Deney için Oluşturulan Gruplar 44
3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Doku-Kan Örneklerinin Alınması 45
3.5. Beyin Sahalarının Volumetrik Analizi 47
3.6. Histolojik Analizler 70
3.6.1. Krezil viole boyama işlemi 70
3.7. Davranış Testi Analizi 71
3.7.1. Morris su tankı davranış testi 71
3.7.2. Probe testi analizi 73
3.8. Biyokimyasal Analizler 74
3.8.1. Malondialdehid (MDA) analizi 74
3.8.2. Total antioksidan seviyesi (TAS) analizi 75
3.8.3. Total oksidan seviyesi (TOS) analizi 75
3.8.4. Serum serotonin ve dopamin analizi 75

3.9. İmmünohistokimyasal Analizler 75
3.10. İstatistiksel Analiz 77
4. BULGULAR 78
4.1. Morfometrik Analiz Bulguları 78
4.1.1. Sıçanların vücut ağırlıkları 78
4.1.2. Sıçanların beyin ağırlıkları 79
4.1.3. Beyin sahalarının volumetrik analiz bulguları 79
4.1.3.1. Cerebellum hacmi 80
4.1.3.2. Primer motor korteks hacmi 81
4.1.3.3. Primer somatosensoryel korteks hacmi 81
4.1.3.4. Frontal assosiasyon korteks hacmi 82
4.1.3.5. Parietal assosiasyon korteks hacmi 82
4.1.3.6. Temporal assosiasyon korteks hacmi 83
4.1.3.7. Orbitofrontal korteks hacmi 83
4.1.3.8. Cortex piriformis hacmi 84
4.1.3.9. Cortex insularis hacmi 84
4.1.3.10. Cortex cingularis hacmi 85
4.1.3.11. Cortex retrosplenialis hacmi 85
4.1.3.12. Septal bölge hacmi 86
4.1.3.13. Cortex perirhinalis hacmi 86
4.1.3.14. Cortex entorhinalis hacmi 87
4.1.3.15. Prelimbik saha hacmi 87
4.1.3.16. Pars basalis telencephali hacmi 88
4.1.3.17. Primer görme merkezi hacmi 88
4.1.3.18. Primer işitme merkezi hacmi 89
4.1.3.19. Bulbus olfactorius ile ilişkili hacimler 89
4.1.3.20. Amygdala hacmi 90
4.1.3.21. Formatio hippocampi hacmi 90
4.1.3.22. Hippokampal beyaz cevher liflerinin hacimleri 91
4.1.3.23. Corpus callosum hacmi 92
4.1.3.24. Hypothalamus hacmi 93
4.2. Histolojik Analiz Bulguları 93
4.2.1. Cortex cerebri histolojik analiz bulguları 93

4.2.2. Hippocampus histolojik analiz bulguları 110
4.2.3. Cerebellum histolojik analiz bulguları 125
4.3. Davranış Testi Bulguları 142
4.3.1. Morris su tankı bulguları 142
4.3.2. Probe testi bulguları 142
4.4. Biyokimyasal Analiz Bulguları 143
4.4.1. MDA düzeyleri 143
4.4.2. Serumda TAS ve TOS düzeyleri 143
4.4.3. Serumda dopamin ve serotonin düzeyleri 144
4.5. İmmünohistokimyasal Analiz Bulguları 145
4.5.1. Dopamin analizi bulguları 145
4.5.2. Dokuda kaspaz-3 düzeyleri 157
4.5.3. Dokuda serotonin düzeyleri 169
4.5.4. Dokuda ptau düzeyleri 181
4.5.5. Doku Aβ Plak Düzeyleri 193
4.5.6. Dokuda CTTNBP2 düzeyleri 205
5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER 218
5.1. Sonuç 218
5.2. Tartışma 219
5.3. Öneriler 224
KAYNAKÇA 225
EKLER
ÖZGEÇMİŞ

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Total vücut ağırlıklarının gr cinsinden tablosu..... 78

Tablo 4.2. Sıçanların gruplara göre cerebrum, cerebellum, beyin sapı ve total beyin ağırlıklarının ortalama dağılımının gr cinsinden tablosu.....79

Tablo 4.3. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cerebellum hacmi bulgularının istatistiksel analizi 80

Tablo 4.4. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama primer motor korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 81

Tablo 4.5. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama primer somatosensoryel korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi 81

Tablo 4.6. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama frontal assosiasyon korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 82

Tablo 4.7. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama parietal assosiasyon korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 82

Tablo 4.8. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama temporal assosiasyon korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 83

Tablo 4.9. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama orbitofrontal korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 83

Tablo 4.10. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex piriformis hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 84

Tablo 4.11. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex insularis hacmi bulgularının istatistiksel analizi 84

Tablo 4.12. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex cingularis hacmi bulgularının istatistiksel analizi..... 85

Tablo 4.13. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex retrosplenialis hacmi bulgularının istatistiksel analizi 85

Tablo 4.14. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama septal bölge hacmi bulgularının istatistiksel analizi 86

Tablo 4.15. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex perirhinalis hacmi bulgularının istatistiksel analizi 86

Tablo 4.16. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex entorhinalis hacmi bulgularının istatistiksel analizi 87

Tablo 4.17. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama prelimbik saha hacmi bulgularının istatistiksel analizi 87

Tablo 4.18. Cavaileri metodu uygulanarak ortalama pars basalis telencephali hacmi bulgularının istatistiksel analizi 88

Tablo 4.19. Cavalieri metodu uygulanarak primer görme merkezi hacim bulgularının istatistiksel analizi 88

Tablo 4.20. Cavalieri metodu uygulanarak primer işitme merkezi hacim bulgularının istatistiksel analizi 89

Tablo 4.21. Cavalieri metodu uygulanarak bulbus olfactorius hacim bulgularının istatistiksel analizi 89

Tablo 4.22. Cavalieri metodu uygulanarak bulbus olfactorius'un glomerüler katmanı hacim bulgularının istatistiksel analizi 89

Tablo 4.23. Cavalieri metodu uygulanarak amygdala hacim bulgularının istatistiksel analizi 90

Tablo 4.24. Cavalieri metodu uygulanarak ortalama formatio hippocampi hacim bulgularının istatistiksel analizi 90

Tablo 4.25. Cavalieri metodu uygulanarak alveus hacim bulgularının istatistiksel analizi 91

Tablo 4.26. Cavalieri metodu uygulanarak fornix hacim bulgularının istatistiksel analizi 91

Tablo 4.27. Cavalieri metodu uygulanarak fimbria hippocampi hacim bulgularının istatistiksel analizi 91

Tablo 4.28. Cavalieri metodu uygulanarak ventral hippokampal kommisur hacim bulgularının istatistiksel analizi 92

Tablo 4.29. Cavalieri metodu uygulanarak corpus callosum hacim bulgularının istatistiksel analizi 92

Tablo 4.30. Cavalieri metodu uygulanarak hypothalamus hacim bulgularının istatistiksel analizi 93

Tablo 4.31. Çalışmaya alınan grupların Morris su tankı performansları 142

Tablo 4.32. Probe testine göre ilgili kadranda sıçanın geçirdiği zaman oranı 142

Tablo 4.33. MDA analizi sonuçları 143

Tablo 4.34. Serum TAS analizi sonuçları (Trolox equiv./lt) 143

Tablo 4.35. Serum TOS analizi sonuçları (H_2O_2 equiv./lt) 144

Tablo 4.36. Serum dopamin düzeyi (ng/ml) 144

Tablo 4.37. Serum serotonin düzeyi (ng/ml) 144

Tablo 4.38. Cortex cerebrideki Dopamin immünreaktivitesi histoskor dağılımı 145

Tablo 4.39. Cortex cerebrideki Kaspaz-3 immünreaktivitesi histoskor dağılımı 158

Tablo 4.40. Cortex cerebrideki Serotonin immünreaktivitesi histoskor dağılımı 170

Tablo 4.41. Cortex cerebrideki Ptau immünreaktivite histoskor dağılımı 182

Tablo 4.42. Cortex cerebrideki Aβ plak histoskor dağılımı 194

Tablo 4.43. Cortex cerebride CTTNBP2 immünreaktivitesi (Histoskor) 206

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İmplantasyon ve gastrulasyon [45] 5

Şekil 2.2. Nörulasyon evreleri [45] 6

Şekil 2.3. Embriyonik beyin vezikülleri [45] 7

Şekil 2.4. Sinir Sistemi kısımları [49] 9

Şekil 2.5. Merkezi sinir sistemini oluşturan encephalon ve spinal cord [52] 10

Şekil 2.6. Cerebrum, truncus encephali ve cerebellum oluşumları [52] 11

Şekil 2.7. Cerebellum anatomisi [53] 13

Şekil 2.8. Diencephalon'a ait yapılar [53] 14

Şekil 2.9. Telencephalon'da bulunan loblar [53] 15

Şekil 2.10. Limbik sistemle ilişkili anatomik oluşumlar [45] 16

Şekil 2.11. Dünya sağlık örgütüne göre 2015-2050 yılları arasındaki yaşlanma artışı [1] 18

Şekil 2.12. Alois Alzheimer'ın nörofibriler yumakları gösteren kendi el çizimi [71] .. 19

Şekil 2.13. AH'de görülen Aβ plaklar (Siyah ok) ve nörofibriler yumaklar (Kırmızı ok) [81] 20

Şekil 2.14. Serotonin (5-hidrotriptamin, 5-HT) kimyasal yapısı [177]. 29

Şekil 2.15. Dopamin'in kimyasal yapısı [177]. 30

Şekil 2.16. Tau proteininin 3B yapısı[190]. 31

Şekil 2.17. Tau görevleri [192] 32

Şekil 2.18. Mikrotübül ve tau fosforilizasyonu [192] 33

Şekil 2.19. QUINT iş akışının çalışma organizasyonu [235]..... 38

GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 2.1. APP bölünmesinden kaynaklı Aβ plak oluşum mekanizması [92] 21

Görsel 2.2. Tüm gruplara ait sıçan beyin dokusundan koronal düzlemde, 5 µm kalınlığında alınan histolojik seri kesit görüntülerinin QUINT iş akışına uygun formatta hazırlanması (krezil viole boyama, 1x büyütme) 39

Görsel 2.3. QUICKNII uygulmasıyla referans atlasa göre histolojik kesit kaydı (Elde etmiş olduğumuz histolojik kesitlerimizden görüntünün programa uygulanmış halidir.).. 40

Görsel 2.4. VisuAlign ile QUICKNII uygulamasında kaydedilen kesitlerimizin manuel yerleştirilme süreci (Elde etmiş olduğumuz histolojik kesitlerimizden görüntünün programa uygulanmış halidir.) 40

Görsel 2.5. QCAlign ile doğru anatomik bölgeyi belirleme imkanı sunan yazılım formatı ile kesitsel analiz yapılması (Elde etmiş olduğumuz histolojik kesitlerimizden görüntünün programa uygulanmış halidir.) 41

Görsel 2.6. Online Meshview 3B rat beyin atlası 41

Görsel 3.1. Deneyde kullanılan sıçanların deney sürecinde bakımı 43

Görsel 3.2. Skopolamin hidrobromür koyu renkli bir şişede salin içerisinde çözdürülerek sıçanlara enjekte edildi. 44

Görsel 3.3. Anestezi altındaki sıçanlardan intrakardiyak kan alımı 45

Görsel 3.4. Deney sonunda sıçanların beyin ve beyincik dokularının ağırlık ölçümü .. 46

Görsel 3.5. Deney sonunda alınan dokuların formaldehitte saklanması..... 46

Görsel 3.6. Formaldehitten çıkarılan dokuların histolojik takibi ve parafin bloklara gömülmesi 47

Görsel 3.7. Deney sonunda çıkarılan sıçan beyinlerinden alınan seri kesitlerin ışık mikroskobu görüntüsü (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örneklerinin hazırlanması, 1x büyütme,krezil viole boyama)..... 48

Görsel 3.8. QUICKNII programında Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlası ile kesitlerin organizasyonu işleminin yapım aşamaları 49

Görsel 3.9. Görsel 3.8.'de yapılan kayıtların VisuAlign programı kullanılarak Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlası şablonları ile kesitler arasındaki düzlemsel organizasyonun sağlanması 50

Görsel 3.10. Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablon örnekleri (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)..... 51

Görsel 3.11. Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama) 52

Görsel 3.12. Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama) 53

Görsel 3.13. Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama) 54

Görsel 3.14. Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama) 55

Görsel 3.15. Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama) 56

Görsel 3.16. Bulbus olfactorius ve glomerüler katmanın morfometrik analiz için hazırlanması..... 58

Görsel 3.17. Bulbus olfactorius, orbitofrontal korteks ve frontal assossiasyon merkezinin morfometrik analiz için hazırlanması 59

Görsel 3.18. Orbitofrontal korteks, prelimbik saha ve bulbus olfactorius'un morfometrik analiz için hazırlanması 60

Görsel 3.19. Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, septal bölge, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex cingularis, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması 61

Görsel 3.20. Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, septal bölge, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex cingularis,fimbria hippocampi, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması 62

Görsel 3.21. Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, septal bölge, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex cingularis,fimbria, amygdala, ventral commissura hippocampi, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması 63

Görsel 3.22. Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, formatio hippocampi, hipothalamus, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex retrosplenialis, fimbria, amygdala, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması 64

Görsel 3.23. Primer görme merkezi, primer somatosensoryel korteks, formatio hippocampi, hipothalamus, cortex piriformis, cortex perirhinalis, corpus callosum, cortex retrosplenialis,parietal assossiasyon korteksi, fimbria, amygdala, cortex entorhinalis'nin morfometrik analiz için hazırlanması 65

Görsel 3.24. Primer görme merkezi, primer işitme merkezi, formatio hippocampi, cortex perirhinalis, corpus callosum, cortex retrosplenialis, temporal assossiasyon korteksi, cortex entorhinalis'nin morfometrik analiz için hazırlanması 66

Görsel 3.25. Primer görme merkezi, formatio hippocampi, corpus callosum, cortex retrosplenialis, temporal assossiasyon korteksi, cortex entorhinalis'nin morfometrik analiz için hazırlanması 67

Görsel 3.26. Cerebellum kesitlerinin ImageJ ile morfometrik analizi 68

Görsel 3.27. Cerebellum kesitlerinin ImageJ ile morfometrik analizi 69

Görsel 3.28. Histolojik boyama prosedürü 71

Görsel 3.29. Morris su tankı testinin aşamaları. A:Platform tankta bir kadrana yerleştirilir ve deney boyunca sabit kalır. B: Sıçan tankın içerisine bırakılarak platformu bulması beklenir. C:Platformu bulan sıçan bir süre bekletilir. D: Sıçan tekrar aynı işlemlere 4 kez daha tabii tutularak platformu her seferinde bulması beklenir. Mavi ok, şeffaf platformu göstermektedir. 72

Görsel 3.30. Probe testinde platformun daha önce bulunduğu kadranda, sıçanın yüzme süresi kaydedilir. 73

Görsel 3.31. Homojenizasyon işlemi sırasında kullanılan cihaz 74

Görsel 3.32. İmmünohistokimyasal boyama prosedürü 77

Görsel 4.1 Gruplara göre beyin ağırlıklarının dağılımı 79

Görsel 4.2. Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama) 94

Görsel 4.3. Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama) 95

Görsel 4.4. Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(40x büyütme, krezil viole boyama). 96

Görsel 4.5. Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(100x büyütme, krezil viole boyama). 97

Görsel 4.6. AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) izlenmektedir.(10x büyütme, krezil viole boyama). 98

Görsel 4.7. AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama). 99

Görsel 4.8. AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) izlendi. Ayrıca göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) ile glial hücrelerde dejenerasyonlar (kırmızı ok) izlendi. (40x büyütme, krezil viole boyama). 100

Görsel 4.9. AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) izlendi. Ayrıca göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) ile glial hücrelerde dejenerasyonlar (kırmızı ok) izlendi. (100x büyütme, krezil viole boyama). 101

Görsel 4.10. AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız) izlenmektedir.(10x büyütme, krezil viole boyama). 102

Görsel 4.11. AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız) izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama). 103

Görsel 4.12. AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız), nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) ile glial hücrelerde dejenerasyonun (kırmızı ok) azaldığı görülmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama). 104

Görsel 4.13. AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız), nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) ile glial hücrelerde dejenerasyonun (kırmızı ok) azaldığı görülmektedir. (100x büyütme, krezil viole boyama). 105

Görsel 4.14. Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(10x büyütme, krezil viole boyama). 106

Görsel 4.15. Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama). 107

Görsel 4.16. Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(40x büyütme, krezil viole boyama). 108

Görsel 4.17. Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(100x büyütme, krezil viole boyama). 109

Görsel 4.18. Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama) 110

Görsel 4.19. Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama) 111

Görsel 4.20. Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama) 112

Görsel 4.21. Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (100x büyütme, krezil viole boyama) 113

Görsel 4.22. AH grubu hippocampus CA2 bölgesinde nöronların kontrol grubuna göre düzensiz sıralandıkları görüldü. (10x büyütme, krezil viole boyama). 114

Görsel 4.23. AH grubu hippocampus CA2 bölgesi, kontrol grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları görülmekte. (20x büyütme, krezil viole boyama). 115

Görsel 4.24. AH grubu hippocampus CA2 bölgesi, kontrol grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları görülmekte. (40x büyütme, krezil viole boyama). 116

Görsel 4.25. AH grubu hippocampus CA2 bölgesi nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları (kırmızı yıldız) görülmekte. (100x büyütme, krezil viole boyama). 117

Görsel 4.26. AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesinde nöronların AH grubuna göre düzenli sıralandıkları görülmekte. (10x büyütme, krezil viole boyama). 118

Görsel 4.27. AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesi, AH grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ile nükleer sınırlarında bozulmaların azaldığı ve daha düzenli sıralandıkları görülmekte. (20x büyütme, krezil viole boyama). 119

Görsel 4.28. AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesi, AH grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ile nükleer sınırlarında bozulmaların azaldığı ve daha düzenli sıralandıkları görülmekte. (40x büyütme, krezil viole boyama). 120

Görsel 4.29. AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesi, AH grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ile nükleer sınırlarında bozulmaların azaldığı ve daha düzenli sıralandıkları görülmekte (kırmızı yıldız). (100x büyütme, krezil viole boyama). 121

Görsel 4.30. Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama). 122

Görsel 4.31. Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama). 123

Görsel 4.32. Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama). 124

Görsel 4.33. Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (100x büyütme, krezil viole boyama). 125

Görsel 4.34. Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum moleculare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama). 126

Görsel 4.35. Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum moleculare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama). 127

Görsel 4.36. Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama). 128

Görsel 4.37. Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. Purkinje hücreleri (siyah ok) normal görünümlü olup, granüler ve moleküler tabakalar arasında düzenli sıralanmıştı. (100x büyütme, krezil viole boyama). 129

Görsel 4.38. AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama). 130

Görsel 4.39. AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görülmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama). 131

Görsel 4.40. AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görülmekteydi.(40x büyütme, krezil viole boyama). 132

Görsel 4.41. AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görülmekteydi (kırmızı ok) (100x büyütme, krezil viole boyama). 133

Görsel 4.42. AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama). 134

Görsel 4.43. AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. Purkinje hücrelerinin dizilimi kısmi olarak normale yakın izlenmekte. Ancak yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görülmekte. (20x büyütme, krezil viole boyama). 135

Görsel 4.44. AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. Purkinje hücrelerinin dizilimi kısmi olarak normale yakın izlenmekte. Ancak yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görülmekte. (40x büyütme, krezil viole boyama). 136

Görsel 4.45. AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. Purkinje hücrelerinin dizilimi kısmi olarak normale yakın izlenmekte. Ancak yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görülmekte.(kırmızı ok), (100x büyütme, krezil viole boyama). 137

Görsel 4.46. Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama). 138

Görsel 4.47. Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama). 139

Görsel 4.48. Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama). 140

Görsel 4.49. Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (Purkinje hücreleri (siyah ok) normal görünümlü olup, granüler ve moleküler tabakalar arasında düzenli sıralanmıştı. (100x büyütme, krezil viole boyama). 141

Görsel 4.50. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 146

Görsel 4.51. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamine immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 147

Görsel 4.52. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 148

Görsel 4.53. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Dopamin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 149

Görsel 4.54. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 150

Görsel 4.55. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 151

Görsel 4.56. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Dopamin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 152

Görsel 4.57. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 153

Görsel 4.58. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 154

Görsel 4.59. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Dopamin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 155

Görsel 4.60. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 156

Görsel 4.61. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak

AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 157

Görsel 4.62. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 158

Görsel 4.63. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 159

Görsel 4.64. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 160

Görsel 4.65. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kaspaz-3 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (10X büyütme)..... 161

Görsel 4.66. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmzı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 162

Görsel 4.67. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir.

Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 163

Görsel 4.68. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi. Kaspaz-3 immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 164

Görsel 4.69. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 165

Görsel 4.70. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 166

Görsel 4.71. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 167

Görsel 4.72. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak

AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 168

Görsel 4.73. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 169

Görsel 4.74. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 170

Görsel 4.75. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 171

Görsel 4.76. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 172

Görsel 4.77. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde serotonin immünreaktivitesi izlenmektedir. Serotonin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 173

Görsel 4.78. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde serotonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Serotonin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir.

Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 174

Görsel 4.79. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde serotonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Serotonin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 175

Görsel 4.80. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi izlenmektedir. seratonin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 176

Görsel 4.81. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 177

Görsel 4.82. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 178

Görsel 4.83. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi izlenmektedir. Seratonin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 179

Görsel 4.84. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 180

Görsel 4.85. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme). 181

Görsel 4.86. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 182

Görsel 4.87. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 183

Görsel 4.88. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok) Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 184

Görsel 4.89. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi izlenmektedir. Ptau immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme). 185

Görsel 4.90. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Kesitlere

immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme). 186

Görsel 4.91. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme). 187

Görsel 4.92. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi izlenmektedir. Ptau immünreaktivitesi AH+C grubuna göre azaldığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme). 188

Görsel 4.93. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi AH+C grubuna göre azaldığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme). 189

Görsel 4.94. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi AH+C grubuna göre azaldığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme). 190

Görsel 4.95. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi. Ptau immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 191

Görsel 4.96. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi. (Kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 192

Görsel 4.97. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi. (Kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 193

Görsel 4.98. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 194

Görsel 4.99. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 195

Görsel 4.100. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 196

Görsel 4.101. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme). 197

Görsel 4.102. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir.Kesitlere

immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme). 198

Görsel 4.103. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 199

Görsel 4.104. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme). 200

Görsel 4.105. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme). 201

Görsel 4.106. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme). 202

Görsel 4.107. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)..... 203

Görsel 4.108. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)..... 204

Görsel 4.109. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)..... 205

Görsel 4.110. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 206

Görsel 4.111. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 207

Görsel 4.112. Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 208

Görsel 4.113. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme). 209

Görsel 4.114. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme). 210

Görsel 4.115. AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme). 211

Görsel 4.116. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (10X büyütme)..... 212

Görsel 4.117. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (20X büyütme)..... 213

Görsel 4.118. AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (40X büyütme)..... 214

Görsel 4.119. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak

renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme) 215

Görsel 4.120. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme) 216

Görsel 4.121. Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme) 217

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

.jpeg : Joint Photographic Experts Group

.json : JavaScript Object Notation

.png : Portable Network Graphic

.xml : Extensible Markup Language

5-HT : 5-hidrotriptamin/Serotonin

AADC : Aromatik L-Amino Asit Dekarboksilaz

Ach : Asetilkolin

Ache : Asetilkolinesteraz

AH : Alzheimer Hastalığı

APP : Amiloid Prekürsor Protein

Aβ : Amiloid Beta

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CA : Cornu Ammonis

ChE : Kolinesteraz

CTTNBP2 : Kortaktin Bağlayıcı Protein

Dk : Dakika

FDA : U.S. Food and Drug Administration/Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Ggl .: Ganglion

Gr : Gram

İ.p. : İntraperitonenal

KBB : Kan Beyin Bariyeri

Kg : Kilogram

MDA : Malondialdehit

Mg/kg : Milligram/kilogram

Ml : Mililitre

Mm : Milimetre

Mm^3 : Milimetre küp

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

N. : Nervus

NFY : Nörofibriler yumak

Ng/ml : Mililitre başına nanogram

Nm : Nanometre

NMDA : N-metil-d-aspartat reseptörü

Nmol/gr : Nanomol/gr

Nuc. : Nucleus

OSS : Otonom Sinir Sistemi

PBS : Phosphate Buffered Saline

PDGF-β : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PSS : Periferik Sinir Sistemi

PTAU : Fosforilize Tau proteini

ROS : Reaktif Oksidatif Stres

Rpm : Revolutions per Minute

SCP : Skopolamin

Sn : Saniye

SRÖ : Sistematik Rastgele Örnekleme

TAS : Total Antioksidan Seviyesi

TBA : Tiyobarbitürik asit

TCA : Trikloroasetik asit

TOS : Total Oksidan Seviyesi

μm2 : Mikrometre kare

1. GİRİŞ

Günümüzde tüm dünyada yaşlılık oranı hızla artmaktadır. Tüm dünyada, genel nüfus artış hızına göre (%1,2), yaşlı nüfus artış hızı (%2,1) daha yüksektir. Son yüz yıl verileri incelendiğinde, dünya nüfusu 4 kat artarken, gri dalga olarak da anılan yaşlı nüfusun 10 kat artacağı öngörülmektedir. 2000-2030 yılları boyunca, dünyada 65 yaş ve üstü nüfusun 973 milyona yükseleceği ve böylelikle bu yaş grubundaki nüfusun toplam nüfusa oranının %6,9'ken %12,0'ye yükseleceği tahmin edilmektedir. Türkiye ise yaşlılık oranı açısından 167 ülke arasında 66. sırada yer almaktadır. Türkiye'de yaşlı nüfustaysa 2008 ve 2040 yılları arasında, %201 oranında artış öngörülmektedir. Bu durum, 65 yaş ve üzeri yaşlılık döneminde görülen hastalıkların, sonraki yıllarda anlamlı düzeyde artacağını düşündürmektedir [1-3].

Demans, yaşlı yetişkinlerde hafızayı, bilişsel yetenekleri ve davranışları etkileyen ve nihayetinde kişinin günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğine müdahale eden önemli bir engellilik ve bağımlılık nedenidir. Dünya çapında etkili olan bu hastalık; ülkeler, toplumlar, aileler ve bireyler açısından önemli ekonomik ve beşeri kayıplara sebep olmaktadır [4].

Demansın en yaygın şekli olan AH, dünya çapında 50 milyondan fazla insanı etkilemektedir. İnsanların günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde etkileyen bu hastalık, ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. AH'nin yaklaşık %5'i erken başlangıçlı olarak adlandırılır ve 65 yaşından önce ortaya çıkar. AH 65 yaş ve üzeri bireylerde % 5-6, 85 yaş üstü kişilerde ise %30'a varan bir prevalansa sahiptir. Geç başlangıçlı AH, yalnızca 2018 yılında yaklaşık 10 milyon vaka insidansı ile dünya çapında demanslı 50 milyon bireyin % 60-70'ini oluşturmaktadır [4,5].

AH, ilerleyici bilişsel gerileme ile karakterize olan bir hastalık olup erken dönemde hafıza zayıflığı, dikkat eksikliği ve denge kaybına neden olmaktadır. Bu semptomları günlük yaşamı etkileyen konuşma ve davranış bozuklukları izlemektedir [6]. Hastalığa bağlı beyinde görülen patofizyolojik değişiklikler incelendiğinde, hücre dışında biriken fazla miktarda amiloid plaklar, hücre içi nörofibriler yumaklar (NFY'ler) ve sinaptik ve nöronal kayıp sonucu oluşan beyin enflamasyonu görülmektedir [7-10]. AH bunun yanında beyin nöronlarında artan oksidatif strese sebep olmaktadır [11]. Ancak yapılan tüm araştırmalara rağmen AH'nin metabolik temeli tam olarak anlaşılamamıştır ve metabolizmadaki sistemik anormallikler ile AH patogenezi arasındaki ilişkiler hala belirsizliğini korumaktadır [12].

Bundan dolayı AH nöropatolojisinin şiddeti ile risk grubundaki bireylerde AH semptomlarının etki mekanizmasını anlamak ve bu mekanizmanın seyrini modifiye edici tedaviler geliştirmek kritik öneme sahiptir [13].

Kognitif bellek bozuklukları AH'nin bilinen bir özelliğidir [14]. SCP, hafıza ve bilişsel eksiklikleri indükleyebildiğinden, bunama ile ilgili hastalıkları incelemek için yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Bu bileşik, çalışma belleğinde yer alan muskarinik asetilkolin (ACh) reseptörlerini antagonize etmek için kullanılmıştır [15]. SCP'nin insanlarda ve kemirgenlerde hafıza fonksiyonunu, özellikle kısa süreli hafızayı ve öğrenmeyi bozabileceği birçok nörodavranışsal inceleme yapılan çalışmada gösterilmiştir [16].

SCP kaynaklı amnezi, AH gibi demansla ilgili bozuklukları incelemek için yaygın olarak kullanılan bir deneysel modeldir [17]. Hayvan modelinde SCP kaynaklı bilişsel bozulma, beyindeki değişen oksidatif stres durumu ile ilişkilidir. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonundan üretilen organik bir bileşiktir ve oksidatif stres için bir biyolojik belirteçtir [18]. SCP'nin neden olduğu bilişsel kaybın, farelerde [19-21] ve sıçanlarda MDA düzeylerinin şiddetli artışından kaynaklı olduğu gösterilmiştir [22,23]. SCP uygulanarak oluşturulan AH modellerinde, dokularda meydana gelen morfolojik değişimler ve oksidatif hasarın tedavisi amacıyla çeşitli terapotik ajanlar kullanılmış olup bu ajanlardan farklı düzeylerde geri bildirimler alınmıştır [17].

Sığır beyninden elde edilen Cortexin, 82 aminoasitten, nöropeptit ve eser elementlerden oluşan bir nörotropik ajandır [24,25]. 7 kilodaltondan düşük molekül ağırlığı olmasından dolayı kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçebilir. GABA-erjik etkisi olan Cortexin; serotonin seviyesini, inhibitör ve eksitatör aminoasit dengesini, dopamin seviyesini, antioksidan ve bioelektriksel aktiviteyi beyinde düzenleyici etkiye sahiptir [26,27]. Akut iskemik serebrovasküler olay ve kafa travması, serebral iskemi ve epilepsi gibi ciddi nörolojik vakalarda yapılan çalışmaların bulguları; Cortexin'in fokal nörolojik semptomları azalttığı ya da tamamen gerilettiği, bilişsel bozuklukta olumlu yönde değişiklikler, duygu durum bozukluğunda düzelmeler, depresyonu azaltıcı etkileri olduğunu göstermektedir [28,29].

7-12 yaşları arasında olan çocuklarda, Cortexin'in hafıza bozukluğu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, % 86.7 oranında vakalarda iyileşme bildirilmiştir [30]. Placebo kontrollü prospektif çalışmalarla ensefalit ve şiddetli beyin hasarı olan yeni doğanlarda tedaviye Cortexin eklendiğinde nöroprotektif etki yarattığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, erken dönem tedavide Cortexin'in de eklenmesi iyileşme sürecini olumlu yönde etki

oluşturduğu belirtilmiştir [31]. Cortexin'in sıçanlarda i.p. yoldan verilmesiyle nöroprotektif etkilerin oluştuğu da çalışmalarla bildirilmiştir [32].

AH'da da görüldüğü üzere nörotransmitterlerin sentez metabolizmasında bozulmalar gelişimsel gecikme, motor bozukluklar, epilepsi, otonomik disfonksiyon ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli nörolojik hasarlara yol açmaktadır [33]. AH'da, her ne kadar hastalığın patogenezi üzerine çalışmalar artırılmış olsa da, hastalığın patogeneziyle hasar gören anatomik yapıların morfolojisine yönelik net bilgiler mevcut değildir. Özellikle nörotransmitter madde eksikliğine bağlı olarak gerçekleştiği bilinen bu hastalığın gelişimine ve seyrine, beyin korteksinde oluşabilecek morfometrik değişikliklerin etkisi olacağı oldukça muhtemeldir. Yapılan bir çalışmada AH'nin kesitsel görüntülerinde özellikle temporal ve hippokampal bölgelerde daha belirgin olmak üzere beyin dokusunda atrofi, ventriküllerin büyüklüğünde ve hacminde artış olduğu belirtilmiştir [34]. Özellikle AH'lı olguların tanı veya takibinde hippocampus, cortex entorhinalis (gyrus parahippocampalis alt yüzeyi), gyrus cinguli, limbik sisteme ait yapılar ile lobus parietalis bölgelerinde hastalıkla birlikte hacimsel kayıplar oluştuğu daha belirgin şekilde gözlemlenmiştir [35,36].

Anatomik yapılardaki bu morfolojik değişimler radyolojik görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilse de; altta yatan patolojik mekanizmaların ve hastalık seyrinin anlaşılması açısından tam anlamıyla yeterli olamamaktadır. Bu anlamda yapılacak araştırmaların bir kısmının, insanlarda etik değerler nedeniyle uygulanamaması araştırmacıları deneysel çalışmalara yönlendirmiştir. AH gibi sürece yayılan ve etyolojisi belirsiz olan hastalıklarda, hayvanların kullanıldığı deneysel çalışmalar; hastalığın seyrine ek olarak; patofizyolojik, histolojik, biyokimyasal ve morfolojik değişimlerin incelenmesi açısından oldukça kolaylık sağlamaktadır.

Latince bir terim olan stereoloji, cisimlerden elde edilen paralel iki boyutlu (2B) kesitler aracılığıyla, o cismin üç boyutlu (3B) özelliklerine dair geometrik ve sayısal verilerin elde edilmesini sağlayan bir yöntemdir [37]. Deneysel çalışmalardan alınan anatomik yapılara ait morfometrik hesaplamalar da stereoloji yöntemi kullanılarak değerlendirilebilmektedir. Stereoloji sayesinde, etkilenen anatomik yapılardan alınan paralel doku kesitleri üzerinden mikroanatomik ve 3B hacimsel analizler yapılarak; gruplar arasındaki morfometrik farklılıklar incelenir [38,39].

Günümüzde hala AH için kesin bir tedavi protokolü oluşturulmamıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle oksidatif stresin hastalığın ilerleyişi üzerindeki etkileri göz önüne alınarak; antioksidan gruplarının tedavide kullanılmasına yönelik çalışmalar artmıştır

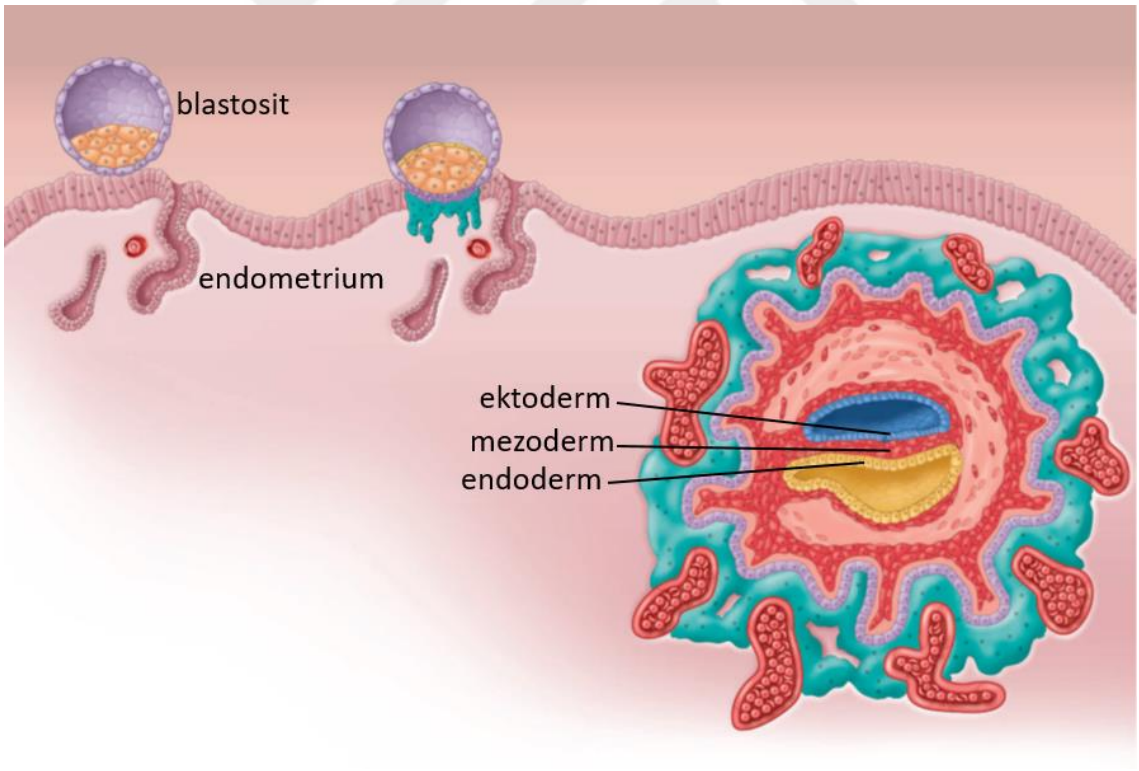
[40,41]. Yukarıda bahsedildiği üzere Cortexin'in nöroprotektif ve antioksidan etkinliği üzerine son yıllarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Fakat yaptığımız literatür taramalarında Cortexin'in kullanıldığı deneysel bir Alzheimer modeliyle alakalı çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada; Cortexin'in deneysel Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanların beyin korteksindeki morfometrik ve histopatolojik değişikliklere etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi

İnsan sinir sistemi anatomik olarak iki ana kısımdan oluşur: Merkezi sinir sistemi (MSS) beyin ve medulla spinalis'ten oluşur, cranium ile coloumna vertebralis tarafından korunur. Periferik sinir sistemi (PSS) ise, beyni ve medulla spinalisi periferik yapılara bağlayan kranial sinirler ve spinal sinirler ile MSS dışındaki nöronları içerir [42,43].

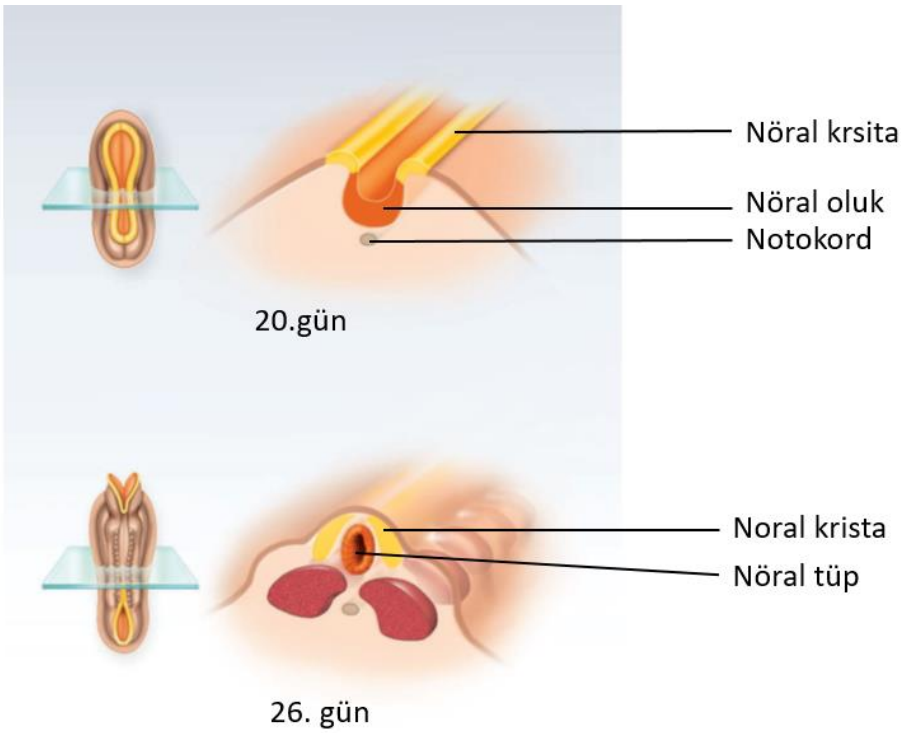
Embriyogenezisle birlikte fetusta üç ana germ tabakası oluşur. Ektoderm; hipofiz bezi, dorsal tabaka epidermisi, başın iskelet ve bağ dokularını, burun, kulak, subkutan bezleri oluşturur. Endoderm; sindirim sistemi ile ilişkili organları, tiroid, paratiroid ve timus gibi endokrin organları, solunum sistemi organları ile cavitas tympani'nin epitelini oluşturur. Bu iki katman arasında bulunan mezoderm; kas ve iskelet sistemi yapılarının, ürogenital sistemin, kalp ve kan damarlarının çoğu ve böbreküstü bezinin korteks kısmını oluşturur (Şekil 2.1.)[42,44].



Şekil 2.1. *İmplantasyon ve gastrulasyon [45]*

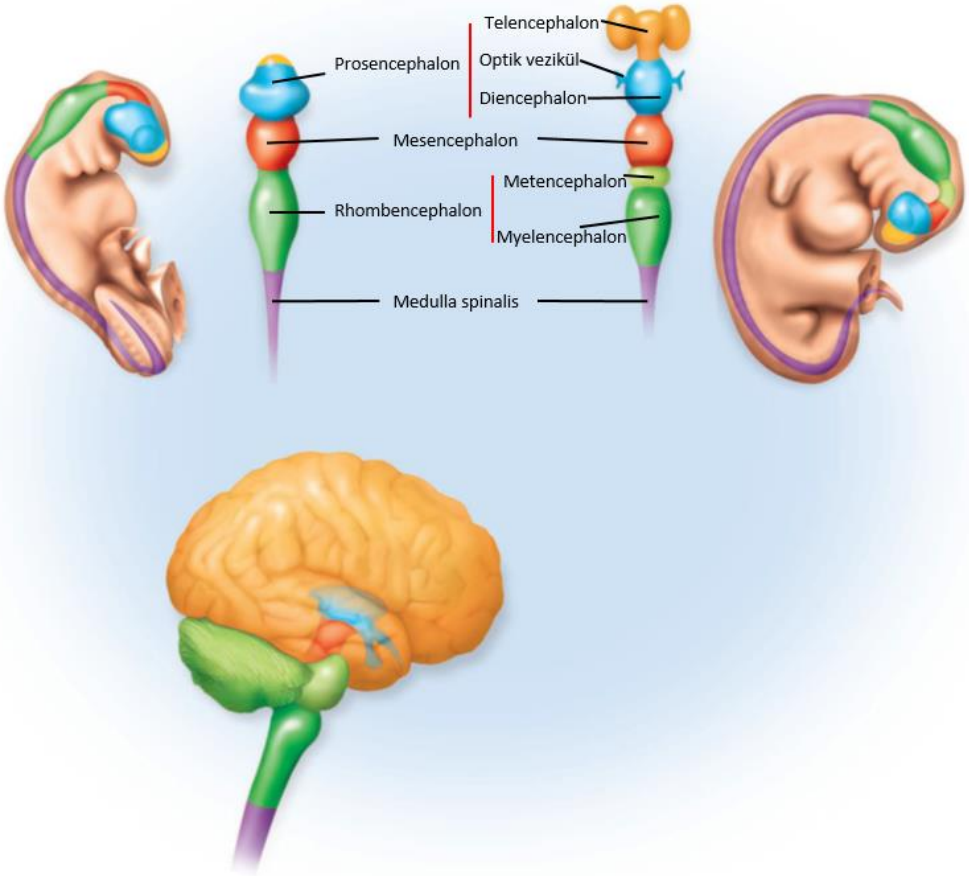
Sinir sistemi, yukarıda da bahsedildiği üzere kökenini ektodermden alır. Dördüncü haftada, nörülasyon yani nöral plak ile nöral tüpün oluşum süreci başlar. Notokord ve

paraksiyal mezoderm, ektodermin nöral plak'a değişimini uyarır. Nöral plak ise, katlanarak nöral oluk ve nöral kıvrımları oluşturur. Nöral plaka ve tüpün kranial üçte ikisi gelecekteki beyni; kaudal üçte biri ise omuriliği temsil etmektedir. Beşinci somitte nöral kıvrımların füzyonu ile nöral tüpün oluşum süreci başlar (Şekil 2.2.). Nöral tüpün her iki ucunda, kranial nöropor ve kaudal nöropor denilen iki açıklık kalana kadar bu füzyon devam eder. Bu sırada nöral tüpün lümeni amniyotik kaviteyle ilişki kuran nöral kanala dönüşür. Yaklaşık 25. günde kranial açıklık (rostral nöropor); 27. günde ise kaudal açıklık kapanır. Nöral tüpün duvarındaki nöroprogenitör hücreler kalınlaşarak beyin ve omuriliği oluştururken; nöral kanal, beynin ventriküler sistemi ve omurilikteki canalis centralisi oluşturur [42,43,46].



Şekil 2.2. *Nörulasyon evreleri [45]*

Nöral kıvrımlar ile rostral nöroporun kapanmasıyla, beynin gelişeceği üç vezikül oluşur: Prosencephalon, Mesencephalon, Rhombencephalon. Yaklaşık beşinci hafta itibariyle, Prosencephalon ve Rhombencephalon iki sekonder veziküle ayrılırken Mesencephalon ayrılmaz. Prosencephalon, Telencephalon ve Diencephalon'a; Rhombencephalon ise Metencephalon ve Myelencephalon'a ayrılır (Şekil 2.3.) [42,43].



Şekil 2.3. *Embriyonik beyin vezikülleri [45]*

2.1.1. Rhombencephalon

Dördüncü haftada ön kısımda oluşan flexura cervicalis ile omurilikten ayrılır. Flexura pontina ile ise metencephalon ve myelencephalon denilen iki kısma ayrılır. Metencephalon'dan pons ve cerebellum; myelencephalon'dan ise bulbus oluşur. Rhombencephalon içerisindeki boşluk ventriculus quartus'u oluşturur. Bulbus'un kaudalinde kalan boşluktan da canalis centralis oluşur [42,44].

2.1.2. Mesencephalon

Gelişim sürecince başka alt bölümlere ayrılmamaktadır. Bazal lamina kalınlaşarak pedinculus cerebri'leri oluşturur. Ayrıca bu katmandan orjin alan nöroblastlar, nucleus (nuc.) ruber, 3. ve 4. kranial sinirleri içeren ve pupillanın sfinkter kaslarının inervasyonunu içeren efferent grupları oluşturur. Alar laminadaki nöroblastalardan işitsel ve görsel

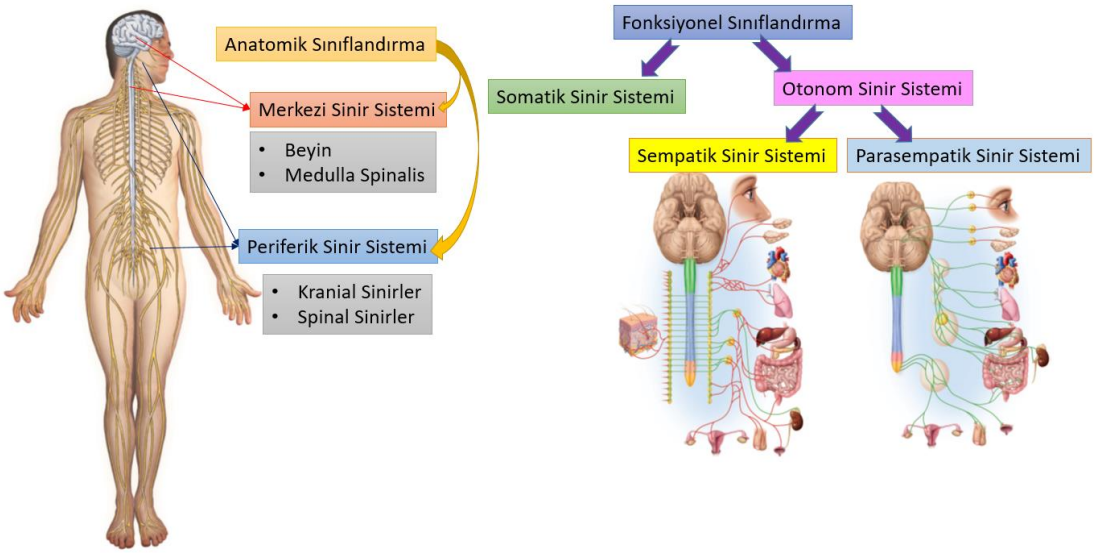
reflekslerle ilişkili yapıları içeren corporis quadregemina gelişir. Mesencephalon içerisindeki nöral kanaldan aqueductus cerebri (Silvius Kanalı) oluşur [42].

2.1.3. Prosencephalon

Kranial nöropor'un kapanmasından sonra prosencephalon'un iki yanında optik veziküller oluşur. Bunun ardından kranial ve kaudal yönde bir çift serebral vezikül oluşur. Bu serebral veziküllerin kranialde kalan kısmından telencephalon, kaudal bölümünden ise diencephalon oluşur. Telencephalon'u oluşturan veziküller hemispherum cerebri'nin primordial halidir ve içersindeki boşluktan da lateral ventriküller gelişir. Telencephalon ve diencephalon'un içerisindeki boşluklar birleşerek üçüncü beyin ventrikülünü oluşturur. Üçüncü ventrikülün lateral duvarından epithalamus, thalamus ve hypothalamus gelişir. Telencephalon'un medianında bulunan boşluk üçüncü ventrikülün ön bölümünü oluşturur. Bu bölgede bulunan serebral veziküller gittikçe genişleyerek diencephalon ile birlikte mesencephalon ve rhombencephalon'un üzerini örter. Hemisferler arasında fissura longitudinalis cerebri oluşur [42,43,47].

2.2. Sinir Sistemi Anatomisi

Sinir sistemi anatomik olarak MSS ve PSS olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. MSS beyin ve omurilikten oluşurken; PSS ise kranial ve spinal sinirlerin dalları ile periferik gangliyonları oluşturan hücre gövdelerinden oluşmaktadır. Sinir sistemi fonksiyonel olarak ise Somatik ve Otonom sinir sistemi (OSS) olmak üzere ikiye ayrılır. Somatik sinir sistemi iskelet kaslarının kasılmasını kontrol ederken, OSS sempatik ve parasempatik olarak alt bölümlere ayrılarak düz kas, kalp kası, bezlerin inervasyonuyla homeostasisin salgılanmasında etkilidir (Şekil 2.4.) [48].



Şekil 2.4. *Sinir Sistemi kısımları [49]*

2.2.1. Periferik sinir sistemi anatomisi

PSS, MSS ile vücudun periferde kalan bölgeleri arasında bağlantıyı sağlayan sinirsel ağdır. PSS'yi oluşturan sinirler, çıktığı yere göre isimlendirilirler. Beyinden köken alanlara kranial sinirler (nervi cranialis), medulla spinalisten çıkan sinirlere ise spinal sinirler (nervi spinalis) adı verilir. OSS'nin periferik kısmıyla, enterik sinir sistemi, duyu reseptörleri de PSS'nin içerisinde bulunur (Şekil 2.4.) [48,50].

2.2.2. Merkezi sinir sistemi anatomisi

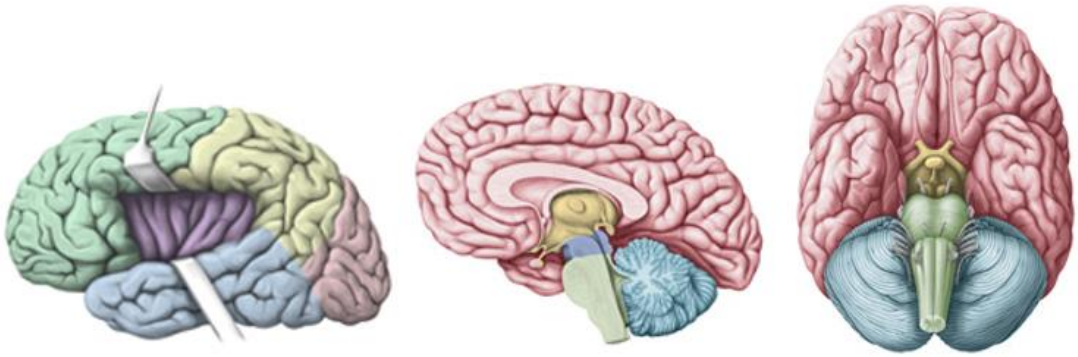
MSS; encephalon ve medulla spinalis'ten oluşur (Şekil 2.5.). Medulla spinalis, PSS ve duyu organlarından gelen bilgileri encephalona, encephalondan alınan bilgiyi de iskelet sistemine ve OSS'ye iletir. Coloumna vertebralis, canalis vertebralis içerisinde bulunur. Spinal meninksler tarafından da sarmalanarak bağ ve kemik doku tarafından koruma altına alınmıştır. Yetişkinlerde medulla oblongata ile birinci lumbal vertebra arasında uzanır. Sonlandığı kısma conus medullaris denilmektedir. 32 segmentten oluşur ve 31 çift spinal sinir medulla spinalisten ayrılmaktadır. Servikal ve lumbal bölgede olmak üzere iki adet genişlemesi vardır. Servikal bölgedeki genişlemeye intumescentia cervicalis denir ve buradan plexus cervicalis ile plexus brachialis'i oluşturan spinal sinirler ayrılır. Lumbal bölgedeki genişlemeye ise intumescentia lumbosacralis denir ve plexus lumbosacralis'i oluşturan spinal sinirler bu bölgeden ayrılır [48,51].

Şekil 2.5. *Merkezi sinir sistemini oluşturan encephalon ve spinal cord [52]*

Medulla spinalisin iç yapısına bakıldığında, içte nöron gövdeleri ve miyelinsiz liflerden oluşan substantia grisea ile dışta miyelinli liflerden oluşan substantia albadan oluşur. Transvers kesitte medulla spinalise bakıldığında, substantia grisea merkezde bir kelebeğe benzer şekilde durur ve tam ortasında beyin omurilik sıvısının (BOS) bulunduğu canalis centralis yer alır. Transvers kesitte görülen cornu anterior, cornu posterior ve cornu laterale denilen çıkıntılar, 3B olarak bakıldığında sütunlar şeklinde görüldüğü için coloumna anterior, coloumna posterior ve coloumna lateralis adını alır. Substantia grisea'yı çevreleyen substantia alba ise dışta gözükür ve içerisinde fasciculus ve tractus denilen afferent, efferent ve assosiasyon yolları bulunur [48,51].

Yetişkin insan beyni vücuttaki sinir dokusunun neredeyse yüzde 95'ini içerir. Beyin işlevi, canlı ve insan olmanın ne anlama geldiğiyle o kadar güçlü bir şekilde ilişkilidir ki, vücudun diğer organları çalışmaya devam etse bile beyin faaliyetinin durması klinik bir ölüm kriteri olarak kabul edilir. Yüzlerce sinir havuzu ve trilyonlarca sinapsı ile beyin, bugünkü anlayışımızın ötesinde sofistike görevler yerine getirir. Encephalon, insandaki motor kontrol, planlı ektiviteler, duygu, düşünce, dil, kişilik, hafıza, rüyalar gibi bir çok hayati olayın gerçekleştiği yerdir. Yetişkin insanda encephalon, medulla oblongata (bulbus), pons,

cerebellum, mesencephalon, diencephalon ve telencephalon denilen altı ana kısımda incelenmektedir (Şekil 2.6.) [45,49].



Şekil 2.6. *Cerebrum, truncus encephali ve cerebellum oluşumları [52]*

2.2.2.1. Medulla oblongata

Medulla oblongata (bulbus), pons ile medulla spinalis arasındaki truncus cerebri kısmıdır. Kardiyovasküler-solunum düzenleyici sistem, inen yollar, çıkan yolları içerir ve IX., X., XI. ve XII. kranial sinirler buradan çıkar. Medulla oblongata, duyusal bilgileri thalamusa ve diğer beyin sapı merkezlerine iletir. Ayrıca kalp atış hızı, kan basıncı, solunum regülasyonu ve sindirim faaliyetleri gibi otonomik fonksiyonların düzenlenmesiyle ilgili başlıca merkezleri içerir. Anterior yüzünde pyramis, oliva gibi kortikospinal yollara ait yapıları içeren önemli anatomik oluşumlar bulunurken; arka yüzünde fossa rhomboidea'nın alt üçgeni ile, tuberculum gracilis ve cuneatus bulunur. Nuc. spinalis nervi trigemini, nuc. tractus solitarii, nuc. ambiguus, nuc. dorsalis nervi vagi, nuc. salivatorius inferior, nuc. nervi hypoglossi ile nuclei vestibulares medialis ve inferior'lar medulla oblongata'da bulunan kranial sinir çekirdekleridir [45,48,51].

2.2.2.2. Pons

Yukarıda mesencephalon ile arasında sulcus pontocruralis, altta bulbus ile arasında sulcus bulbopontinus bulunmaktadır. Ön yüzünde bulunan sulcus basilaris adlı olukta arteria basilaris seyreder. Bu oluğun her iki yanında eminentia pyramidalis'ler bulunur. Arka yüzünde ise fossa rhomboidea'nın üst üçgeni yer alır. Nuc. motorius nervi trigemini, nuc.

principalis nervi trigemini, nuc. mesencephalicus nervi trigemini, nuc. nervi abducentis, nuc. motorius nervi facialis, nuc. salivatorius superior, nuclei vestibularis superior ve lateralis, nuclei cochleares pons'ta bulunan kranial sinir çekirdekleridir. N. trochlearis pons'un üst kısmından, beyin sapının arka yüzünden çıkar. Pedunculus cerebellaris superior, medius ve inferior ile cerebellumla bağlantı kurar. İç yapısına bakıldığında ise; önde pars basilaris pontis, arkada ise tegmentum pontis görülmektedir [48,51].

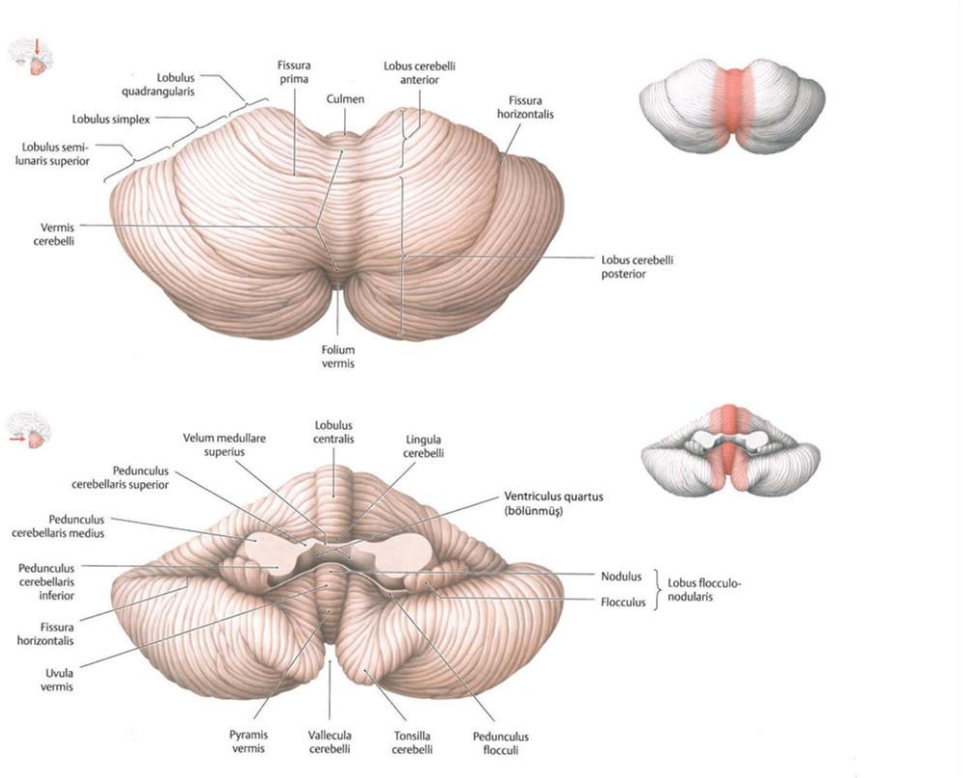
2.2.2.3. Mesencephalon

Truncus cerebri'nin en üst ve en kısa parçası olan bu yapı, diencephalon ile pons arasında bulunur. Ön yüzünde, pedinculus cerebri'ler ile bunların arasındaki fossa interpedincularis bulunur. Bu bölgeden n. oculomotorius geçer. Bunun derinindeki delikli saha ise substantia perforata posterior adını alır. Arka yüzünde bilateral olarak, görme ve işitme reflex merkezleri olan colliculus superior ve inferior'lar bulunur. Bu yapıların tamamına lamina quadrigemina denilmektedir. Bunların her iki tarafında brachium colliculi superior ve brachium colliculi inferior'lar bulunmaktadır. İç yapısına bakıldığında üç kısımdan oluşur; crus cerebri, tegmentum, tectum. Dopaminerjik nöronların bulunduğu, Parkinson Hastalığı'nda önemli rol oynayan substantia nigra transvers kesitlerde görülebilir. Crus cerebri efferent lifleri içerirken; tegmentum kısmından thalamusa giden afferent lifler, formatio reticularis'e ait yapılar, nuc.ruber ile kranial sinir çekirdekleri bulunur. Ventriculus tertius ve quartusu bağlayan aquaeductus cerebri burada yer alır. Nuc. nervi oculamotorii, nuc. oculamotorius accessorius (Edinger-Westphal), nuc. nervi trochlearis, nuc. mesencephalici nervi trigemini burada bulunan kranial sinir çekirdekleridir [43,48].

2.2.2.4. Cerebellum

Fossa cranii posterior'da, pons ve bulbus'un arkasında bulunur. Tentorium cerebelli ile cerebrum'dan ayrılır. Pedunculus cerebelliler ile beyin sapı yapılarıyla bağlantı kurar. Ortada, vermis ve bunun her iki yanındaki hemispherum cerebelli'lerden oluşur. Dış yüzünde fissura cerebelli denilen derin yarıklar ve bunların arasında folia cerebelli'ler görülür (Şekil 2.7.). İç yapısı, cortex cerebelli denilen gri cevher ve medulla cerebelli denilen beyaz cevherden meydana gelir. Beyaz cevherin içerisinde nuc. fastigii, nuc. dentatus, nuc. globosus, nuc. emboliformis denilen çekirdekler görülür. Bu çekirdekler ile cortex cerebelli, truncus cerebri ve diencephalon arasında afferent ve efferent lifler bulunur. Cerebellum,

istemli motor işlevlerin sorunsuz ve doğru bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için bilinç dışı düzeyde işlev görür. Koordinasyon, denge ve yürüme gibi işlevlerde görev alır (Şekil 2.7.) [43,48].



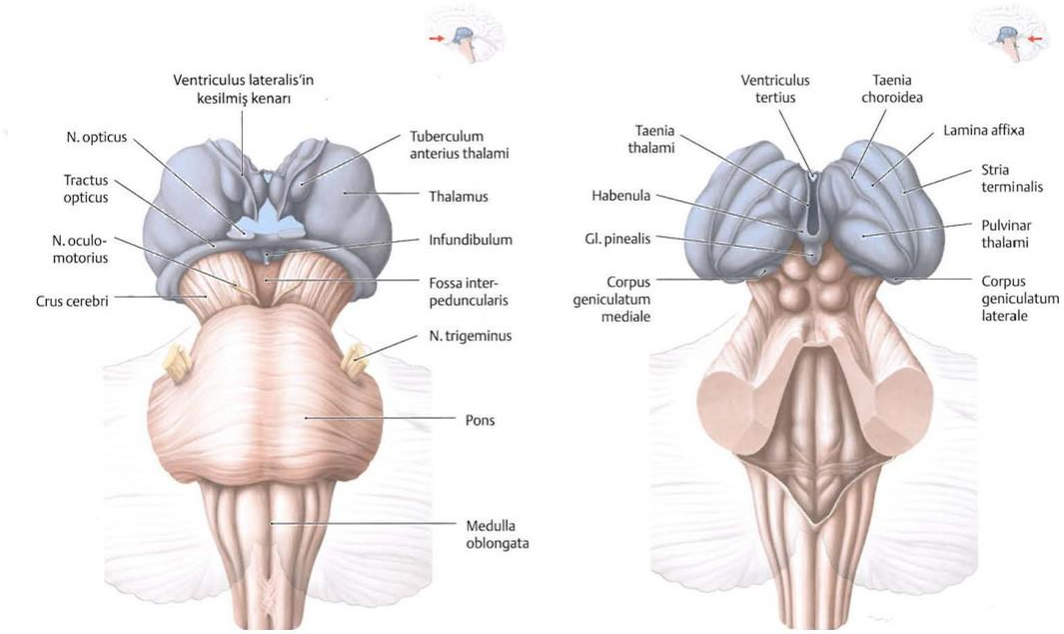
Şekil 2.7. *Cerebellum anatomisi [53]*

2.2.2.5. Diencephalon

İki yanda hemispherum cerebri'ler ile örtülü olan bu yapı, ventriculus tertius'u lateralde sınırlar. Diencephalon; thalamus, hypothalamus, subthalamus, metathalamus ve epithalamus olmak üzere beş alt kısımda incelenir [48].

Diencephalon'un en büyük kısmını oluşturan thalamus yapısında çok fazla çekirdek bulundurmaktadır (Şekil 2.8.). İnsan vücüdunda koku dışındaki tüm duyular thalamus'a uğradıktan sonra cortex cerebri'ye ulaşmaktadır. Thalamus'un, hafıza, limbik sistem, duyuların entegrasyonu ve motor aktiviteye önemli etkileri vardır. Metathalamus; görme ile ilgili lifler taşıyan corpus geniculatum laterale ve işitmeyle ilgili lifler taşıyan corpus geniculatum mediale'den oluşur. Epithalamus; melatonin'in salgılandığı glandula pinealis, nuc. paraventriculares, trigonum habenulae, commisura habenularum, commisura posterior ve stria medullaris thalami kısımlarını kapsar. Hypothalamus; diencephalon'un ön kısmında

yer alır. Bu bölgede bulunan corpus mamillare'lerin derinindeki nuclei mamillares ile limbik sistem ve thalamus arasında bağlantı kurar. Hemen ön kısmında glandula hypophysialis, infundibulum ile bu bölgeye tutunur. Hypothalamus'un, termoregülasyon, otonom kontrol, endokrin kontrol, su ve gıda alımı, uyku ve sirkadyen ritim, emosyonel davranışlar ile hafıza üzerinde etkileri vardır. Subthalamus; fonksiyonel olarak nuclei basales'in içerisinde sayılır. Substantia nigra ile thalamus arasındaki bölgede bulunur. Extrapyramidal sisteme ait olan bu yapı motor aktiviteler üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir [45,51].

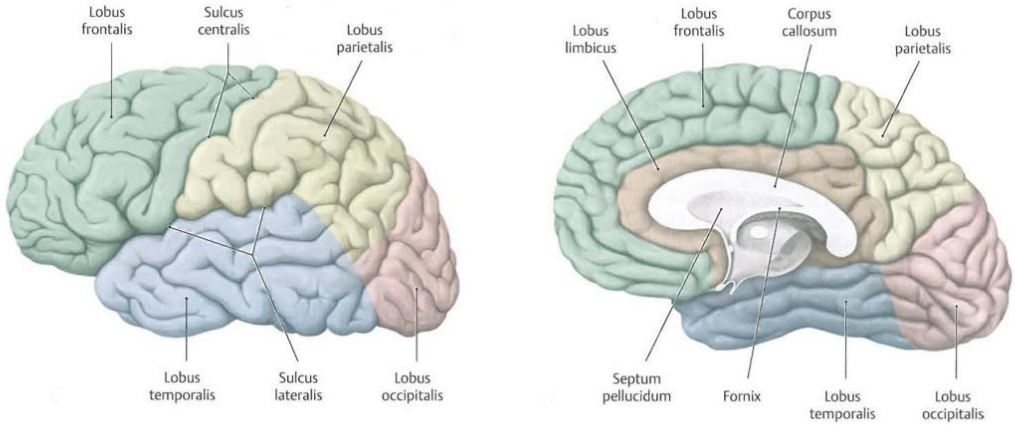


Şekil 2.8. *Diencephalon'a ait yapılar [53]*

2.2.2.6. Telencephalon

Encephalon'un en büyük kısmı olan telencephalon iki adet hemispherum cerebri'den meydana gelir. Bu hemisferlerin arasında fissura longitudinalis cerebri denilen longitudinal bir yarık bulunur. İki hemisfer, ortada corpus callosum ve commissura anterior ile bağlantı kurmaktadır. Telencephalon ile cerebellum ise fissura transversa cerebriyle birbirinden ayrılmıştır. Telencephalon, cortex cerebri denilen gri cevher (substantia grisea) yapısı ve beyaz cevher (substantia alba) ile beyaz cevhere yayılmış nuclei basales'den oluşur. Nuclei basales anatomik ve fonksiyonel olarak iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Nuc. caudatus, nuc. lentiformis, claustrum, corpus amygdaloideum anatomik sınıflandırmaya

dahil edilirken; fonksiyonel sınıflandırmada nuc. caudatus, nuc. lentiformis, nuc. subthalamicus ve substantia nigra yer almaktadır [48,51].

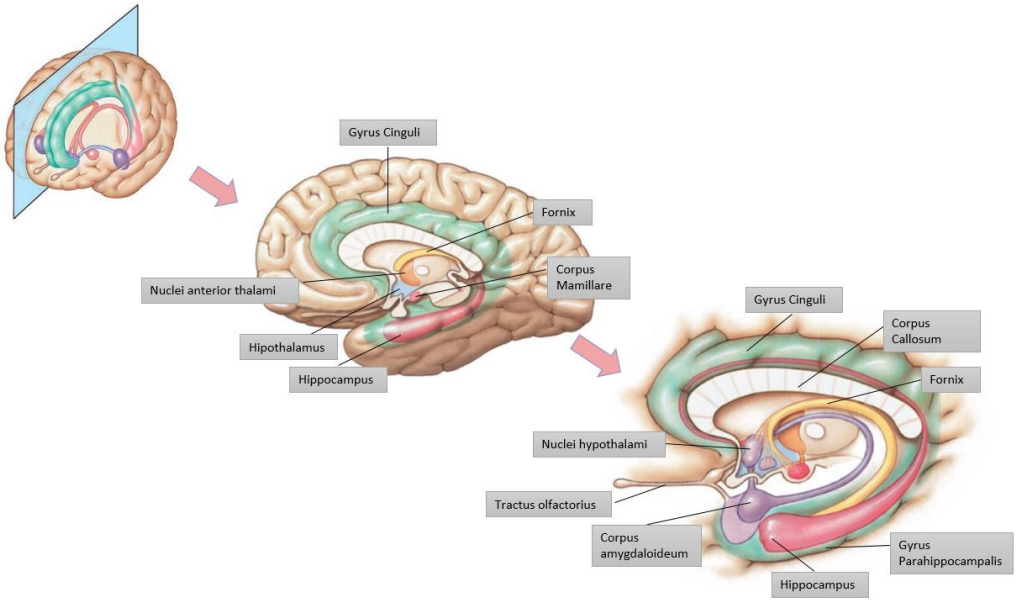


Şekil 2.9. *Telencephalon'da bulunan loblar [53]*

Telencephalon'a dışarıdan bakıldığında gyrus denilen kıvrımlar ve bunların arasındaki sulcus denilen yarıklar görülür. Bu sulcuslardan başlıcalarıyla telencephalon aşağıdaki loblara ayrılır (Şekil 2.9.):

- Lobus frontalis: Frontal kemiğin altında bulunan lob, bilişsel aktiviteler, karar verme yeteneği, kişilik, duygular gibi zihinsel süreçler, konuşma ve motor aktivitelerde rol alır.
- Lobus parietalis: Parietal kemiğin altında bulunan bölge; dil öğrenmede, duyuların algılanmasında, sentezinde ve şuurlandırılmasında görevlidir.
- Lobus occipitalis: Occipital kemiğin altında bulunan bölge; görsel bilgilerin algılanması, geçmiş görüntülerle bağlantı kurulması ve görülen cismin takibinde fonksiyon gösterir.
- Lobus temporalis: Primer işitme merkezi burada bulunur. İşlevleri arasında işitme, koku alma, öğrenme, hafıza ile görsel hafızanın depolanması ve geri çağrımı vardır.
- Lobus insularis (Insula): Sulcus lateralis aralandığında açığa çıkan cerebrum bölgesidir. Diğer loblar kadar işlevi anlaşılamamış olmakla birlikte; tat, visseral duyular ve konuşulan dili anlamada rol oynadığı düşünülmektedir.

- Lobus limbicus: Lobus frontalis, lobus temporalis, lobus parietalis ve lobus occipitalis'in, hemisferin medial yüzünde birbirleriyle devamlılığı olan ve hypothalamus'u çevreleyen kortikal alanlarından oluşur. Öğrenme, bellek ve yoğun duygular içeren anıların saklanması, emosyonel duyular, açlık-tokluk hissi,uyku ve kokunun kontrolü gibi foksiyonları vardır (Şekil 2.10.) [45,48,50].



Şekil 2.10. *Limbik sistemle ilişkili anatomik oluşumlar [45]*

2.3. Demans ve Alzheimer Hastalığı

2.3.1. Demans

Demans, yaşlanan toplum nedeniyle artan önemli bir halk sağlığı sorunudur [54]. Kişinin bilişsel düzeyindeki belirgin düşüşün, günlük ve sosyal hayat becerilerinde bozulmaya neden olduğu bir sendromdur. İlerleyen yaş, genetik yatkınlık ve sistemik damar hastalığı, demans gelişimi için önemli risk faktörleridir. Demans; hafıza ile düşünme yeteneği, karar verme, dikkat, dil ve konuşma bozukluklarının yanı sıra depresyon gibi semptomlarla da kendini gösterebilir [55,56].

Demans türleri, temel olarak nörodejeneratif ve nörodejeneratif olmayan (Non-nörodejeneratif) olmak üzere iki kategori altında incelenir. Non-nörodejeneratif hafif bilişsel bozukluk ile demansın yaygın sebepleri olarak; vitamin eksiklikleri (B vitamini türevlerinin eksiklikleri), hipotiroidizm, kronik alkol alımı, enfeksiyonlar, intrakranial kitleler (Beyin

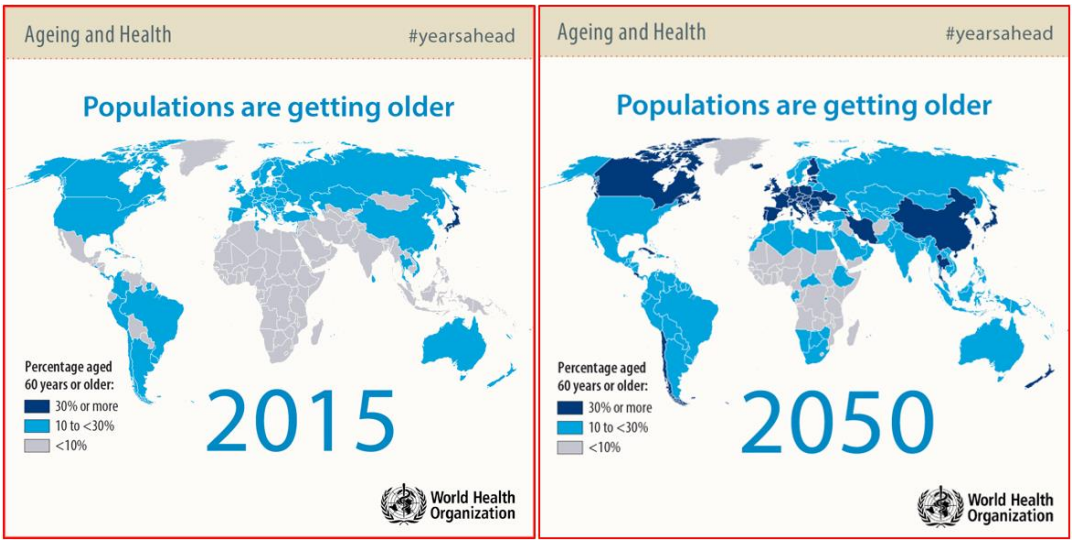
tümörleri, subdural hematomlar vb.), travmatik beyin hasarı ve psikiyatrik hastalıklar sayılabilir. Nörodejeneratif grupta ise; AH, Parkinson Hastalığı, lewy cisimcikli demans, fronto temporal demans, vasküler demans sayılabilir [56]. Ancak bazı hastalarda birkaç tip demans türü bir arada bulunabilmektedir [54]. Yaşlılarda nörodejeneratif demans türleri daha yaygın görülmekle birlikte, en sık karşılaşılan tablo ise AH'dir [57].

2.3.2. Alzheimer hastalığı

AH, insanlarda hafızayı ve bilişsel muhakemeyi bozan en yaygın nörodejeneratif sendromlardan biridir ve dünya genelinde demans hastası yaşlıların yaklaşık %80'inden fazlasını oluşturmaktadır [58]. AH'de hem beyin hacminde bir azalma hem de glikoz alımında azalmaya bağlı olarak nöronal aktivite bozukluğu görülmektedir [59]. Zamanla bu durum davranışsal bozulmalar ile artan nöropsikiyatrik vakalara dönüşebilmektedir [60]. Bundan dolayı AH nörodejeneratif ve ilerleyici bir hastalık olarak kabul edilmiştir [59,60]. Nöronların işlevlerinde bozulmalar veya nöron ölümleriyle birlikte gelişen bu hastalıkta toksik amiloidler, oligomerler, ptau ile birlikte nörofibriler yumaklar meydana gelmekte ve ayrıca glukoz metabolizmasındaki azalış ile sinaptik transportta bozulmalar yaşanmaktadır [61,62]. Metabolik faaliyetlerde meydana gelen bu hasarlar, beynin birçok morfolojik alanında atrofiye neden olabilmektedir [63].

2.3.2.1. Alzheimer hastalığı epidemiyolojisi

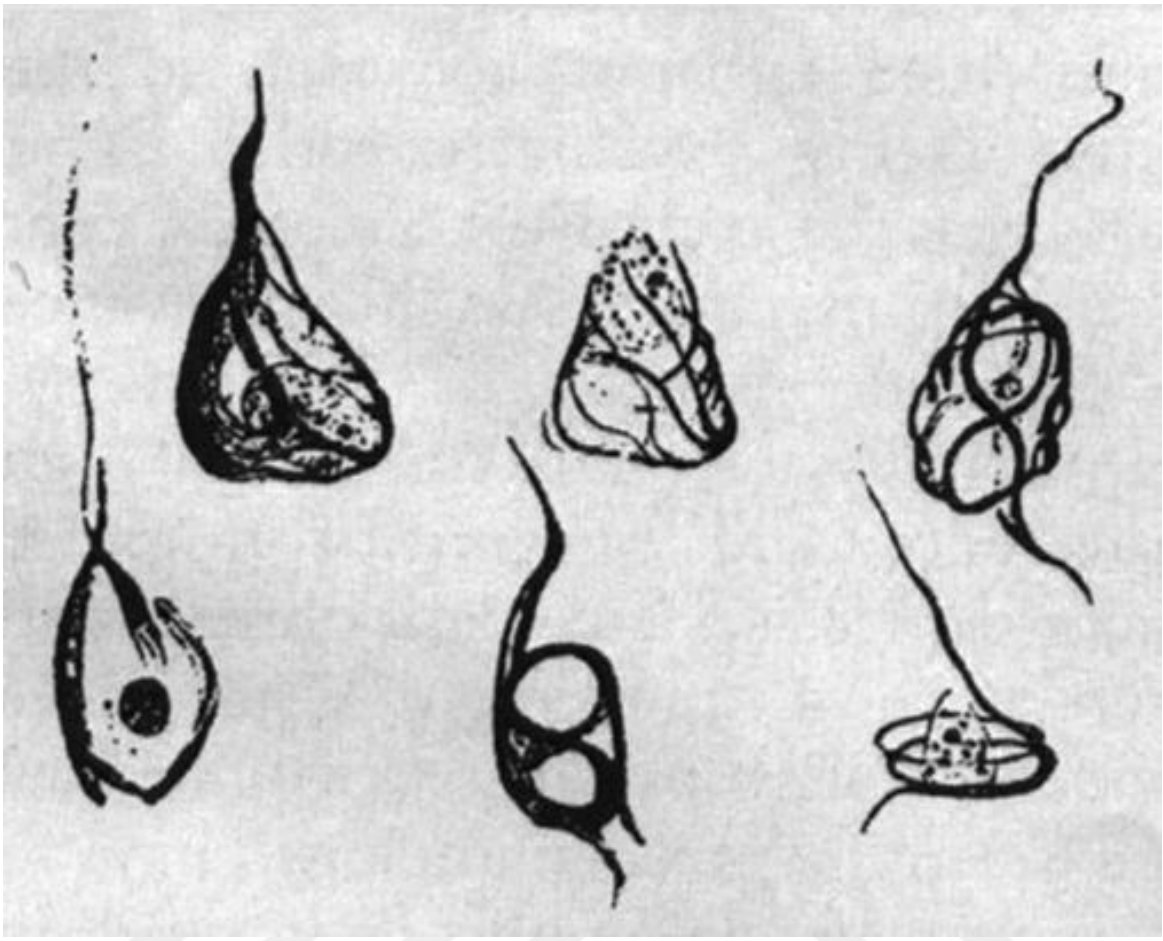
Geçmiş dönemlere göre, yaşam koşullarının iyileştirilmesi ve hastalıklarla mücadelenin artmasıyla birlikte insan ömrü de artmıştır [58]. Fakat insan ömrünün artmasına paralel artan yaşlı nüfus ile beyin hastalıklarının da arttığı görülmektedir [64]. Birleşmiş Milletler tahminlerine göre, yaşlanan (60 yaş ve üzeri) dünya nüfusu 2015'te 900,9 milyondan 2050'de 2092 milyona yükselecek, bu da AH ve diğer demanslı kişi sayısının bugün 46,8 milyondan 2050'de 131,5 milyona çıkmasına neden olacaktır (Şekil 2.11.) [65]. Ülkemizde ise nüfusun yaşlandığı bilinmekte olup, günümüzde yaklaşık 600 bin insan AH ile mücadele etmektedir [66].



Şekil 2.11. *Dünya sağlık örgütüne göre 2015-2050 yılları arasındaki yaşlanma artışı [1]*

2.3.2.2. Alzheimer hastalığının tarihçesi ve etiyolojisi

Geçen yüzyılın başlarında araştırmacılar, presenil ve senil demansın nedeni olan NFY'ler ile birlikte plak olarak adlandırılan bazı tuhaf maddeleri karakterize etmişler ve 1892 yılında Blocq ve Marinesco ilk kez kronik epileptiklerin postmortem beyinlerinde plakların varlığını tanımlamıştır. Bununla birlikte Emil Redlich 1898'de senil demansı olan iki hastanın beyninde plaklar bulmuştur [67]. Ancak AH ilk olarak 1906 yılında Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından tanımlanmış ve daha sonra onun adıyla anılmıştır. Olağandışı bir akıl hastalığı nedeniyle ölen Auguste Deter adlı bir kadının otopsisi sırasında beyin dokusundaki sinir hücrelerinin içinde ve çevresinde anormal büzülmeler gözlemlenmiştir. Alois Alzheimer beyin histolojisinde ilk kez plakları ve NFY'leri keşfetmiş ve özelliklerini rapor etmiştir (Şekil 2.12.) [68-70].



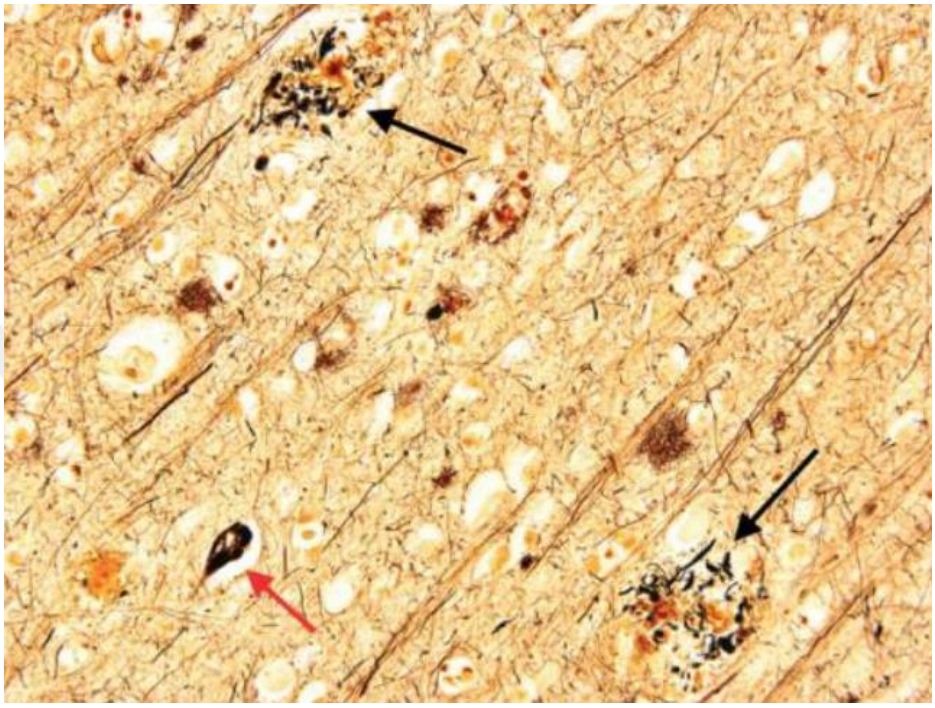
Şekil 2.12. *Alois Alzheimer'ın nörofibriler yumakları gösteren kendi el çizimi [71]*

2.3.2.3. Alzheimer hastalığı risk faktörleri ve patolojisi

Hastalıkta en büyük risk faktörünün ileri yaş olduğu bildirilmiş; yapılan çalışmalarda hastalığın prevelansının 65 yaşından itibaren, her 5 yılda 2 kat oranında arttığı gösterilmiştir [72]. Hastalıkta ileri yaş her ne kadar büyük bir risk faktörü olsa da genetik yatkınlık, Down sendromu, Apolipoprotein E-ε4, APP, Presenilin 1, Presenilin 2 mutasyonları ve epigenetik faktörler hastalığı %35 ile %50 oranında artırmaktadır [73]. Ayrıca; cinsiyet, genetik bozukluklar, kalp damar hastalıkları ile diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar AH'ye zemin oluşturabilmektedir [74-77].

MSS'deki nörodejeneratif bozukluklar arasında AH, patolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için son birkaç yılda sinirbilimcilerin ilgisini daha da çekmiştir [78]. Yaşlanma, aile öyküsü ve genetik, AH'nin başlıca riskleri olarak bilinmektedir [79]. Fakat genel patolojik faktörler hala belirsiz olmasına ve çeşitli faktörlerden kaynaklanabilmesine rağmen, AH'nin önde gelen iki özelliği, yani Aβ plakları ve tau kökenli NFY'ler üzerinde

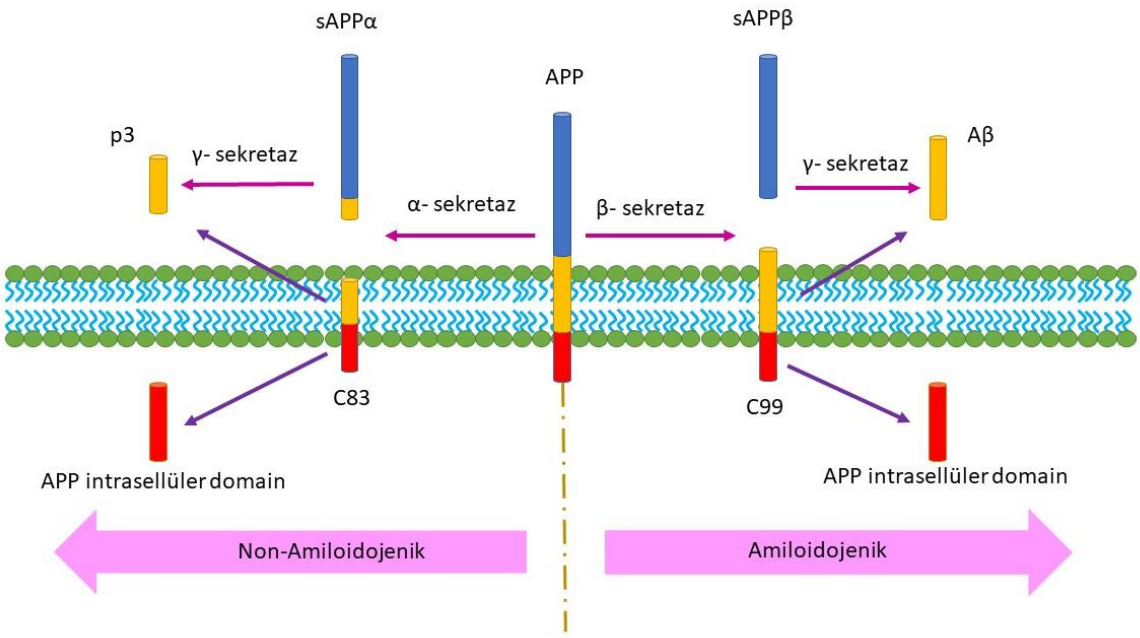
çalışmalar devam etmektedir (Şekil 2.13.) [79]. AH klinik olarak erken başlangıçlı (65 yaşından küçük) ve geç başlangıçlı (65 yaşından büyük) olarak kategorize edilirken, patolojik olarak amiloid β (Aβ) plaklarının varlığı ve tau proteininin ekspresyonundaki değişimler ile karakterizedir [80].



Şekil 2.13. *AH'de görülen Aβ plaklar (Siyah ok) ve nörofibriler yumaklar (Kırmızı ok) [81]*

Geç başlangıçlı AH, sıradan olarak kabul edilirken, çoğunlukla ailesel AH olarak bilinen erken başlangıçlı AH çok nadirdir ve genetik aktarım kaynaklıdır [82]. 21. kromozomun fazla kopyasını taşımakta olan Down sendromlu bireyler, erken başlangıçlı AH için yüksek risk altındadır [82-85].

Hastalığın patolojisinde yatan Aβ plaklar, β ve γ sekretazlar tarafından ardışık olarak bölünen amiloid öncü proteininin (APP) artığından oluşur [86-89], (Görsel 2.1.). Bununla birlikte, NFY'ler ise fosforile tau proteininin (p-tau) birikimi yoluyla oluşabilmektedir. Günümüzde biyokimyada Aβ ve tau proteini arasındaki bağlantı aydınlatılamamış olsa da, amiloid kaskad hipotezi, artmış Aβ seviyesinin normalde kortikal bölgede tau agregasyonundan önce geldiğini ileri sürmektedir [90,91].



Görsel 2.1. *APP bölünmesinden kaynaklı Aβ plak oluşum mekanizması [92]*

2.3.2.4. Alzheimer hastalığı oluşumu ile ilgili hipotezler

Aβ kaskad hipotezi

AH'nin nöropatolojik işaretlerinden biri, Aβ'nın çözünmeyen amiloid fibrilleri olarak toplanmasıdır [93,94]. Vücudun çeşitli doku ve organlarında bulunan APP öncülü, non-amiloidojenik veya amiloidojenik yollarla proteolitik bölünmeye uğrar ve bir dizi ürün oluşturur (Görsel 2.1.). Daha sonra non-amiloidojenik yolakta, APP'den amilojenik peptidleri üretilir [85,95]. Bunlar arasında Aβ42 senil plaklarda en sık karşılaşılan Aβ'dır ve amiloid fibril oluşumunu hızla başlatarak Aβ amiloidogenezinin çekirdekli polimerizasyonuna yol açar [96]. Aβ'nın polimerizasyonu da çekirdekli konformasyonel dönüşüm sürecinde metastabil aracılar yoluyla gerçekleşir [97,98]. Hu ve ark., Aβ40 ve Aβ42'nin SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki etkisini incelemiş ve düşük Aβ konsantrasyonunda Aβ42'nin agregasyonunda zamana bağlı artış olduğunu göstermiştir; ancak bu durum Aβ40 için geçerli değildir [94]. In vitro deneyler, spontane agregasyon için gerekli Aβ konsantrasyonunun belli bir µm aralığında olması gerektiğini ortaya koymuştur [98]. Bu nedenle, spontan agregasyon için Aβ konsantrasyonu in vivo hücre dışı alanda üç-dört kat artabilir. Ortamda artan Aβ konsantrasyonuna yanıt olarak makromoleküler

kalabalıklaşma, membran birleşmesi, protein kompleksleri veya şaperonlarla spesifik etkileşim ile özel kovalent modifikasyonların oluşması dahil; moleküller arası hidrojen bağı gibi çeşitli mekanizmaların aktivasyonunun artabileceği ifade edilmiştir [98-101]. Aβ hipotezi, AH patogenezine ilişkin geniş bir spektrum ideolojisini harekete geçirse de, tartışmalar günümüzde de devam etmektedir [102]. Bunun başlıca nedeni, Aβ birikim yoğunluğunun bilişsel bozukluğun derecesi ile iyi korelasyon göstermemesidir. Ayrıca, Aβ'nin nörotoksisitesi ve sinaptik fonksiyon üzerindeki etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır [103]. Fakat hastalığın ilerlemesi ve neden olan mekanizmalar hakkında çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.

Tau protein hipotezi

Polimerik birikim yoluyla anormal ürünler içeren NFY'ler, AH için beyin dokusuna zarar veren bileşenlerdir. Mikrotübülle ilişkili tau proteinini içeren eşleştirilmiş sarmal ve düz filamentlerin toplanması NFY'leri meydana getirir [104-107]. Buna ek olarak, tau proteini nöronal hücre iskeletinin stabilizasyonunda rol oynar ve veziküler taşıma ve aksonal polariteye katılır [85]. Biyomoleküler etkileşime dayalı olarak NFY'ler, tau proteininin mikrotübülün iç yüzeyindeki β-tubulin ile birleşmesi, tau proteini üzerindeki pozitif yüklü prolin ile mikrotübül yüzeyindeki negatif yüklü N-terminal arasında köprü kurulması yoluyla sentezlenir [85,108].

Katlanmış protein, polipeptit zinciri boyunca dağılmış kalıntılar arasında hem hidrofobik hem de elektrostatik çekim ile hidrojen bağları sayesinde stabilize edilir [109]. Etkilenen nöronlardaki tau kinaz ve fosfataz aktivitesi arasındaki dengesizlik de NFY'lerin üretimiyle sonuçlanabilir, çünkü ptaular NFY'lerdeki baskın bileşenlerdir [110].

NFY'lerin patolojisini açıklamak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, Ono ve arkadaşları Alzheimer hastalarının beyinlerindeki tau patolojisini analiz etmek için yeni bir rodanin ve tiohidantoin (TH) türevleri serisi sentezlemiştir [110,111]. In vitro deneyler TH türevlerinin tau fibrillerine güçlü bir şekilde bağlandığını ancak Aβ agregatlarına bağlanmadığını göstermiştir. Ayrıca, sağlıklı farelerde yapılan bir in vivo deney, TH türevlerinin beyne iyi bir şekilde alındığını ve beyinden hızlı bir şekilde atıldığını doğrulamıştır [111].

2.3.2.5. Alzheimer hastalığı klinik özellikleri

AH'nın klinik belirtilerinin başında yeni bilgileri öğrenme yeteneğinde kayıp (amnezi), agnozi, konuşma ve dil bozuklukları, apraksi gelmektedir [112].

Presemptomatik (Preklinik) evre: Bu evrede beyinde patolojik süreçler başlasa da hastada ne klinik olarak ne de nöropsikolojik olarak semptom görülmez. Bu evrede görülen nöropatolojik bulgular genellikle postmortem öğrenilmektedir. Bununla birlikte biyobelirteç tabanlı görüntüleme yöntemleri de semptomların başlangıcından evvel patolojik sürecin başladığını göstermektedir [113,114]. Bu evredeki değişiklikler, her ne kadar test sonuçlarına yansımasa da hafıza ve düşünmede farkedilebilir derecede bozukluklara neden olur. Kişinin günlük aktivitelerinde bir aksama yaratmaz [115].

Erken Dönem Alzheimer Hastalığı: Hastalığın başlangıcı kesin olarak bilinememekle birlikte semptomlarının sinsi biçimde ilerlediği görülmektedir. Yakın geçmişe dair bellek bozukluğu olan bu hastalarda, hekime başvurmadan yıllar evvel kognitif bozukluk belli belirsiz de olsa başlamıştır. Bireyler sıklıkla eşyalarını kaybeder, konuştukları konuları tekrarlar, kelime bulma güçlüğü yaşarlar ancak günlük hayat aktivitelerini genellikle sürdürebilirler. Nörolojik fonksiyonları ise normal görünmektedir [116,117].

Orta Dönem Alzheimer Hastalığı: Genellikle hastalığın başlangıcından 4 ya da 7 yıl sonra hastalar, yakınlarına bağımlı hale gelmektedirler. Yeni bilgiler hızlıca unutulurken, yakın akrabalarını dahi tanıyamaz duruma gelirler. Hastalar bu everede karmaşık aktiviteleri yapamaz, problem çözme yeteneğini kaybederler, iyi bildikleri muhitlerde bile kaybolabilirler. Öz bakımlarında eksiklik yaşadıkları için bakıcıya ihtiyaç duyarlar [112,117].

Geç Dönem Alzheimer Hastalığı: Hastaların hafızaları basit sözcüklerle kısıtlı olduğundan, kısa ve tekrarlı cümleler kurarlar. Eş ve çocuklarının dahi kimliklerini unutabilirler. Bu evrede geceleri artan ajitasyon, nörolojik bulgular, uykusuzluk ortaya çıkabilir. Ekstremitelerde rijiditeyle birlikte yürüme bozukluğu görülürken; zamana bağlı olarak da hastada fleksiyon postürü oluşabilir. Disfaji ve kilo kaybı bu durumu takip eder ve hasta yatağa bağımlı hale gelir. Genellikle pulmoner emboli, pnömoni, beslenememe gibi nedenlerden hastalar vefat eder [113,116].

2.3.2.6. Alzheimer hastalığı tanı yöntemleri

AH tanısı için klinikte sıklıkla kullanılan ölçüler, NINCDS(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü) ve ADRDA(Alzheimer's Disease and Related Disorders Association/İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği) tarafından geliştirlen tanı ölçütü ile Tanısal ve Sayımsal El Kitabı ölçütüdür. Bu ölçütlere göre, AH tanısı konulması için hastada en az iki nörolojik defisit olması, Mini mental durum testi yapılması, kognitif bulgularda progresif bozukluk gibi şartlar aranmaktadır [118,119]. Ancak AH'nın presemptomatik dönemde, bulgular yokken ortaya çıktığı düşünülürse; bu tanı yetersiz kalabilmektedir. Özellikle preklinik evrede BOS'ta tau artışı, kortikal atrofi, amiloid beta plaklardaki artış düşünüldüğünde farklı tanı yöntemleri gerektiği açıkça görülmektedir [120,121]. Bu nedenle klinikte genellikle BOS, kan ya da beyinde biyobelirteç bakılmaktadır [122,123]. Bunlara ek olarak, bireylerde morfolojik kaybı değerlendirmek açısından; Magnetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme, Pozitron Emisyon Tomografi gibi farklı radyolojik yöntemlerle nörogörüntülemeler yapılmaktadır. İlerleyici demans olan bireylerde, gerekli görülürse biyopsi yoluyla kesin tanı da konulabilmektedir [113,124,125].

2.3.2.7. Alzheimer hastalığı ve tedavi stratejileri

Uzun yıllar boyunca, AH için çeşitli terapötik tedaviler geliştirilmiş ve klinik olarak denenmiştir; ancak bunların hiçbiri uzun vadeli etkinlik sağlayamamıştır [126]. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, AH tedavisi için onaylanan ilaçlar asetilkolinesteraz inhibitörleri, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri olmak üzere genelde iki gruba ayrılır. Bu ilaçlar, nörodejenerasyondan kaynaklanan semptomları hafifletmek ve bilişsel işlevleri iyileştirmek için faydalıdır. Ancak Aβ plaklarını ve/veya NFY'leri ortadan kaldırmayı ve AH'nin ilerlemesinden sorumlu süreçleri yok etmeyi hedefleme yeteneğini içermezler [126,127]. Bu nedenle, Aβ'yı merkezi sinir sisteminden (MSS) uzaklaştırmak ve AH modellerinde bilişsel gerilemeyi geciktirmek için immünolojiyi kullanan terapötik çalışmalar artarak devam etmektedir [128].

Kan-beyin bariyeri, esas olarak serebral kılcal damarları kaplayan endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur ve yalnızca O_2, CO_2 ve düşük molekül ağırlıklı lipofilik

moleküllerin geçişine izin verir. Bu bariyerden geçmek için, nano boyutlu biyomalzemeler AH tedavisi için bir ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılmaya çalışılmaktadır [129,130].

Aşı

Artan kanıtlar, immünoterapinin Aβ'yı MSS'den uzaklaştırmak ve amiloid kaskadı ile ilişkili bilişsel gerilemeyi geciktirmek için umut verici bir teknik olabileceğini doğrulamıştır [128]. Hem hastaların antijen enjeksiyonu aldığı aktif immünizasyon hem de hastaların Aβ'ya karşı pasif immünizasyon ile transgenik farelerde Aβ birikiminde etkili olduğu ve plak birikiminin azaldığı gösterilmiştir [131,132]. Henüz bu konuda çalışmalar devam etmekle birlikte, klinik tedavi protokolünde kullanılmamaktadır.

İlaç

AH patolojisi tek bir nedenden kaynaklanmamaktadır ve AH ile mücadelenin yönetimi, kapsamlı klinik çalışmalarla birlikte ilaç adaylarının tasarlanmasına ve geliştirilmesine yol açacak terapötik stratejiler gerektirmektedir [133]. Aslında, ilaçların çoğu asetilkolinesterazı (AChE) inhibe etmek ve erken evrede AH sendromunu hafifletmek için üretilmiştir. Çünkü çalışmaların çoğu inhibisyon merkezinin kolinerjik sistemi aktive edebileceğini ve bilişsel eksiklikleri hafifletebileceğini göstermiştir [134]. Yapılan çalışmalarda Kolinesterazın (ChE), salınan asetilkolini (ACh) sinaptik yarıklarda kolin ve asetata parçaladığı ve bu enzimatik bölünmenin AChE inhibitörü tarafından engellenebildiği belirlenmiştir [133-137].

Buna ek olarak, AChE inhibitörleri sinaptik yarıklarda ACh'nin uzun süre korunmasını sağlar ve kolinerjik iletimin aktivasyonu ile birlikte uygun postsinaptik bağlanmaya karşı nörotransmitterleri korur [126]. AChE inhibitörünün ilk başarılı gelişimini sağlayan ilaç takirindir [126,138].

AChE'yi inhibe etmek için çok sayıda ilaç geliştirilmiş ve denenmiş olmasına rağmen, takirin, galantamin, donepezil ve rivastigmin olmak üzere dört ilaç tüm klinik deneyleri geçmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır [138]. Bu ilaçlar arasında sadece donepezil orta ve şiddetli evredeki Alzheimer hastalarına karşı etkiliyken, diğerleri hafif ve orta evredeki Alzheimer hastalarının bilişsel işlevlerini geri kazanmada etkilidir. Bu dört ilaca ek olarak, NMDA reseptör antagonisti olan memantin isimli yeni bir ilaç daha FDA tarafından onaylanmıştır [139]. Memantin, orta ile şiddetli evredeki Alzheimer hastalarına

uygulanabilir ve Aβ agregasyonunu azaltmak, sinaptik disfonksiyonu önlemek ve tau hiperfosforilasyonunu inhibe etmek için kullanılmaktadır [138-141].

Metabolik işlev bozuklukları

Son çalışmalar demans ile diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik işlev bozuklukları arasındaki bağlantıyı güçlü kanıtlarla desteklediğinden, AH'yi tedavi etmek için terapötik bir yaklaşım olarak metabolik bozukluklara da odaklanılmıştır [142,143]. Örneğin, dokunun insüline yanıt vermemesinden kaynaklanan insülin direnci sendromu; kas, karaciğer, endotel, yağ dokusu ve beyindeki insülin kapasitesini etkilemesinden dolayı dokularda hasar meydana getirebilmektedir. Yapılan çalışmalarda azalan beyin insülin seviyesi, tau fosforilasyonunu ve Aβ seviyesini arttırmıştır [144]. Buna ek olarak, yüksek yağ/glikoz diyetiyle beslenen sıçanların, indüklenen insülin direnci nedeniyle bozulmuş bir öğrenme kapasitesi sergilediği bulunmuştur [142-145]. Bundan dolayı metabolik hastalıklar ile beyin etkileşimi arasında mekanizmanın çözülmesi için çalışmalar artarak devam etmektedir.

In-vivo stratejiler

AH'yi tedavi etmek için Aβ agregatlarını ve tau yumaklanmasını hedeflemeyi içeren tedavi stratejileri önerilmiştir. Bu arada, tedavi için in vivo deneyler yapmak üzere çeşitli transgenik hayvanların oluşturulması gerekmektedir [146]. Transgenik hayvanlar ya hayvanların mevcut genlerinin değiştirilmesiyle ya da normal kromozom konumlarındaki belirli genlerin seçici olarak değiştirilmesiyle oluşturulmuş ve ilaç yeteneğini tanımlamak, immünoterapiyi incelemek ve terapötik şema tasarlamak için uygulanmıştır [147]. Memeliler temel alındığında, fareler insanla geniş bir benzerliğe sahip oldukları için AH modelleri olarak yaygın şekilde kullanılan hayvanlardır. Gen hedefleme teknolojisinde, erken evre fare embriyolarından elde edilen embriyonik kök hücreler modifiye edilmiş ve başka bir erken evre fare embriyosuna geri enjekte edilmiştir. Daha sonra embriyonun endojen hücreleri ile karıştırılmış ve gelişmekte olan fare fetüsünün tüm dokularına farklılaştırılmıştır [146,148]. Buna ek olarak, AH patolojisini taklit etmek için çeşitli transgenik fare türleri kullanılmıştır. FAD mutasyonlarının keşfinden sonra, Games ve arkadaşları trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)-β promotörü kullanarak APP'nin V717F mutant formunu ifade eden transgenik fareleri başarıyla hazırlamıştır [149]. PDGF-

β promotörü ile indüklenen bu fareler, Aβ agregasyonu, nöritik plak, sinaptik kayıp, astrositoz ve mikroglioz dahil olmak üzere AH'nin benzer patolojik işaretlerini takip etmiş ve yaşa bağlı bir Aβ birikimi sergilenmesi sağlanmıştır [150].

Aβ'nın hedeflenmesine yönelik stratejiler

Beyinde çözünür Aβ'nın çözünmez forma dönüşümü, AH patogenezinde çok önemli bir olay olarak kabul edilir ve aynı zamanda Aβ birikimini önlemek ve AH'nin hasarını yavaşlatmak için oldukça önemlidir [151]. APP, Aβ üretiminin en önemli kaynağıdır ve MSS'de sentezlendikten sonra, peptit lokal olarak metabolize edilebilir [152]. Çeşitli başlatıcı faktörler tarafından ortaya çıkarılan Aβ'nın üretimi ve temizlenmesi arasındaki kronik dengesizlik, bir dizi terapötik strateji ile ele alınmıştır [153]. Bu stratejiler arasında β- ve γ-sekretazı inhibe etmek, oligomerizasyondan kaçınmak ve Aβ'nın temizlenmesini hızlandırmak, APP'nin γ-sekretaz tarafından bölünmesini hafifletmek için anti-enflamatuar ilaçlar kullanmak, kolesterol homeostazını modüle etmek ve Aβ agregasyonunu azaltmak için şelatlama metal iyonları Cu^{2+} ve Zn^{2+} yer almaktadır [154].

Tau protein sentez inhibisyonuna yönelik stratejiler

Bugüne kadar tau agregasyonunu tamamen durduracak etkili ilaçların geliştirilememiş olması oldukça düşündürücüdür [107]. Terapötik stratejiler tau proteininin filamentöz yapı üretmesini engellemeyi amaçlamış ve in vitro ortamda tau agregasyonuna karşı yeterli etkinlik göstermiştir. Ancak toksisite ve seçicilik eksikliği nedeniyle in vivo ortamda ve klinik çalışmalarda başarısız olmuşlardır [107,155]. İlerlemeyi izlemek için floresan boyaların kullanıldığı bir tau agregasyonu analizinde, heparin ve negatif yüklü lipidler gibi belirli anyonik kofaktörlerin varlığı tau fibrillerinin sentezini kolaylaştırmıştır [156]. Buna ek olarak, fibrilasyon sırasında protein-protein etkileşimini engellemek için küçük ilaç moleküllerinin etkili kullanılması oldukça güç olmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli araştırmalar küçük ilaç moleküllerinin tau fibrillerinin oluşumunu engelleyebileceğini kanıtlamıştır [157]. Antrasiklin, antrakion, benzotiyazol, fenotiyazin, polienemakrolid, polifenol, porfirin, rifamisin ve sülfonatlı boya dahil olmak üzere tau agregasyonunu inhibe etmek için kullanılan bileşik sınıflarını özetlemektedir [158]. Ancak bu ilaçların tau fibrillerinin birleşmesini engelleme üzerindeki etkisinin doza bağlı olduğu ifade edilmiştir [157-160].

2.3.2.8. Alzheimer hastalığında beyinde görülen morfometrik değişimler

İlerleyici bir nörodejeneratif bozukluk olan AH, beyin morfolojisinde ve işlevinde önemli değişikliklerle karakterizedir. Hastalığın ayırt edici özelliklerinden biri, beyin genelinde görülen gri madde kaybı ve ventrikül hacmindeki artıştır. Bu gri madde atrofisinin en sık gözlemlendiği bölge ise hipokampus başta olmak üzere medial temporal lobtur. Erken dönem hafıza kaybı olan hastalarda görülen ilk semptomlardan birisi, hipokampusu entorhinal kortekse bağlayan perforan yollarda görülen atrofidir [161]. İlerleyen dönemlerde atrofi, temporal, parietal ve frontal korteks gibi diğer beyin bölgelerine de yayılarak bilişşel, davranışsal bozukluklara sebep olmaktadır [162,163].

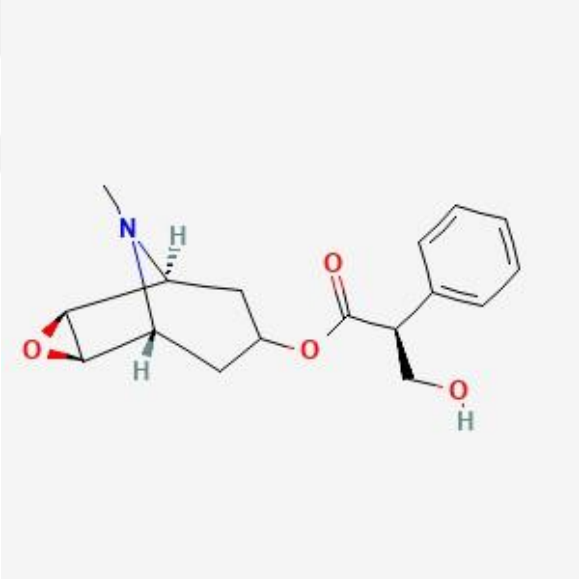
Literatürdeki AH ile ilgili yapılan çalışmalarda hipocampus dışında; prefrontal saha, amygdala, gyrus cingularis, cortex insularis, cortex frontalis, nucleus caudatus, globus pallidus, cortex enthorhinalis, lobus insularis, pars basalis telencephali, bulbus olfactorius bölgelerinde de volumetrik kayıplar bildirilmiştir [163-165]. Ventrikül hacimleri değerlendirildiğinde ise; AH'lı vakalarda 3. ve 4. ventrkül hacimlerinde artış gözlemlenmiştir. Bununla birlikte son çalışmalar gri madde dışında başka yapılarda da bozulmalar olduğunu göstermektedir. Özellikle gyrus parahippocampalis, cortex entorhinalis'te bulunan beyaz madde kayıpları AH riskini belirlemede önem arz etmektedir [166,167]. Cingulum ve corpus callosum gibi yapıların da AH ile birlikte, normal yaşlanmadakinin aksine hacimsel olarak küçüldüğü izlenmiştir [168,169].

Uzun süreli takip gerektiren çalışmalar; temporal lob veya hipokampal atrofi miktarının hastalığın ilerleyişiyle ilgili hassas belirteçler olduğunu ve atrofi hızındaki artışın daha hızlı bilişsel gerilemeye neden olduğunu göstermiştir [170]. Ayrıca, morfometrik görüntüleme belirteçleri, semptomların ortaya çıkmasından daha evvel ayırıcı tanıya yardımcı olduğundan, AH ve diğer demans türleri için tanı kriterlerine giderek daha fazla dahil edilmektedir [163,171].

2.4. Serotonin

5-hidrotriptamin (5-HT) olarak da adlandırılan serotonin, katekolaminler, dopamin, epinefrin ve norepinefrin ile birlikte sinir sisteminin aktivitesini modüle eden başlıca nörotransmitter sınıfı olan bir monoamin nörotransmitteridir (Şekil 2.14.) [172]. Triptofan amino asidinden türetilen bir monoamin olan serotonin, beyindeki nöronların aktivitesini düzenleyerek, davranışlar üzerinde güçlü ve yaygın etkiler gösterir . Beyin sapındaki, raphe

çekirdeğindeki küçük bir serotonerjik nöron popülasyonu tarafından sentezlenir [173]. Bu nöronlar beyin boyunca geniş bir alana yayılır, öyle ki beyinde serotonerjik innervasyon almayan hiçbir bölge yoktur [174]. Serotonin bağırsak epitelindeki enterokromaffin hücreleri tarafından da sentezlendiği son zamanlarda piskiyatrik ve nörolojik hastalıklarda dahil birçok tanı ve tedavi protokolünde önem arz etmektedir. Serotonin, gastrointestinal düz kas tonusunu ve kasılmalarını düzenlemek için bağırsak nöronları üzerinde lokal olarak etki eder. Ancak çoğu, portal vende trombositlerce alınır; veziküller içinde paketlenir ve trombositler yoluyla periferde dolaşır [175]. Periferik olarak sentezlenen serotonin, kan-beyin bariyerini geçemediği için beyne girmez, ancak trombositlerin serotonin taşınması ve salınımı ile ilgili anahtar model olarak rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [175]. Serotonin salındıktan sonra, yedi farklı sınıftan (5-HT1 ila 5-HT7) oluşan geniş bir reseptör ailesi olan 5-HT reseptörleri aracılığıyla nöronal ve diğer hücreler üzerinde güçlü ve çeşitli etkiler gösterir [176].

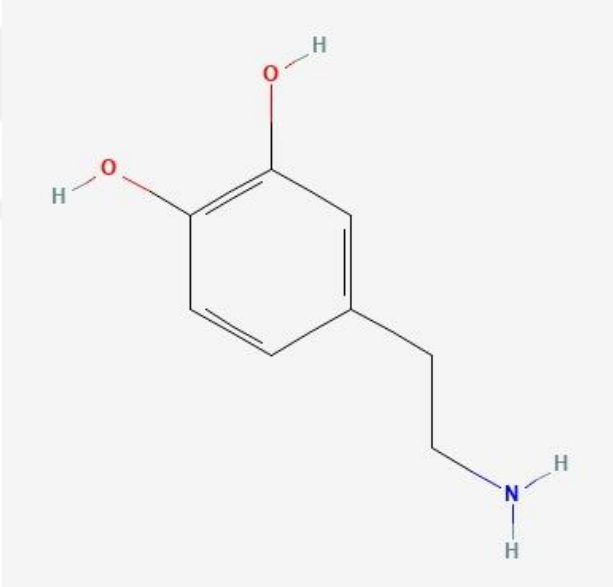


Şekil 2.14. *Serotonin (5-hidrotriptamin, 5-HT) kimyasal yapısı [177].*

Çalışmalar, serotoninin memeli dokularında, özellikle cortex cerebri ve sinapslarda yaygın olarak bulunduğunu bildirmiştir [178]. Ayrıca, bitkiler, mantarlar ve bakterilerde de az miktarda bulunur. Deneysel çalışmalar, serotoninin vücut ısısı, solunum, kalp ritmi, yemek yeme, bağırsak peristaltizmi, boşalma gecikmesi, mesane kontrolü, kas ölçeklenmesi, egzersiz, uyku, uyarılma, ağrı ve bağışıklık gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir [179]. Biyoaktif bir madde olarak serotonin, canlılarda metabolik

homeostazın düzenlenmesinde hormonal bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda geniş bir uygulama alanına sahiptir. Farmasötik ve klinik alanlarda serotonin, duygu düzenleme, davranış yönetimi, uyku döngüsünün sürdürülmesi ve zararlı serbest radikallerin ortadan kaldırılması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevlere katıldığı bildirilmiştir [180]. Sindirim metabolizmasında görevli serotonin bağırsaklarda üretilirken; yukarıda bahsettiğimiz duygu durumu, bazı sosyal davranışlar, uyku, iştah, hafıza gibi birçok MSS fonksiyonlarında görev alan serotonin ise pineal bezde üretilmektedir. Pineal bez tarafından üretilen bu hormonun MSS'e ait birçok anatomik yapı üzerinde etki gösterdiği düşüncesindeyiz. Serotonin'in bu etki mekanizmaları gözönüne alındığında AH'de düzeyi merak konusu olmuştur.

2.5. Dopamin

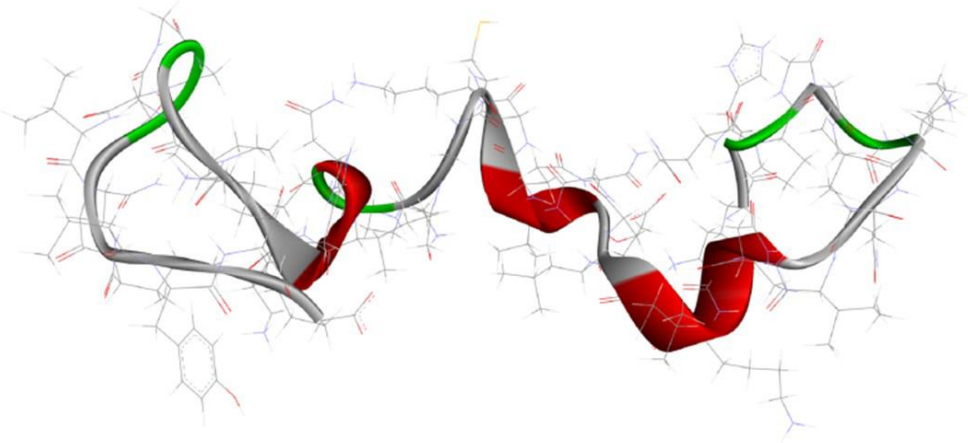


Şekil 2.15. *Dopamin'in kimyasal yapısı [177].*

Dopamin, çoklu fizyolojik fonksiyonlarda rol oynayan endojen bir monoamin katekolamindir (Şekil 2.15.) [181]. Hem merkezi (MSS) hem de periferik sinir sistemleri üzerinde etkili olan bir nörotransmitterdir. Nörotransmitterler, beyin ve vücudun geri kalanı içinde bilgi iletişiminden, beyin aktivitesi ve vücut homeostazının korunmasından sorumlu biyokimyasallardır [182]. Bir nörotransmitter olan dopamin, hareket, biliş, duygu ve nöroendokrin sekresyonunu düzenlemek için birden fazla farklı yol üzerinden sinyal verir [183,184]. MSS dışında, dopamin öncelikle bir kimyasal haberci olarak işlev görür. Bundan

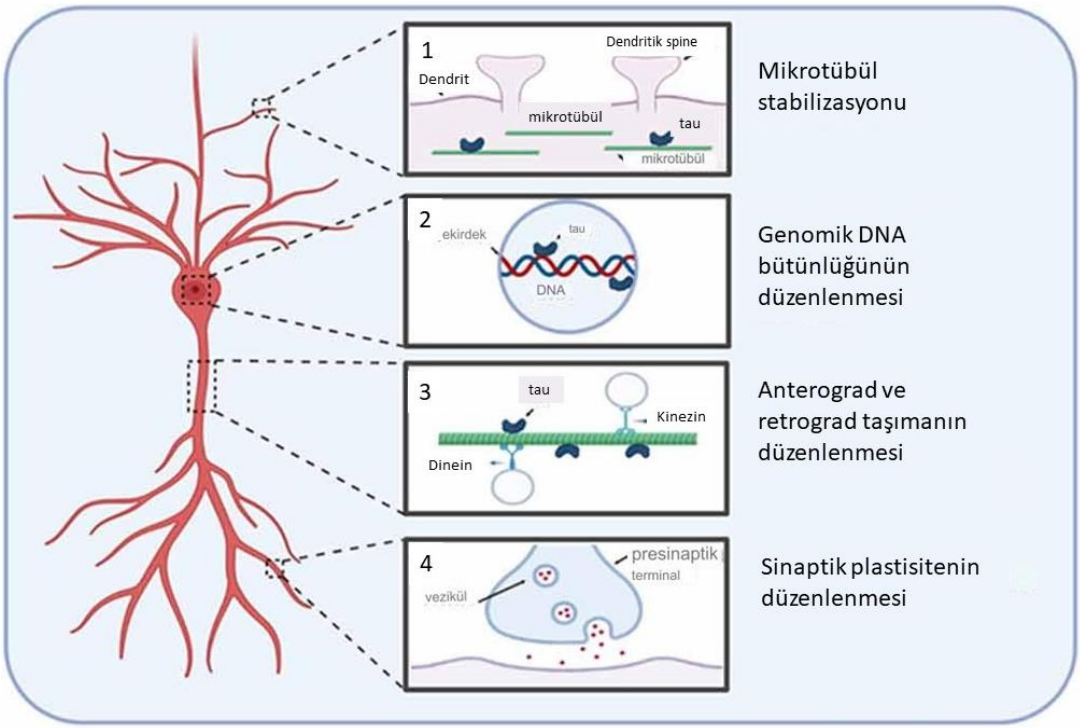
dolayı dopamin kardiyovasküler fonksiyon, katekolamin salınımı, hormon salgılanması, vasküler tonus, böbrek fonksiyonu ve gastrointestinal hareketliliğin bir modülatörü olarak hareket eder [185]. Dopamin doku seviyelerindeki eksiklikler veya fazlalıklar şizofreni, Parkinson hastalığı, depresyon, dikkat eksikliği-hiperaktivite ve huzursuz bacak sendromu gibi çeşitli ve ciddi patolojik durumlara yol açmaktadır [186]. Dopamin veya 3-hidroksitiramin, hem nöronal hem de nöronal olmayan süreçler için önemli olan endojen bir katekolamin olup oksidatif stres indüksiyonu ile dopamin çeşitli patolojik olaylarda rol oynamaktadır [187]. Bunlar oksidatif stresle oto-oksidasyon, α-sinüklein agregasyonu, glial hücre aktivasyonu, kalsiyum sinyalizasyonunda değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon ile aşırı ROS oluşumu gibi, geri dönüşü olmayan hücre hasarı ve apoptoza neden olabilmektedir [187,188]. Ayrıca Alzheimer gibi hastalıkların ilerlemesini de tetiklediği literatürde bildirilmiştir [182,189].

2.6. Tau Proteini



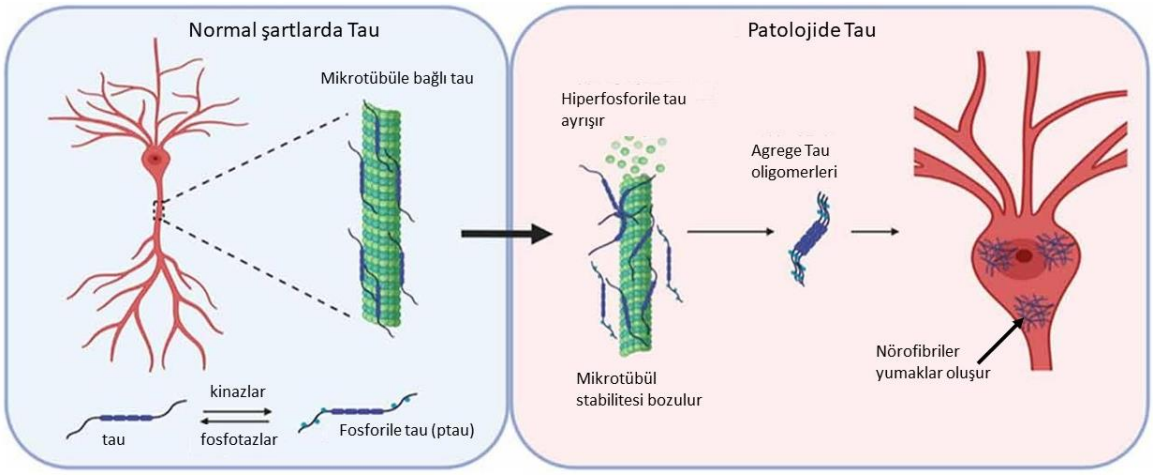
Şekil 2.16. *Tau proteininin 3B yapısı[190].*

Mikrotübülle ilişkili bir protein olan tau, nöronun normal işlevinde önemli bir rol oynar (Şekil 2.16.). Fosforilasyonu, gelişmekte olan beyinde aksonal ve sinaptik plastisiteyi teşvik eder ve daha birçok görevi vardır (Şekil 2.17.) [191,192]. Bununla birlikte, patolojik koşullar altında, tau proteininin hiper-fosforilasyonu ve anormal montajı, sinaptik disfonksiyon ve nöral hücre ölümünün eşlik ettiği çözünemeyen agregatlarla sonuçlanır (Şekil 2.18.). Alzheimer ve bazı frontotemporal demans türleri gibi nörodejeneratif hastalıklarda, tau proteinlerinin ekspresyonları oldukça önemlidir [107].



Şekil 2.17. *Tau görevleri [192]*

Tanımlanan diğer birçok patofizyolojik yolağa rağmen, amiloid ve tau AH patogenezinde önemli olduğu düşünülen en önemli iki moleküldür. Tau proteini, AH'de aksonal dejenerasyon ve NFY oluşumu için biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Yetişkin insan beyninde tek bir genden üretilen altı farklı tau izoformunun bulunması ve bu farklılıktan kaynaklı proteinin fosforilasyonu, glikolizasyonu, oksidasyonu da dahil olmak üzere kapsamlı post-translasyonel modifikasyonlar beyin omurilik sıvısında (BOS) tau'nun moleküler ayrımını zorlaştırmaktadır [193].



Şekil 2.18. *Mikrotübül ve tau fosforilizasyonu [192]*

2.7. Kortaktin Bağlayıcı Protein 2 (CTTNBP2)

Dendritlerden çıkan, aktin açısından zengin olan dendritik çıkıntılar, memeli beyinlerindeki uyarıcı (eksitatör) sinapsların bir parçasıdırlar. Aktin dinamiklerini düzenleyen birçok molekül aynı zamanda dendritik çıkıntıların morfolojisini ve yoğunluğunu da etkiler. Dendritik çıkıntılar, nörona özgü hücre altı yapıları olduğundan, nörona özgü proteinlerin veya sinyallerin spinogenezi kontrol etmesi beklenir [194]. Kortaktin, hücre yapısının düzenlenmesine katkıda bulunur. Hücre iskeleti ya da sitoplazmada bulunan bu proteinin en önemli görevi; hücre iskeletini ve adezyonları düzenlemektir. Kortaktinin programlanmış hücre ölümleri olarak tanımlanan apoptozis sırasında, kaspaz bağlı yapıların protein kodlamasını azaltıp engellediği bilinmektedir [195,196].

Nörona özgü F-aktinle ilişkili bir protein olan CTTNBP2'nin dendritik spinogenezi ve bakımını düzenlediği bulunmuştur [197]. Ayrıca CTTNBP2' nin yıkılması, kortaktinin dendritik çıkıntıda dağılımını azaltır. Bu nedenle CTTNBP2' nin nöronlardaki kortaktin dağılımını düzenlediğini ve dendritik spinogenezi kontrol ettiğini ortaya koyan araştırmalar dikkat çekmektedir [198,199]. Yapılan benzer çalışmalarda, hipokampal nöronlarda, kortaktinin yıkılmasının dendritik dikenlerin yoğunluğunu azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca, CTTNBP2'nin nöronlarda yıkılması, dendritik çıkıntıların yoğunluğunu ve boyutunu azaltmıştır. Kortaktinden farklı olarak CTTNBP2'nin, glutamat uyarımından sonra bile dendritik çıkıntılarda stabil bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir [199]. Yaşlı hayvanlarda yapılan bir çalışmada ise CTTNBP2 eksikliği, Parkinson Hastalığı [200] ve otizmdeki [201]

nörodejeneratif süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Benzer yolaklarla CTTNBP2' nin AH sürecinde de etkili olduğu gözlemlenmiştir [202].

2.8. Kaspaz-3

Apoptoz, spesifik aspartik asit kalıntılarının karboksi terminal tarafındaki substratlarını parçalayan bir sistein proteaz ailesi olan kaspazlar tarafından düzenlenir [203]. Apoptozda görev alan kaspazlardan başlatıcı olanlar Kaspaz -8 ve -9 iken; efektör olanlar Kaspaz-3, -6 ve -7 olarak sınıflandırılmıştır. Başlatıcı kaspazlar, efektör kaspazları etkinleştirerek apoptotik süreci başlatırlar [204]. Kaspaz-3, çoğu kaspaz substratının bölünmesine aracılık eder ve önemli apoptotik olayların (Örneğin, DNA fragmantasyonu ve nükleer çöküş) meydana gelme sürecinde etkindir [205].

Alzheimerlı transgenik farelerde yapılan bir çalışmada Kaspaz-3 aktivitesinin, daha Aβ birikimi gözlenmeden, henüz fareler üç aylıkken arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle farelerin hipokampusundaki piramidal nöronların dendrit yoğunluğunda bir azalma, temel glutamaterjik sinaptik iletimde değişikliğe sebep olduğu bulunmuştur [206]. Diğer bir çalışmada ise, Kaspaz-3'ün hippocampus'taki nöronal dejenerasyonda, sinaptik hasarda etkili olduğu gösterilmiştir [207]. Tüm bu veriler Kaspaz-3 ile AH arasındaki etki mekanizmasını açıkça göstermektedir [204-207].

2.9. Cortexin

Sığır ve domuzların cortex cerebrilerinden elde edilen Cortexin, 82 aminoasitten oluşan bir polipeptit olup moleküler ağırlığı 7 kilodalton olması nedeniyle KBB'den kolaylıkla geçmektedir [24,27,208]. Kimyasal bileşimi; nörotropik, nöropeptitler, amino asitler ve iz elementten oluşmaktadır [28]. Cortexin, antiapoptotik ve lipit peroksidasyonunu azaltarak antioksidan özellik gösteren bir polipeptitdir [25,209]. Ayrıca Cortexin kullanımının, nöronların hayatta kalmasına, restorasyonuna, hafıza oluşum süreçlerinin iyileştirilmesine ve akut-kronik serebrovasküler bozukluklarda beyin fonksiyonlarının iyileşmesine katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir [27,208]. Cortexin'in kimyasal bileşimleri, çeşitli moleküler ve hücresel adımları modüle etmekte olup, patolojik süreçlerde etkili spesifik hedef aralıklarına sahiptir [28]. Henüz, dünya genelinde nörodejenerasyona karşı kullanılan bir ilaç olmasa da, kısıtlı olmakla birlikte mevcut bilimsel yayınlar patolojik süreçlerde biyoyararlanım gösterebileceğini düşündürmektedir

[27,28]. Yapılan çalışmalarda Cortexin'in etkilerinin özellikle tedavinin 10-14. gününde belirginleşip ve bir aya kadar sürdüğü belirtilmiştir. İyonotropik ve metabotropik glutamat ve GABAerjik reseptörleri etkileyen Cortexin, eksitotoksisiteyi önlemektedir [27,210].

İlaç, IL-1 ve TNF düzeylerini önemli ölçüde azaltan sistemik ve lokal antiinflamatuar etkilere sahiptir. Hücre iskeleti proteinleri Cortexin ile etkileşime girerek, vasküler endotelyal hücrelerde sıkı bağlantılar oluşturarak KBB'nin bütünlüğünün korunmasına yardımcı olmaktadır. Etki mekanizmalarından da anlaşılacağı üzere; Cortexin antidemans ve antiepileptik ilaçların yanı sıra antidepresanların etkilerini artırarak nöroprotektif etki göstermektedir [30,31].

2.10. Stereoloji

Stereoloji kelimesi, Yunancada 3B nesne anlamına gelen "stereos" kelimesinden gelmektedir [37]. Stereoloji 2B kesitlerden, nesnelerin 3B nicel verileri hakkında yorum yapılmasını sağlar [211]. Cisimlerdeki bileşenlerin sayı, uzunluk, alan ve hacimsel sayısal değerleri stereoloji ile ölçülebilmektedir [212]. Morfolojiyle ilgilenen araştırmacılar, çoğu zaman organın, dokunun, hücrenin ya da hücre içi organellerle ilgili morfometrik bilgilere ulaşmak için stereolojiyi kullanmaktadırlar. Özellikle patolojik bir durumda ya da biomedikal araştırmalar nedeniyle anatomik yapılarla ilgili nicel verilere ihtiyaç duyulmaktadır [213,214].

Stereoloji istatistiksel ve matematiksel işlemlere dayalı bir metodtur. Bu nedenle, özellikle tarafsızlık ve etkinlik kavramları stereolojide önem kazanmıştır. "Tarafsızlık"; gerçek değerlerden sistematik sapma göstermemek, "etkinlik" ise araştırmadaki kaynakların (malzeme, gereç ve zaman) optimum düzeyde kullanılması demektir. Yani basitçe, stereolojideki amaç kısa zamanda az hatalı işle gerçeğe yakın değeri bulmaktır [215,216].

Stereolojide, gerçeğe en yakın sokuçlar elde edilmesi için en önemli stratejik metod Sistematik Rastgele Örnekleme (SRÖ)'dir [215]. Burada "sistematik" sözcüğüyle, ilgili dokudan alınacak kesitlerin veya incelenecek alanın önceden belirlenen aralıklarla örneklenmesini; "rastgele" sözcüğüyle de sistematik örneklemenin, örneklem aralığı içerisinde herhangi bir sayıdan başlamasını ifade eder. Burdaki temel özellik, çalışılacak yapıdan alınacak örneklerin hepsinin eşit örneklenme şansını sağlıyor olmasıdır [217,218].

2.10.1. Cavalieri prensibi ile hacim hesaplanması

İtalyan matematikçi Bonoventura Cavalieri tarafından bulunan bu yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Bu metod, makroskobik veya mikroskobik tüm yapılarda kullanılabilir. Cavalieri yöntemi, toplam hacim, yapıların hacim oranları ya da hacim yoğunluğu gibi verilerin hesaplanabildiği bir yöntemdir. Cavalieri öncesinde, hesaplama yapılacak nesne SRÖ kullanılarak eşit aralıklarla paralel olarak dilimlenir. Elde edilen kesitlerin her birinin, aynı yöne bakan yüzey alanları tek tek hesaplanır. Ardından hesaplanan alanların hepsi toplanır. Toplam alan sonucu, ortalama kesit kalınlığı ile çarpılırarak sonuç elde edilir. Yapılan hesaplamaların formülü aşağıdaki şekilde ifade edilir [213,219]

$V = \Sigma a_i \times t$

V: Toplam veya referans hacmi

ai: i numaralı kesitteki yapı izdüşümü veya izdüşümlerinin toplam yüzey alanı,

t: Ortalama kesit kalınlığı

Eşit aralıkta noktaların bulunduğu, noktalı alan ölçüm cetveliyle; ölçüm yapılacak olan yapının üzerine rastgele konularak ilgili alanda bulunan noktalar sayılır. Her bir ardışık kesit için bu nokta sayma işlemi tekrarlanır [220].

$V = t \times [((S_U) \times d)/S_L]2 \times \Sigma P$

S_U = Görüntü büyütmesini gösteren skalanın uzunluğu

d = Noktalı alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arasındaki uzaklık

S_L = Görüntüdeki skalanın cetvelle ölçülen uzunluğu

ΣP = İlgili yapının kesit yüzey alanları üzerindeki toplam nokta sayısı

2.11. QUINT İş Akışı

Nörodejeneratif hastalıklarda görülen, nöronal kayıplar ve morfometrik değişimler, araştırmacıların beynin biyokimyasal ve yapısal değişimleri üzerinde daha fazla durması gerektiğini göstermiştir. İnsan beyni ya da deneysel modeller kullanılarak nörodejenerasyonun anlaşılmasına yönelik çalışmalar günümüzde hala trend çalışmalar arasındadır [221,222]. Stereolojik yaklaşım veya görüntü tabanlı hücresel analizler kullanıldığında, hem anatomik bölümlerin konumunu belirleme, hem hücrelerin niceliksel olarak değerlendirilmesi bulguların geçerliliği için çok önemlidir. Bununla birlikte, anatomik bölgeleri manuel olarak çok iyi ve detaylı tanımak gerektiğinden dolayı klasik yöntemler sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle sinirbilim alanındaki araştırmacılar uzun yıllardır

insan beyni ya da deney hayvanlarına ait beyin atlaslarını kullanarak analizlerini gerçekleştirmektedir [223,224].

Kemirgen hayvan modelleri, nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynayan yolları ve mekanizmaları açıklamak için paha biçilmez araştırma araçlarıdır [225,226]. Özellikle kemirgen beyinlerinde stereotaksi atlasları sıklıkla tercih edilmektedir [227-229]. Bu atlasların kullanımı sırasında enjeksiyon ya da doku kesitleri alınırken belirli anatomik landmark noktalarına göre işlemler yapılır. Bu noktalara uzaklığına göre belirlenen kesit şablonları atlasta sunulmaktadır. Araştırmacılar kendi kesitlerini bu şablona uyumlu kabul ederek değerlendirmelerini yapmaktadırlar. Ancak, laboratuvar şartlarında doku kesitleri alınırken çoğunlukla eksenel kaymalar olmaktadır. Bu kaymalar, alınan kesitlerin tam olarak şablona uyumlanması sırasında sorun yaratmakta ve istenen anatomik sahalar içerisinde yapılacak ölçümlerde hataya neden olmaktadır. Bu ihtiyaç nedeniyle literatüre 3B atlaslar kazandırılmıştır [230-232].

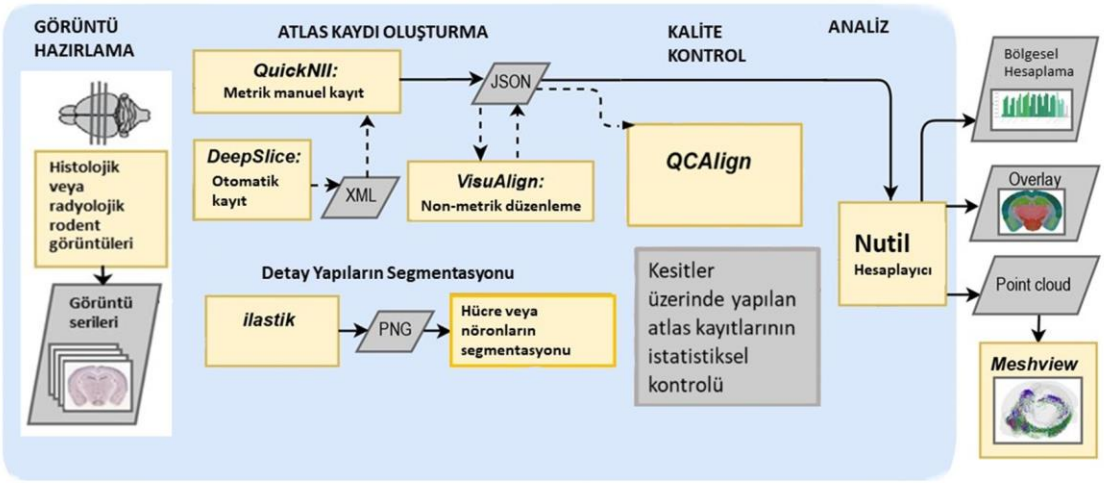
3B atlasların çalışma mantığı, bir landmarka göre ya da rastgele alınmış histolojik ve radyolojik kesitlerin üzerindeki anatomik yapıların yerini belirlemektir. Atlas tabanlı iş akışlarını kullanılarak nörogörüntüleme verileri analiz edilmektedir. Atlas koordinatları, makine tarafından okunabilen mekansal referanslardır. Bu referanslar Atlas terminolojisiyle birleştirildiğinde, o atlasa kayıtlı verilerin otomatik olarak analiz edilmesine olanak sağlar. Atlas tabanlı analizler, histolojik kesit görüntülerinde ya da MRG'de her piksele veya voksele atanan anatomik konumun uzaysal kaydının analizine dayanır. Bu tür iş akışları genelde; görüntü verilerinin (2B veya 3B) bir atlasa kaydedilmesi, özellik çıkarma ve çıkarılan özelliklerin nicelendirilmesi veya görselleştirilmesi olmak üzere üç adımdan oluşmaktadır [233,234]. Mevcut 2B atlaslar, üçüncü eksendeki kayma payını ihmal ederken; 3B atlaslarda araştırmacılar her eksende doğru açıyı ayarlayarak tam olarak ellerindeki kesite uygun anatomik yapıları inceleyebilmektedir. Bu sınırlamaları aşmak ve atlas kayıtlarının analizi içim, mevcut 3B referans atlaslarına dayalı olarak kemirgen beyni görüntü serilerinden nicel ve nitel analiz için QUINT iş akışı oluşturulmuştur [235,236].

QUINT iş akışı, fare veya sıçan beyninden alınan seri histolojik görüntülerde etiketli alanların atlas bazlı ölçümünü desteklemek üzere tasarlanmış bir yazılım paketinden oluşur. Tüm yazılımlar, grafiksel kullanıcı arayüzlerine sahiptir, kodlama becerisi gerektirmez. QUINT iş akışı, 3B atlas üzerinden alınan anatomik alandaki hücrelerin görselleştirilmesine ek olarak; nesne sayımları ve nesne alanlarını ölçer. Şuanda yazılım paketinde Allen Fare Beyin Atlası versiyon 3 (2015 ve 2017) (CCFv3), Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan

Beyin Atlası versiyon 2, 3 ve 4'ü içeren atlaslar kullanılmaktadır. QUINT iş akışı hücre sayımı ve dağılımı ile anatomik yapıların değerlendirilmesi için kullanılabilir [222,237].

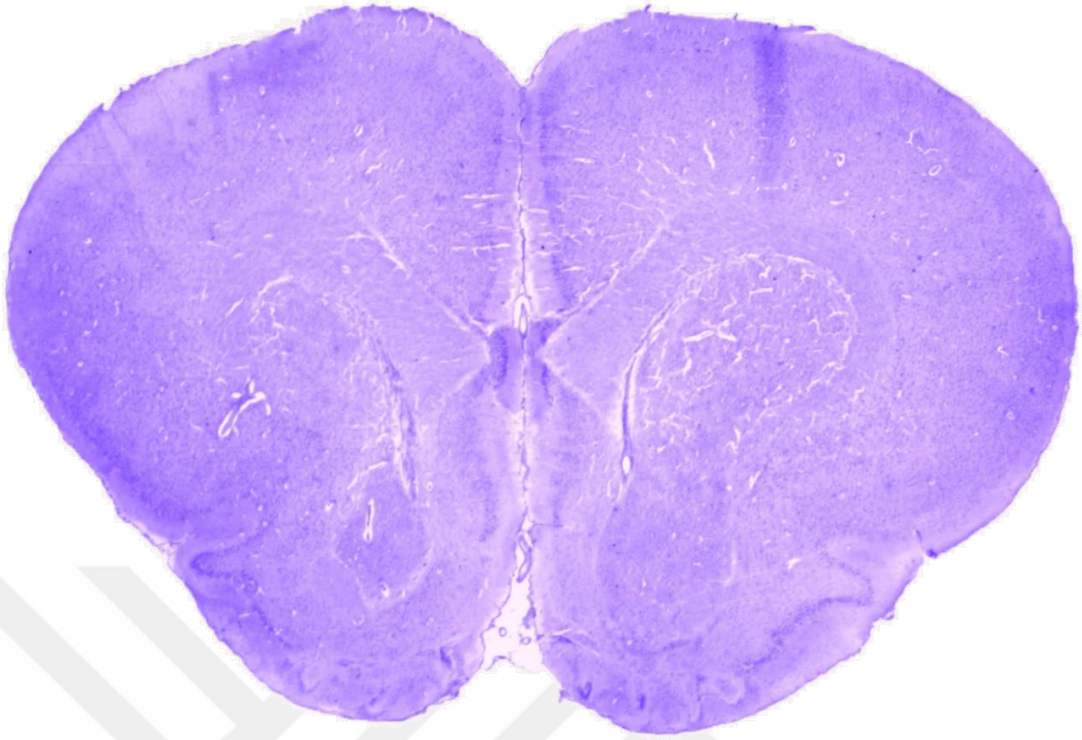
2.11.1. QUINT iş akışı organizasyon şeması ve işlem basamakları

Şekil 2.19., QUINT iş akışınına ait basamakları özetlemektedir. İşlem basamakları aşağıdaki sıralamada ilerlemektedir.



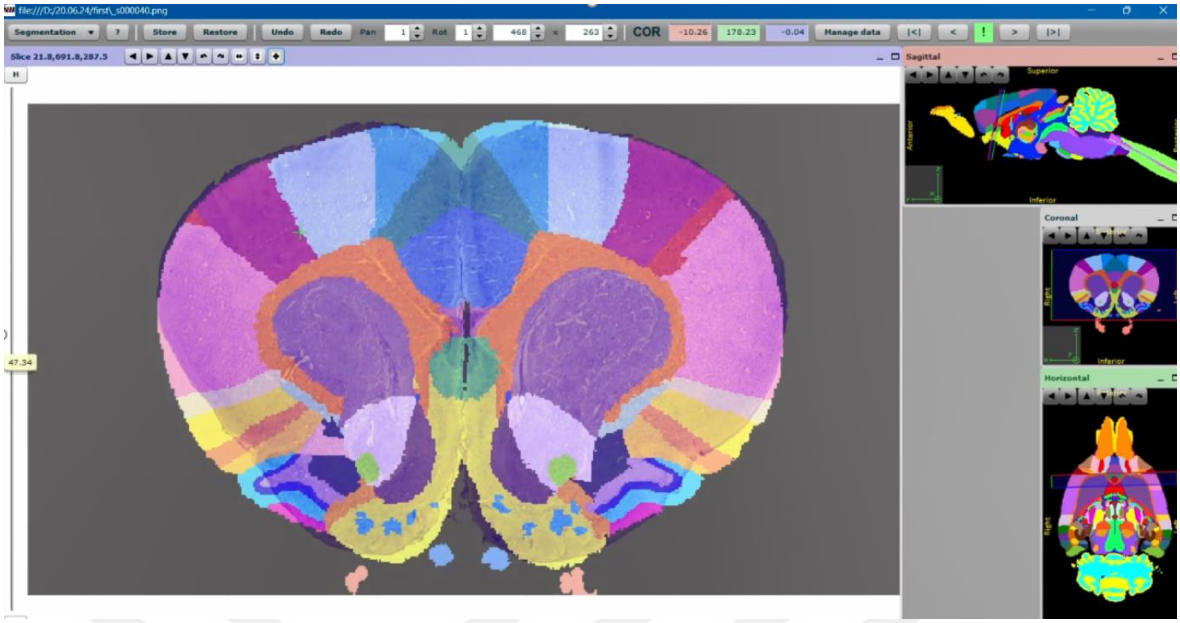
Şekil 2.19. *QUINT iş akışının çalışma organizasyonu [235]*

1. Nutil veya başka bir görüntü analiz aracı kullanarak, görüntünün iş akışına uygun formata getirilmesi gerekir [238]. (Görsel 2.2.). QuickNII, 24 bit .png (Portable Network Graphic) ve .jpeg'i (Joint Photographic Experts Group) desteklemektedir. 16 megapiksele kadar (örneğin 4000x4000 veya 5000x3000 piksel) olan görüntüler yüklenebilir, ancak QuickNII için kullanışlı görüntü alanı yaklaşık 1500x1000 pikseldir. İş akışı için her görüntü dosyası bilgisayara kaydedilirken "_s00xx" şeklinde kaydedilmelidir. Bunun nedeni programın "_s" şeklinde kodları taramasından kaynaklanmaktadır.

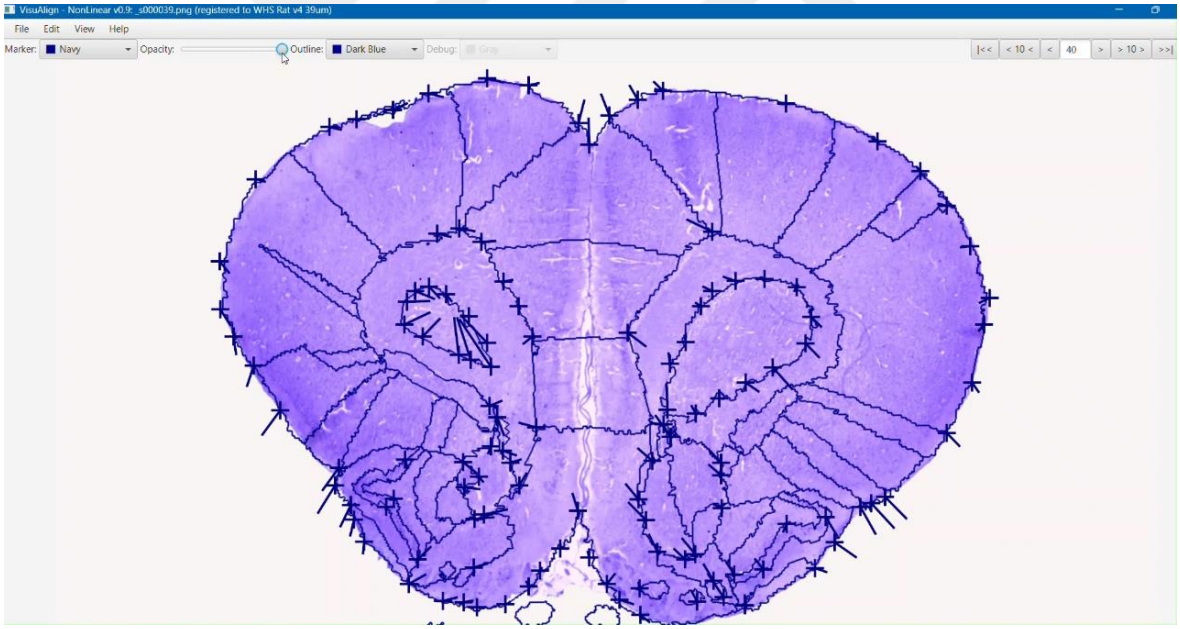


Görsel 2.2. *Tüm gruplara ait sıçan beyin dokusundan koronal düzlemde, 5 µm kalınlığında alınan histolojik seri kesit görüntülerinin QUINT iş akışına uygun formatta hazırlanması (krezil viole boyama, 1x büyütme)*

2. QuickNII (Görsel 2.3.), VisuAlign (Görsel 2.4.) veya DeepSlice ile histolojik kesit görüntüleri uygun atlasa göre referans şablonların kaydedilmesi. Eksenel kayıt QuickNII kullanılarak gerçekleştirilir, ardından VisuAlign düzlemsel yöntemler kullanılarak kaydın iyileştirilmesine olanak sağlanır ve koronal sıçan beyni bölümleri DeepSlice eksenel kayıt adımını otomatik şekilde gerçekleştirmektedir [237,239]. Buradan elde edilen veriler .json (JavaScript Object Notation), .xml (Extensible Markup Language) formatında kayıt edilmektedir.



Görsel 2.3. *QUICKNII uygulmasıyla referans atlasa göre histolojik kesit kaydı (Elde etmiş olduğumuz histolojik kesitlerimizden görüntünün programa uygulanmış halidir.)*



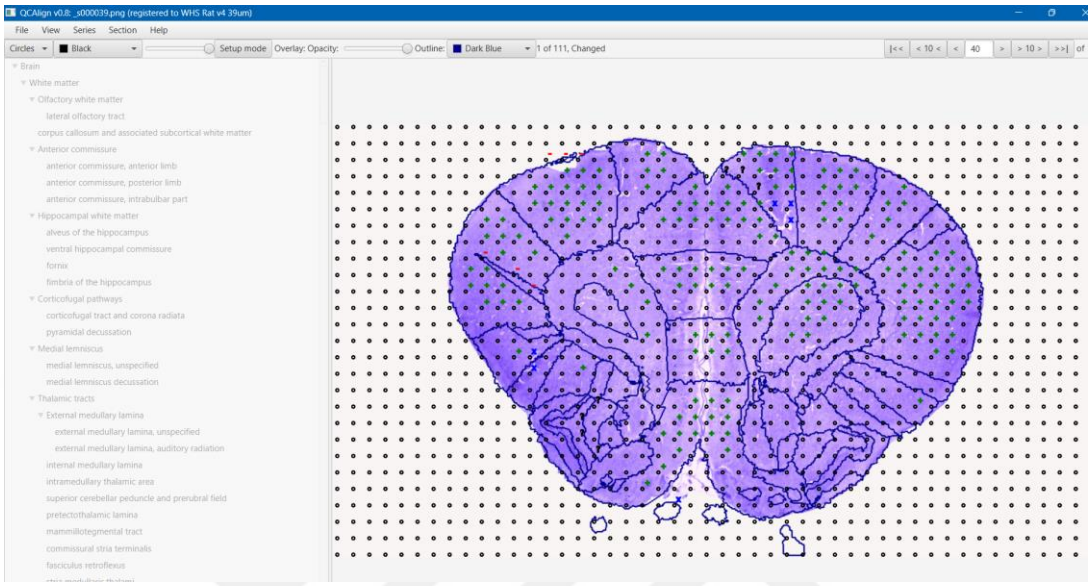
Görsel 2.4. *VisuAlign ile QUICKNII uygulamasında kaydedilen kesitlerimizin manuel yerleştirilme süreci (Elde etmiş olduğumuz histolojik kesitlerimizden görüntünün programa uygulanmış halidir.)*

3. ilastik veya başka bir görüntü analiz aracı kullanarak hücre etiketlenmesi [240],

4. Nutil ile referans atlas bölgelerinde nicel analiz [238],

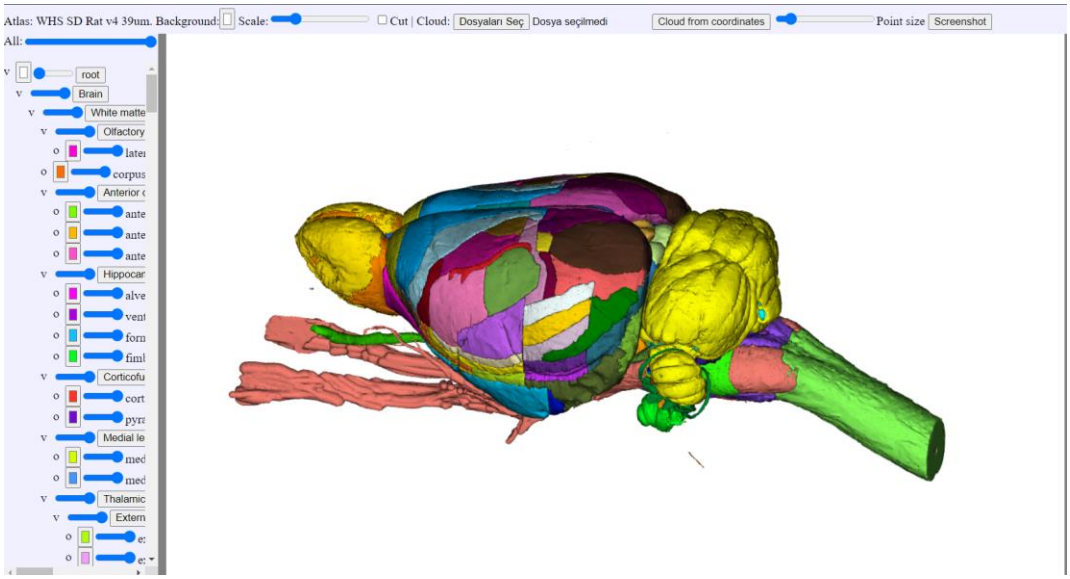
5. QCAlign ile Kalite Kontrol. Bu isteğe bağlıdır ve bölüm görüntülerinin kalite kontrolünün yanı sıra atlas kaydının kalite kontrolünü de destekler. Aynı zamanda atlas

hiyerarşisinin araştırılmasına ve nicelik belirleme için kullanılacak özelleştirilmiş bir hiyerarşi seviyesinin oluşturulmasına da olanak tanır (Görsel 2.5.).



Görsel 2.5. *QCAlign ile doğru anatomik bölgeyi belirleme imkanı sunan yazılım formatı ile kesitsel analiz yapılması (Elde etmiş olduğumuz histolojik kesitlerimizden görüntünün programa uygulanmış halidir.)*

6. Meshview Atlas Görüntüleyici ile 3B atlas görselinde işaretli hücrelerin dağılımı incelenebilir (Görsel 2.6.).



Görsel 2.6. *Online Meshview 3B rat beyin atlası*

Yapılan çalışmalar sonucunda iş akışının stereoloji ve benzer uygulamaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüş ve validasyonları da yapılmıştır [241]. Bu nedenle çalışmamızda kullanılan sıçanların beyin morfometri analizlerinde QUINT iş akışı kullanılarak stereolojik ölçümler gerçekleştirilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney için Etik Kurul Kararı Alınması

Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 20.01.2022 tarihinde 2022/02 Protokol No ve 6371 sayılı Etik Kurul onayı alındıktan sonra deney hayvanları çalışma etiğine uygun şekilde, çalışma süreci yürütülmüştür. Çalışmanın stereoloji, davranış testi, histolojik ve biyokimyasal uygulamaları "Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı" araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma bütçesinin tamamı Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ADYUBAP'ın TIPFDP/2022-0001 proje no'lu kararı gereğince karşılandı.

3.2. Deney Hayvanları Bakım ve Beslenmesi

Bu çalışmada FÜDAM'dan, 8-10 haftalık erişkin 28 tane Sprague Dawley cinsi erkek sıçan alındı. Ortam sıcaklığı 22–25˚C'de sabit tutularak, 12 saat ışık/12 saat karanlık (07:00-19:0019:00-07:00/) olacak şekilde FÜDAM laboratuvarında sıçanlar takip edildi. Uygun kafeslerde, her gün sıçanlar beslenip altları temizlendi. Tüm sıçanlara aynı standart sıçan yemi çelik kaplarda verildi ve sıçanların ad libitum su, yiyecek alması sağlanmış oldu. Normal çeşme suyu cam biberonlarla sıçanlara verildi (Görsel 3.1.).

Görsel 3.1. *Deneyde kullanılan sıçanların deney sürecinde bakımı*

3.3. Deney için Oluşturulan Gruplar

Çalışmada, 8-10 haftalık ve ağırlıkları 200-250 gr arasında değişmekte olan, Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar (power analizine göre belirlenen denek sayısı, n=28) kullanıldı. Deney grupları eşit sayıda sıçan içerecek şekilde dörde ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol) (n:7): Deney süresince (30 gün) her gün 2 ml/kg salin i.p yol ile verildi.

Grup 2 (AH) (n:7): Her gün 2 mg/kg SCP (Skopolamin hidrobromür, Sigma-Aldrich Chemical Co.'dan (St Louis, MO, USA)) 2ml salin içerisinde çözdürülerek i.p yol ile verildi [242] (Görsel 3.2.).

Grup 3 (AH+C) (n:7): Deney süresi boyunca 2 mg/kg SCP, ardından 2 mg/kg Cortexin (Koptekcnh; Geropharm pharmaceutical company, Saint Petersburg, Russia) salin içerisinde çözdürülerek i.p olarak verildi.

Grup 4 (Cortexin) (n:7): Her gün 2 mg/kg Cortexin 2 ml salin içerisinde çözdürülerek i.p yol ile verildi [243].

Görsel 3.2. *Skopolamin hidrobromür koyu renkli bir şişede salin içerisinde çözdürülerek sıçanlara enjekte edildi.*

3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Doku-Kan Örneklerinin Alınması

Otuz günlük deney süreci bittikten 24 saat sonra, 10%'luk Ketamin (Alfamine; Alfasan IBV, Woerden, The Netherlands) ve 2%'lik Xylazin (Alfazine; Alfasan IBV, Woerden, The Netherlands) i.p olarak sıçanlara uygulandı [244]. Anestezi altında sıçanların kan, beyin ve beyincik dokuları alındı (Görsel 3.3.). Beyin ve beyincik dokularının ağırlıkları ölçüldü (Görsel 3.4.). Sekiz dakika 4000 rpm'de (Hettich ROTİNA 380/380R, Germany) santrifüj edilen kan örneklerinden, serumlar alındı. Serum örnekleri analiz tarihine kadar -80°C'de saklandı. Beyin, beyincik dokuları ise %10'luk formaldehitte oda ısısında muhafaza edilerek stereolojik ve histolojik çalışmalar için uygun koşullarda saklandı. Beyin sapı dokusu ise biyokimyasal işlemler için -80°C'de muhafaza edildi (Görsel 3.5.).

Görsel 3.3. *Anestezi altındaki sıçanlardan intrakardiyak kan alımı*

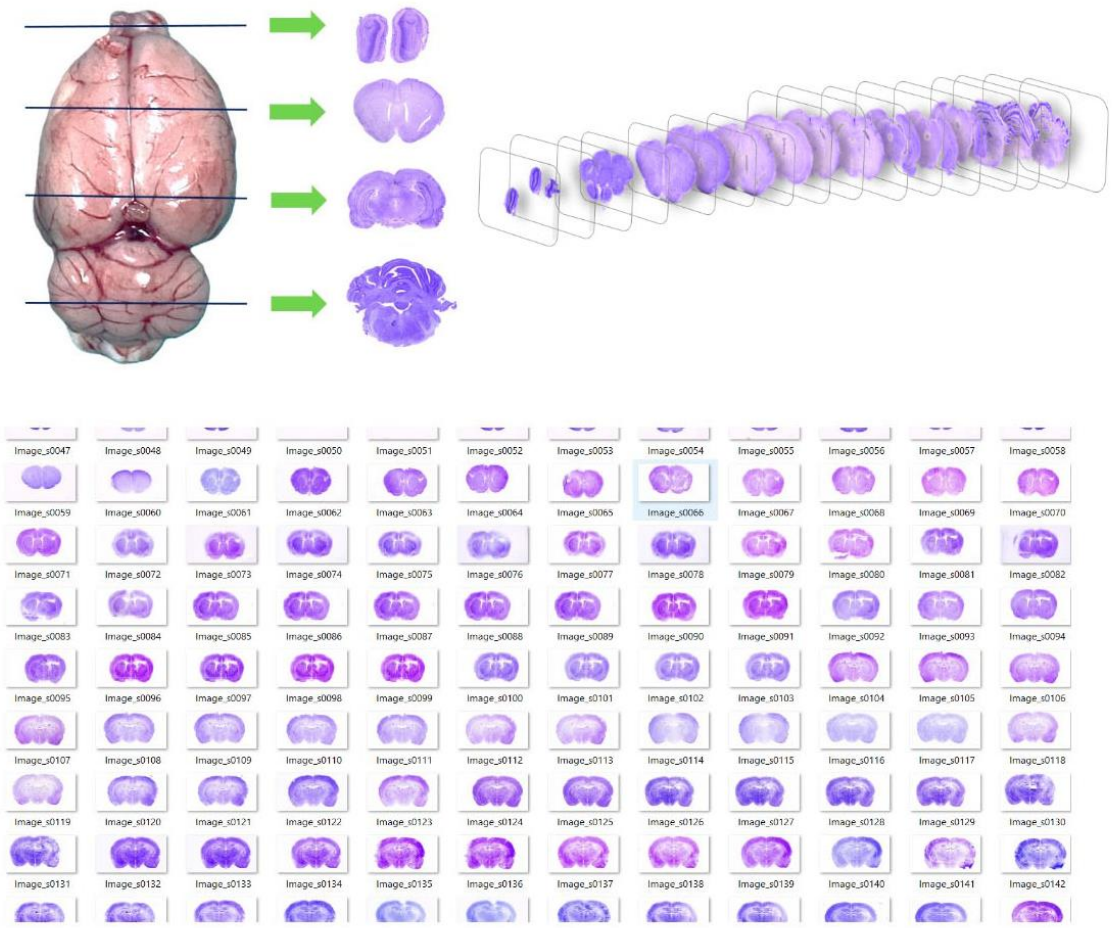
Görsel 3.4. *Deney sonunda sıçanların beyin ve beyincik dokularının ağırlık ölçümü*

Görsel 3.5. *Deney sonunda alınan dokuların formaldehitte saklanması*

3.5. Beyin Sahalarının Volumetrik Analizi

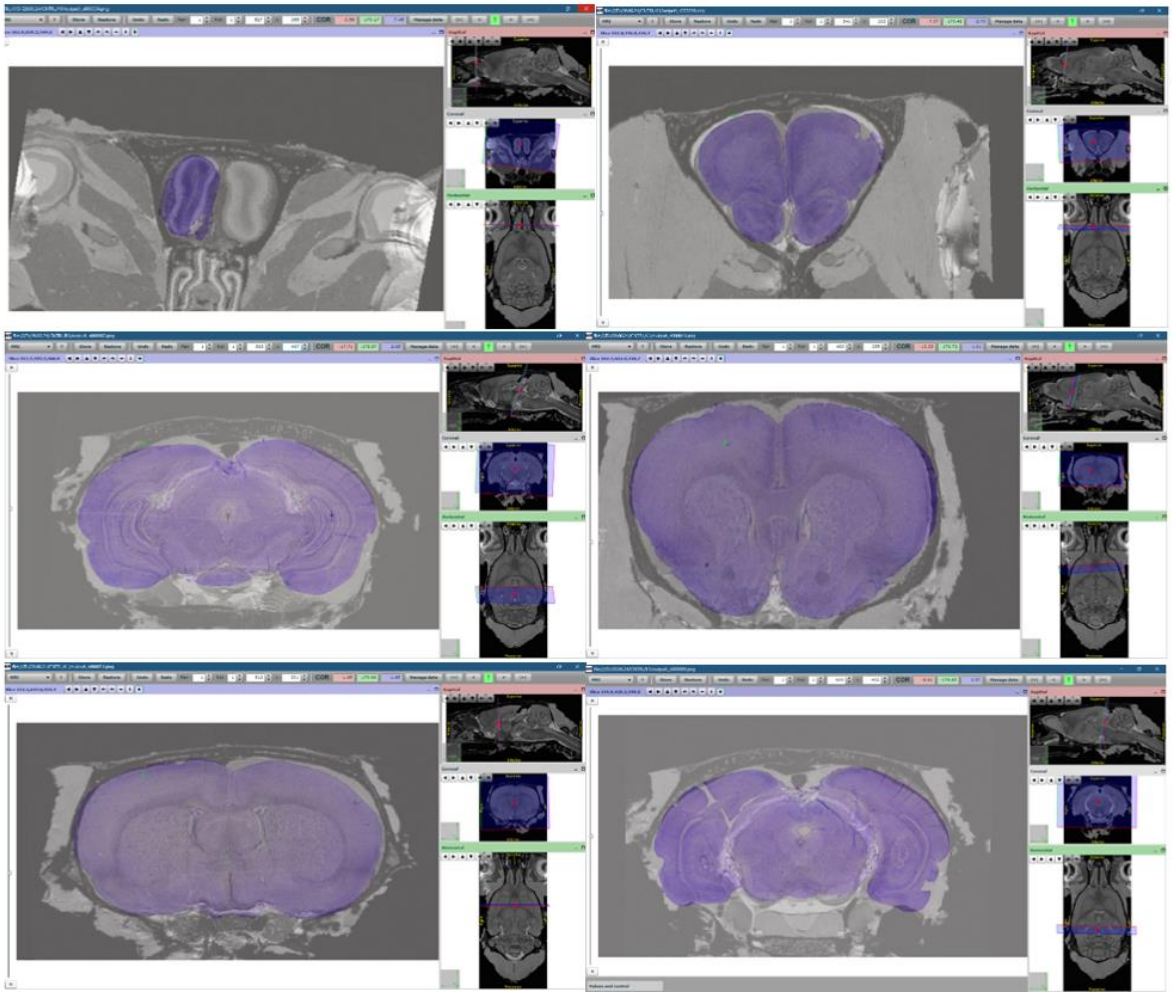
%10'luk formaldehit ile fikse edilen beyin ve beyincik dokuları rutin histolojik doku takibine alınarak parafin bloklara gömüldü (Görsel 3.6.). Her bir beyin ve beyincik doku bloklarından SRÖ kuralına göre 1/10 oranında 5 µm kalınlığında seri kesit alındı ve sonucunda totalde ortalama 300-400 kesit elde edildi. Elde edilen kesitler hacim analizlerinin yapılması için krezil viole metodu ile boyandı. Değerlendirmeler ışık mikroskobunda çekilen görüntüler üzerinde gerçekleştirildi. Bunun için kesitlere ait tüm görüntüler, Nikon SMZ745T marka mikroskoba ekli dijital renkli kamera eklentili Nikon XFCAM-5MP ışık mikroskobu kullanılarak fotoğraflandı. Görseller fotoğraflanırken beyin için 1/1, beyincik için 1/2 oranında alan örneklemesi yapıldı (Görsel 3.7.).

Görsel 3.6. *Formaldehitten çıkarılan dokuların histolojik takibi ve parafin bloklara gömülmesi*



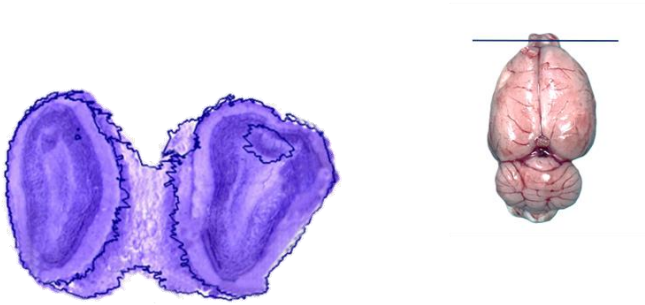
Görsel 3.7. *Deney sonunda çıkarılan sıçan beyinlerinden alınan seri kesitlerin ışık mikroskobu görüntüsü (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örneklerinin hazırlanması, 1x büyütme,krezil viole boyama)*

QUINT iş akışında Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlası versiyon 4 referans alınarak, ölçüm yapılacak anatomik alanlar histolojik beyin kesitleri üzerindeki tek tek organize edildi. Histolojik kesitlerdeki anatomik yapıların, beyin atlasına uygun olacak şekilde oluşturulan formatı QUICKNII programında kaydedildi (Görsel 3.8.). Bu programdan elde edilen görüntü formatları, histolojik kesit resimleri üzerinde bu kez non-lineer kontrol ve düzenlemeler için VisuAlign programına aktarıldı (Görsel 3.9.). Son olarak atlas ve histolojik kesitler arasındaki kaydın kontrolü için QCalign programı kullanılarak, anatomik bölgelerin yerleşimiyle ilişkili doğruluk payı değerlendirildi.

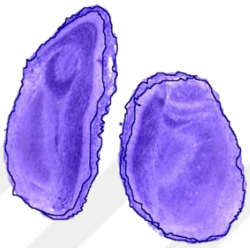


Görsel 3.8. *QUICKNII programında Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlası ile kesitlerin organizasyonu işleminin yapım aşamaları*

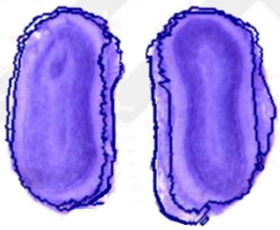
Görsel 3.9. *Görsel 3.8.'de yapılan kayıtların VisuAlign programı kullanılarak Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlası şablonları ile kesitler arasındaki düzlemsel organizasyonun sağlanması*



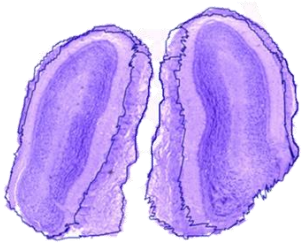
KONTROL



AH

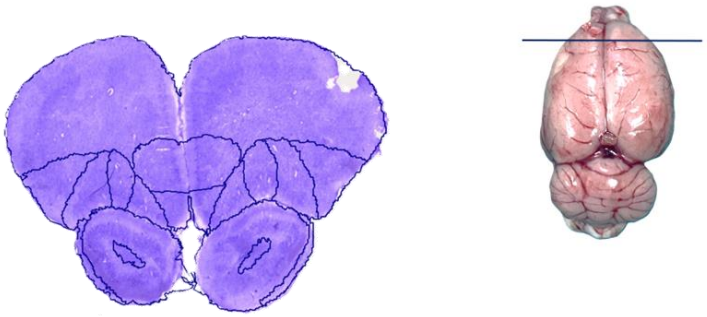


AH+CORTEXİN

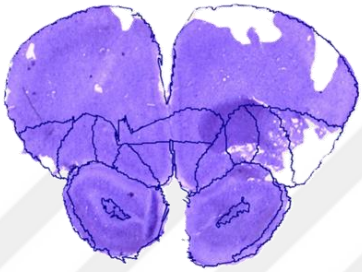


CORTEXİN

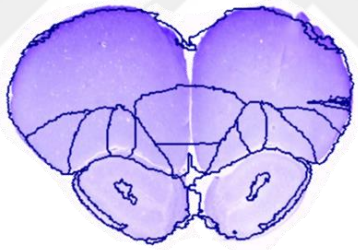
Görsel 3.10. *Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablon örnekleri (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)*



KONTROL



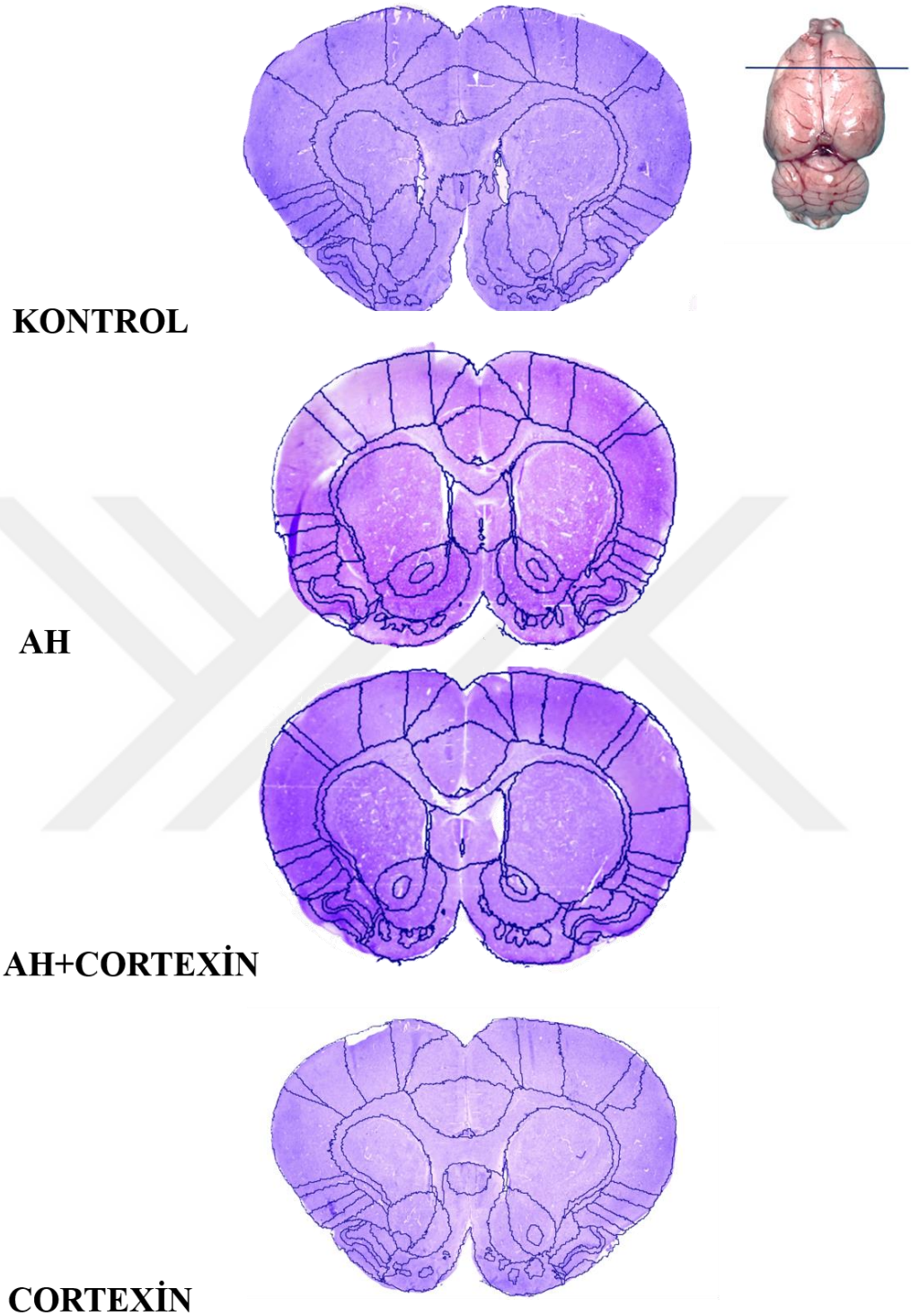
AH



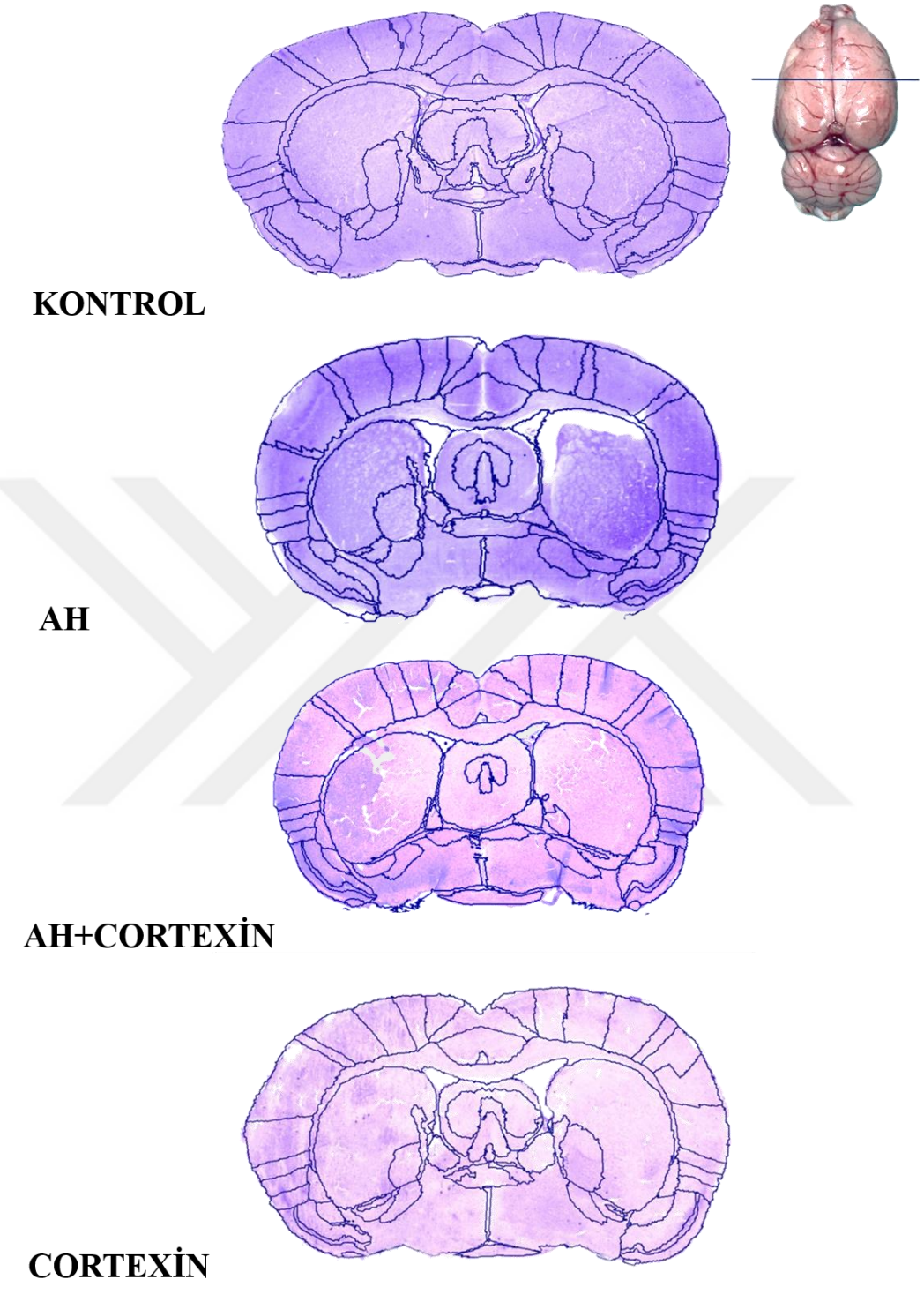
AH+CORTEXİN

CORTEXİN

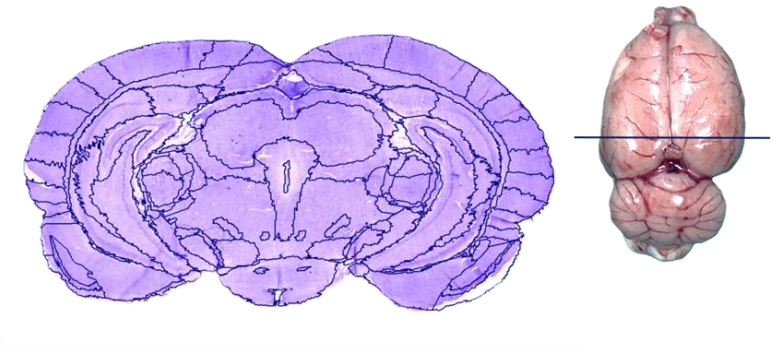
Görsel 3.11. *Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)*



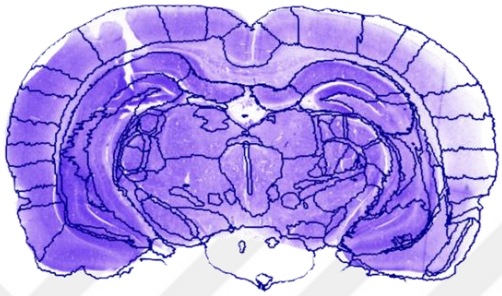
Görsel 3.12. *Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)*



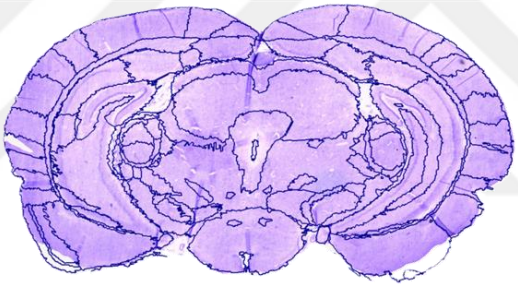
Görsel 3.13. *Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)*



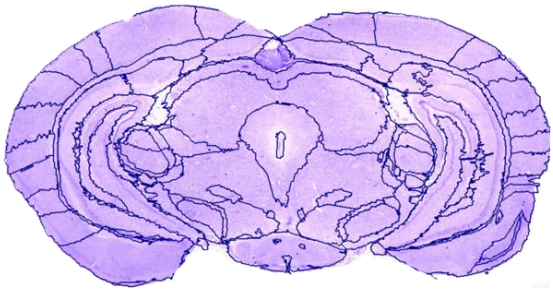
KONTROL



AH

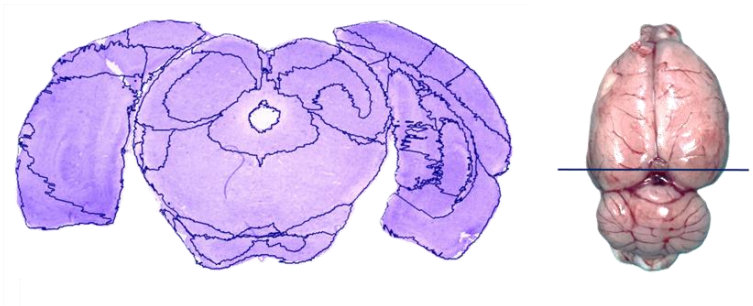


AH+CORTEXİN

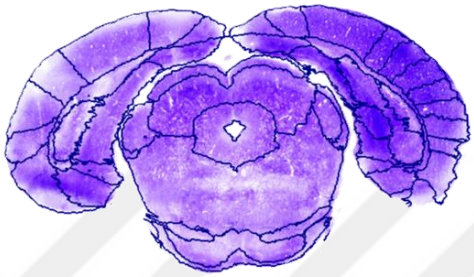


CORTEXİN

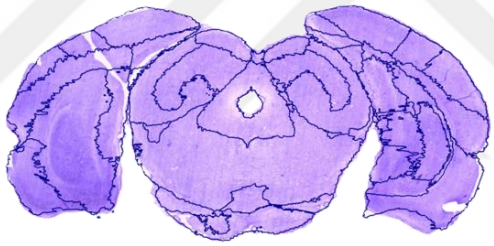
Görsel 3.14. *Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)*



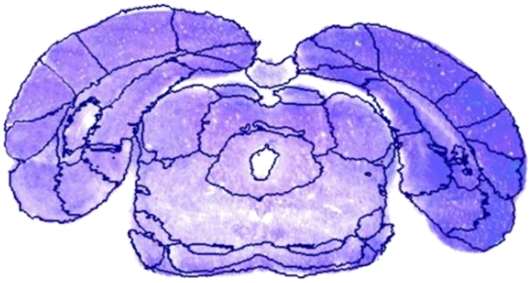
KONTROL



AH



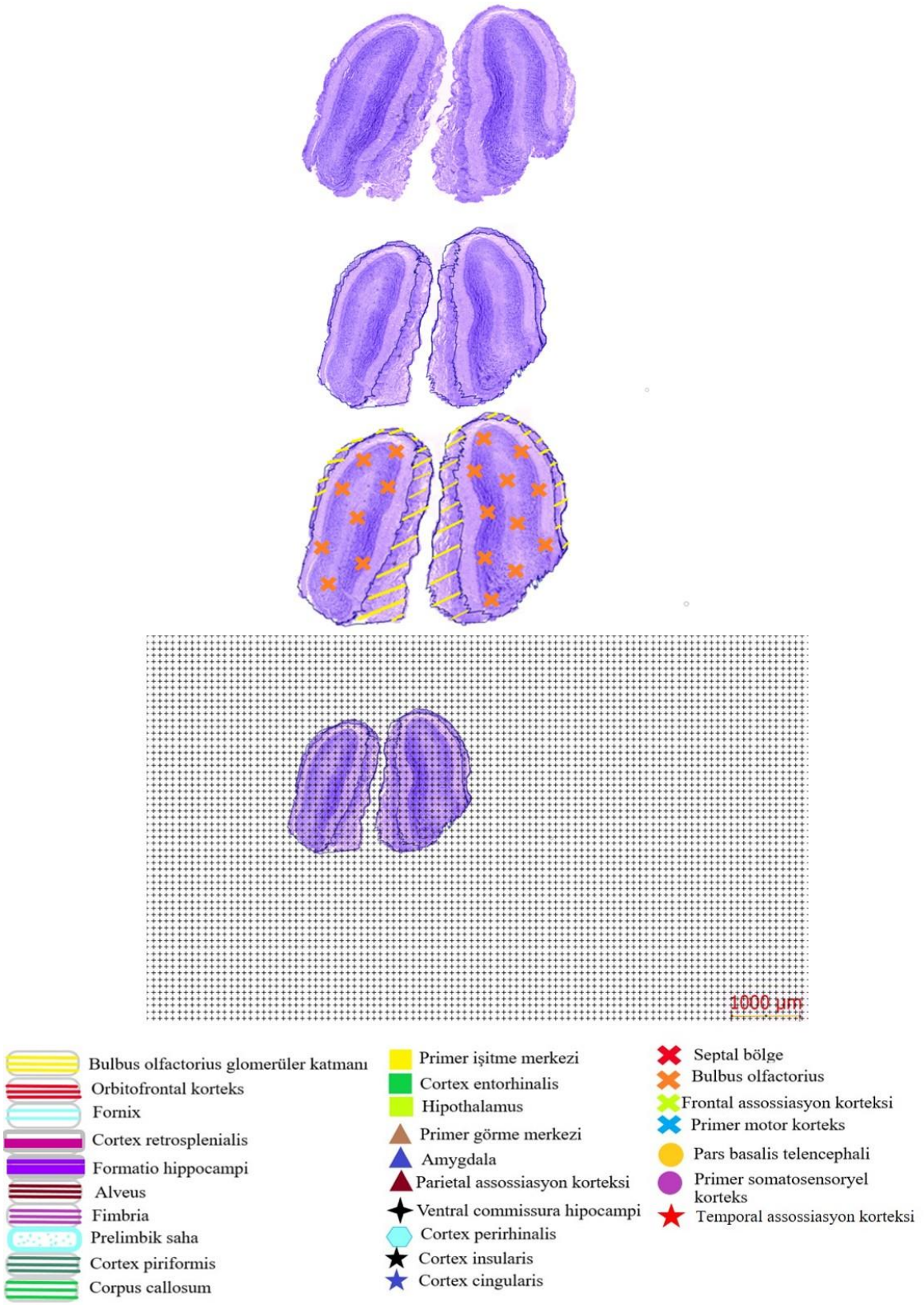
AH+CORTEXİN



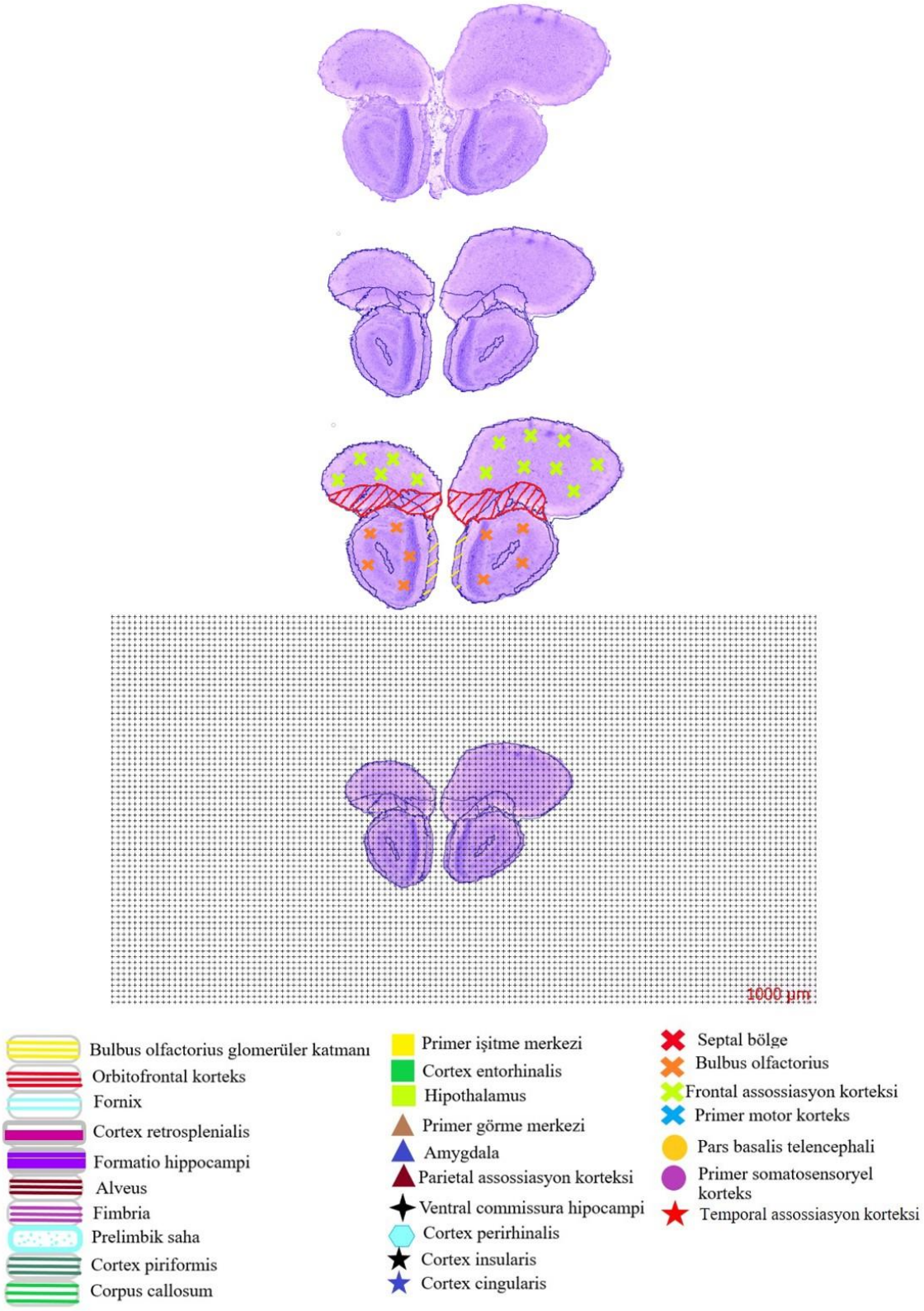
CORTEXİN

Görsel 3.15. *Gruplara ait histolojik seri kesitlerin Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlasına kaydedilmesiyle oluşturulan şablonlar (Sıçan beyin dokusunun coronal düzlemde kesit örnekleri, 1x büyütme, krezil viole boyama)*

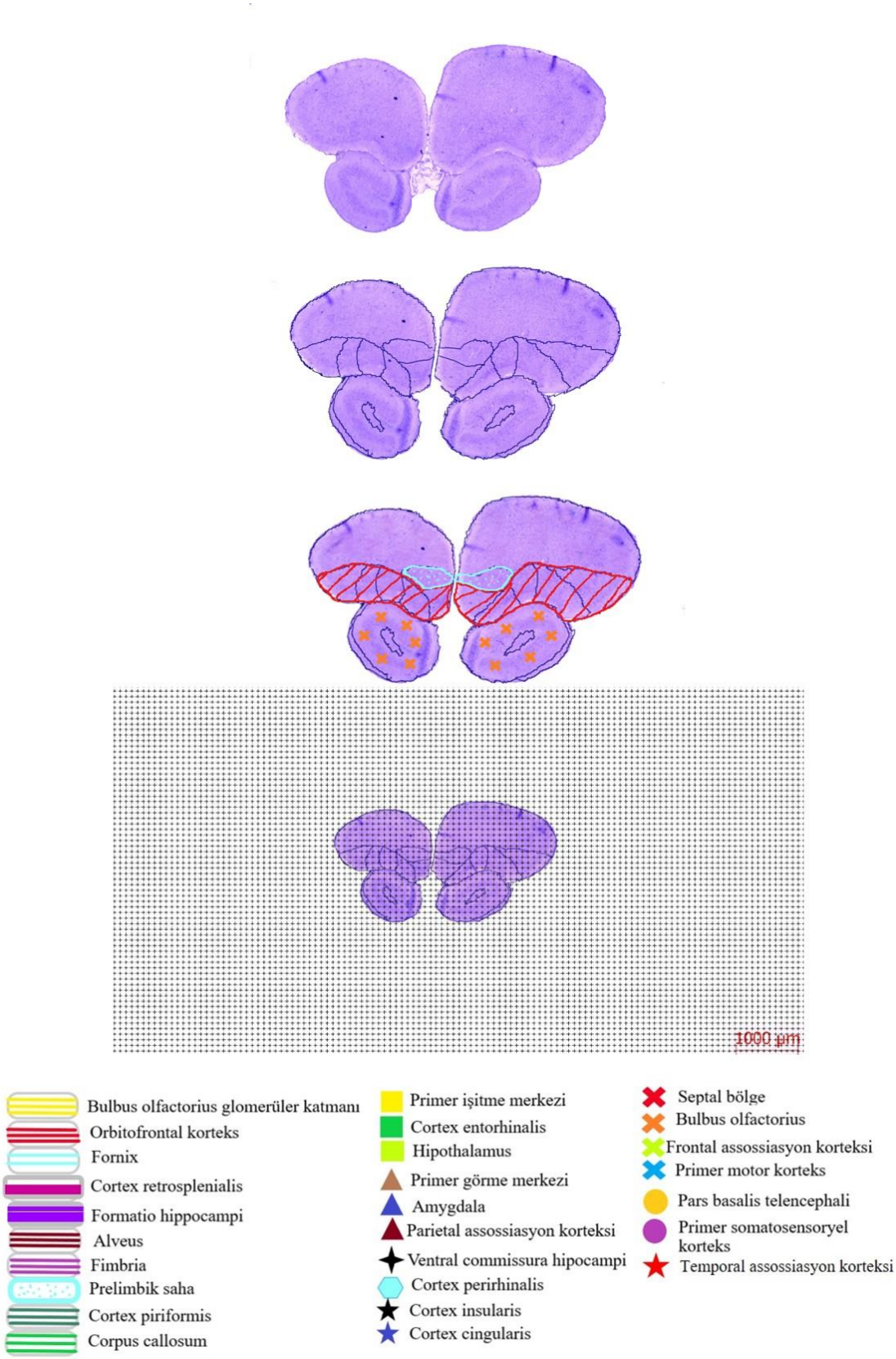
Bu çalışmada Waxholm Space Sprague Dawley Sıçan Beyin Atlası versiyon 4 referans alınarak tasarlanan anatomik sahaların hacimleri Cavalieri prensibiyle ölçüldü. Yukarıda bahsedildiği üzere QUINT iş akışında organize edilen histolojik kesitler üzerindeki anatomik sahalar ImageJ (Image Processing and Analysis in JAVA, NIH, USA) programına aktarılarak ölçümler yapıldı. Kesitler üzerinde hesaplama için; beyin kortikal alanları, formatio hippocampi, corpus callosum, amygdala gibi limbik sistemle ilişkili subkortikal yapılar, bulbus olfactorius, cerebellum seçildi. Hacim değerleri, nokta sayma yöntemi kullanılarak dokulardan elde ettiğimiz kesit görüntülerinin üzerine rastgele yerleştirilmiş düzenli grid noktaları (ilgili anatomik yapıya denk gelen noktalar) sayılarak ImageJ ile hesaplandı. Hacim değerleri hesaplanırken, noktalı alan ölçüm cetveli kullanıldı ve her bir noktanın birim alanı beyin için 900 μm^2, cerebellum için 10000 μm^2 olacak şekilde ayarlandı (Görsel 3.16., Görsel 3.17., Görsel 3.18, Görsel 3.19., Görsel 3.20., Görsel 3.21., Görsel 3.22., Görsel 3.23., Görsel 3.24., Görsel 3.25., Görsel 3.26, Görsel 3.27.).



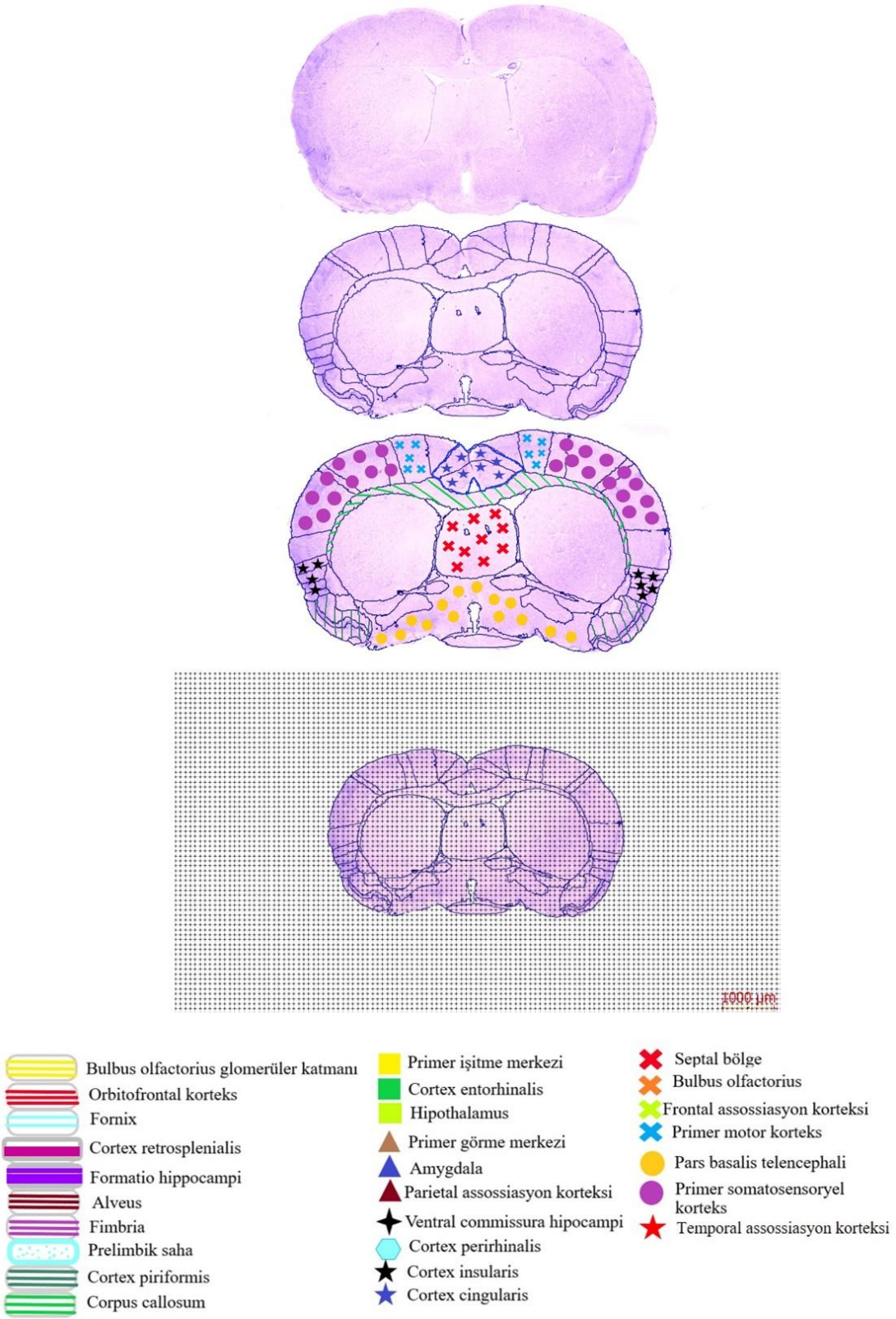
Görsel 3.16. *Bulbus olfactorius ve glomerüler katmanın morfometrik analiz için hazırlanması*



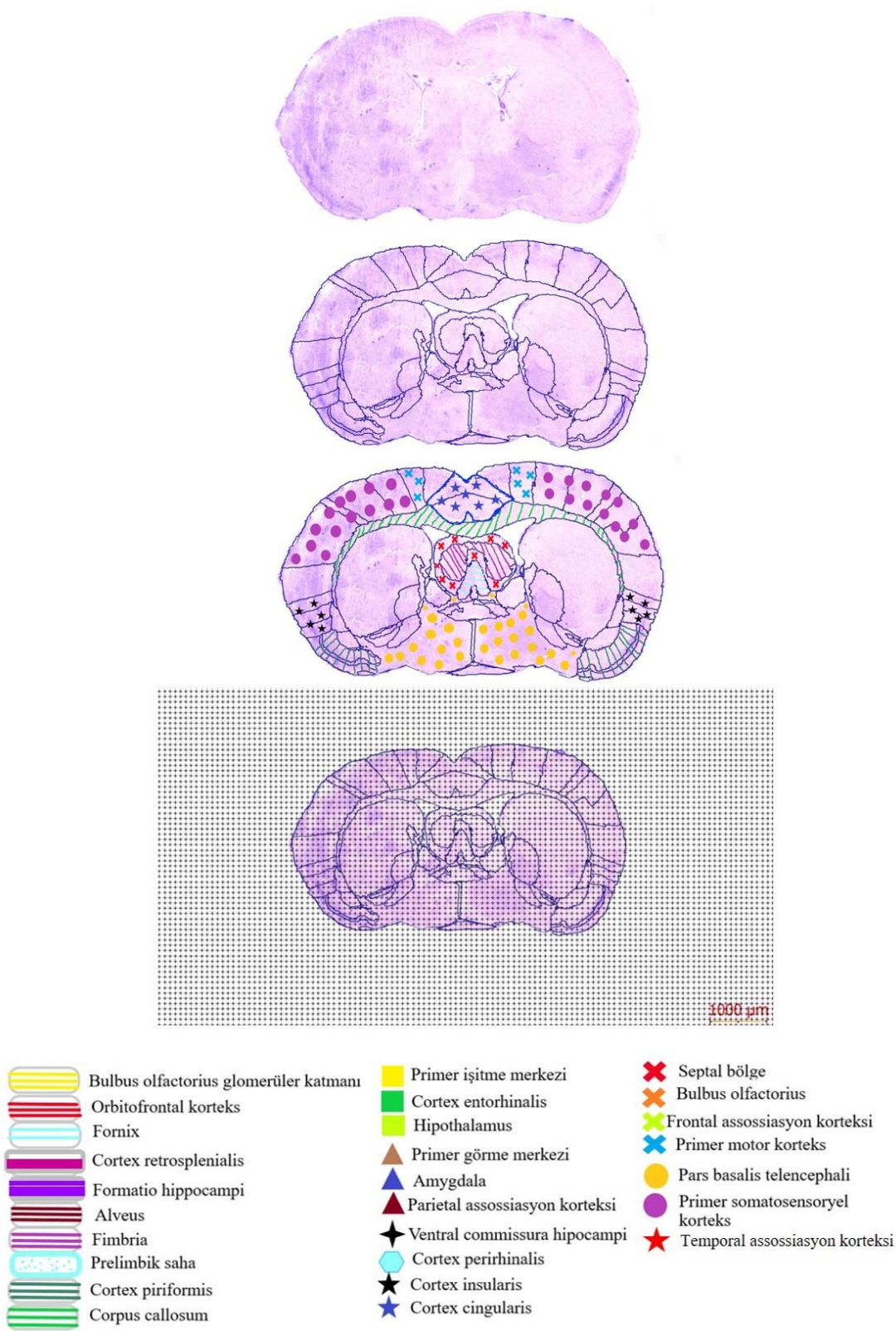
Görsel 3.17. *Bulbus olfactorius, orbitofrontal korteks ve frontal assossiasyon merkezinin morfometrik analiz için hazırlanması*



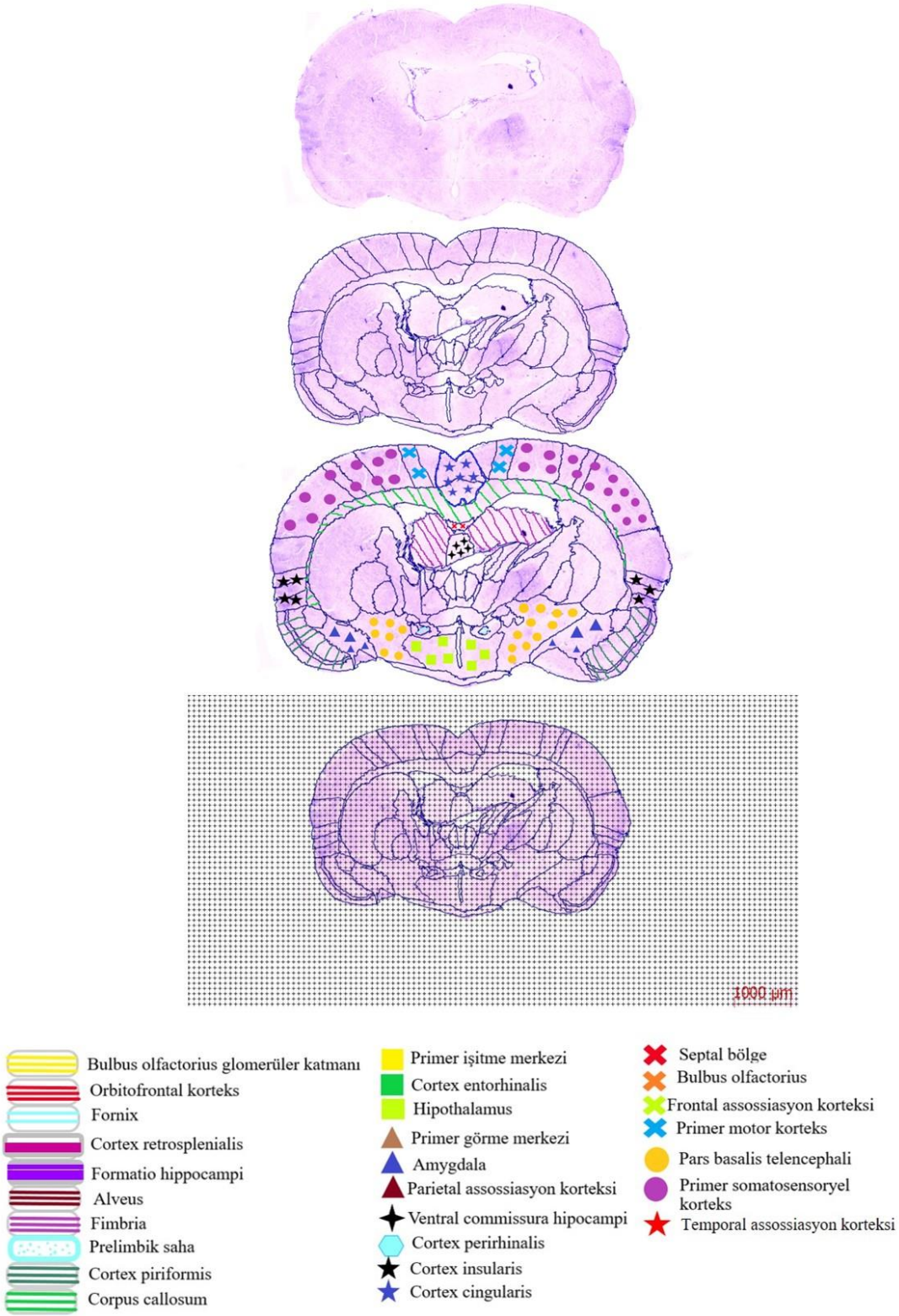
Görsel 3.18. *Orbitofrontal korteks, prelimbik saha ve bulbus olfactorius'un morfometrik analiz için hazırlanması*



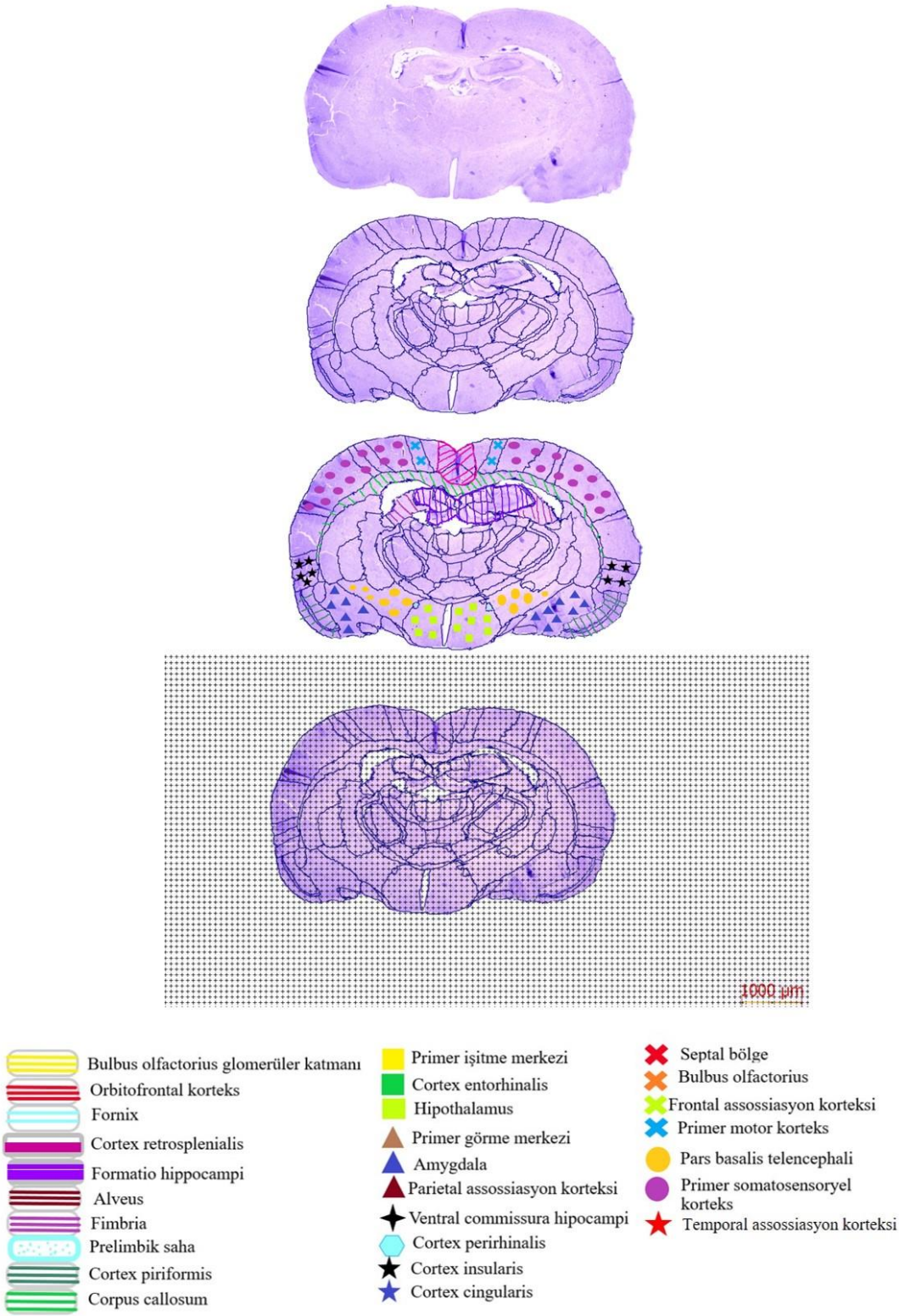
Görsel 3.19. *Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, septal bölge, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex cingularis, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması*



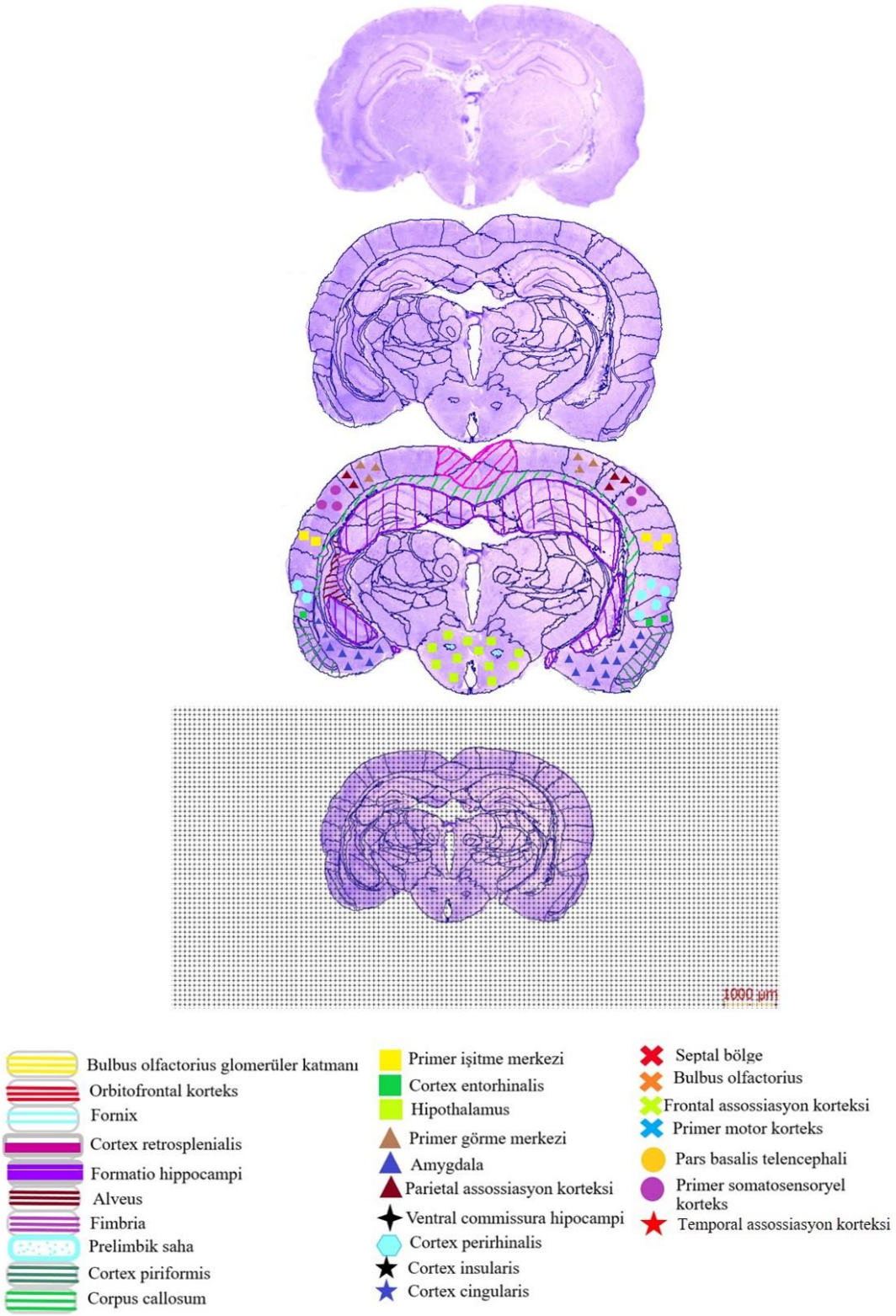
Görsel 3.20. *Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, septal bölge, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex cingularis,fimbria hippocampi, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması*



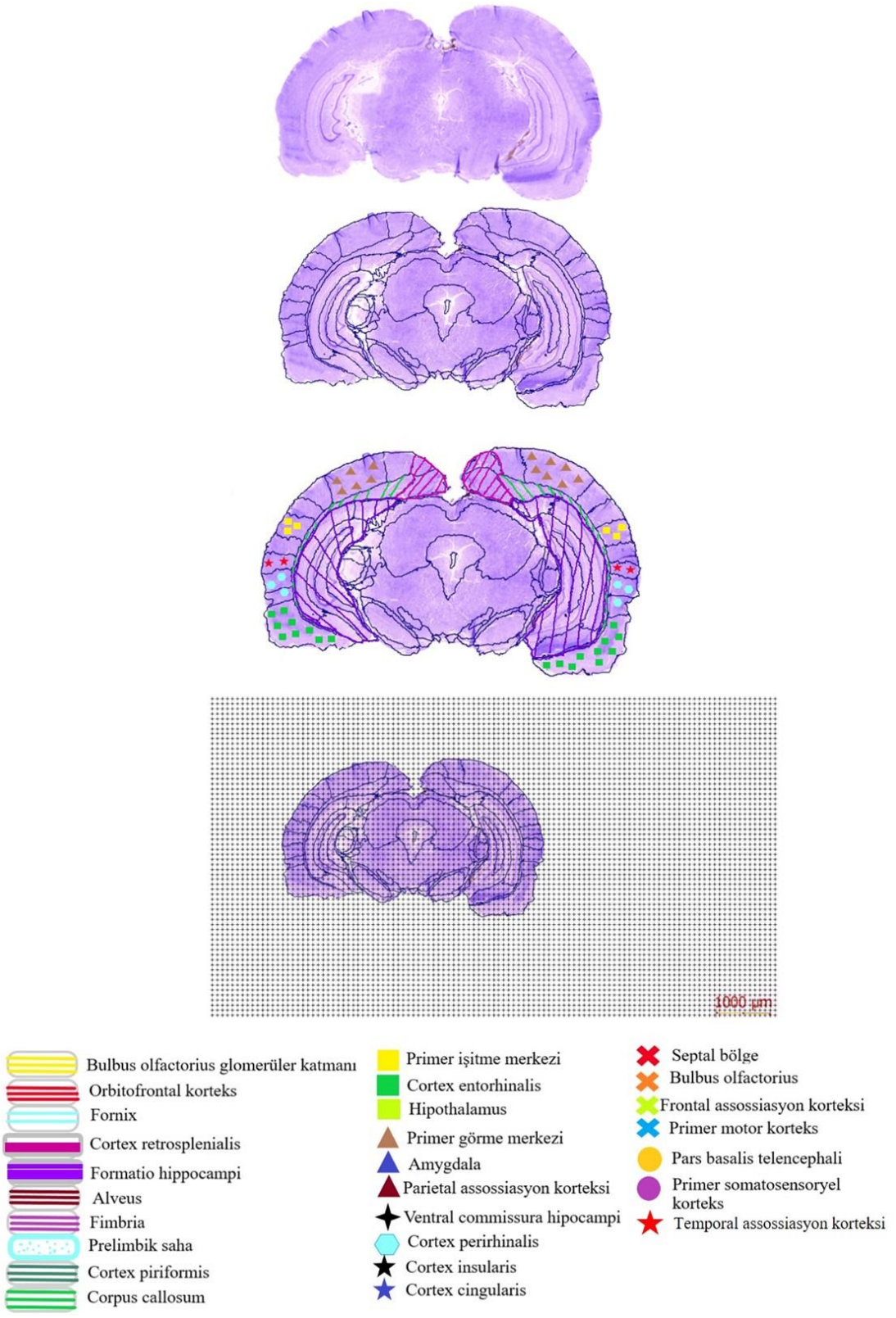
Görsel 3.21. *Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, septal bölge, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex cingularis,fimbria, amygdala, ventral commissura hippocampi, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması*



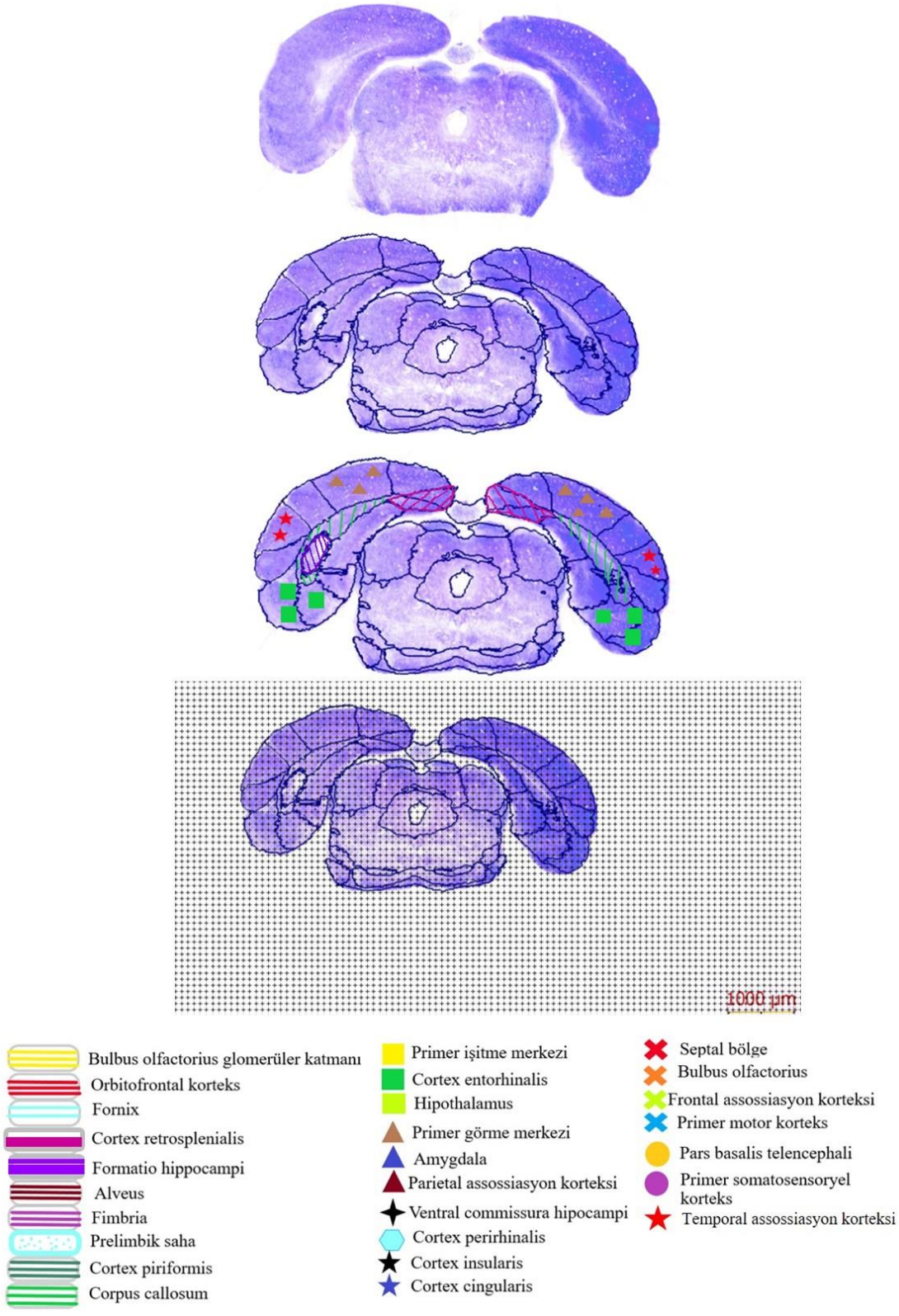
Görsel 3.22. *Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, formatio hippocampi, hipothalamus, cortex piriformis, cortex insularis, corpus callosum, cortex retrosplenialis, fimbria, amygdala, pars basalis telencephali'nin morfometrik analiz için hazırlanması*



Görsel 3.23. *Primer görme merkezi, primer somatosensoryel korteks, formatio hippocampi, hipothalamus, cortex piriformis, cortex perirhinalis, corpus callosum, cortex retrosplenialis,parietal assossiasyon korteksi, fimbria, amygdala, cortex entorhinalis'nin morfometrik analiz için hazırlanması*

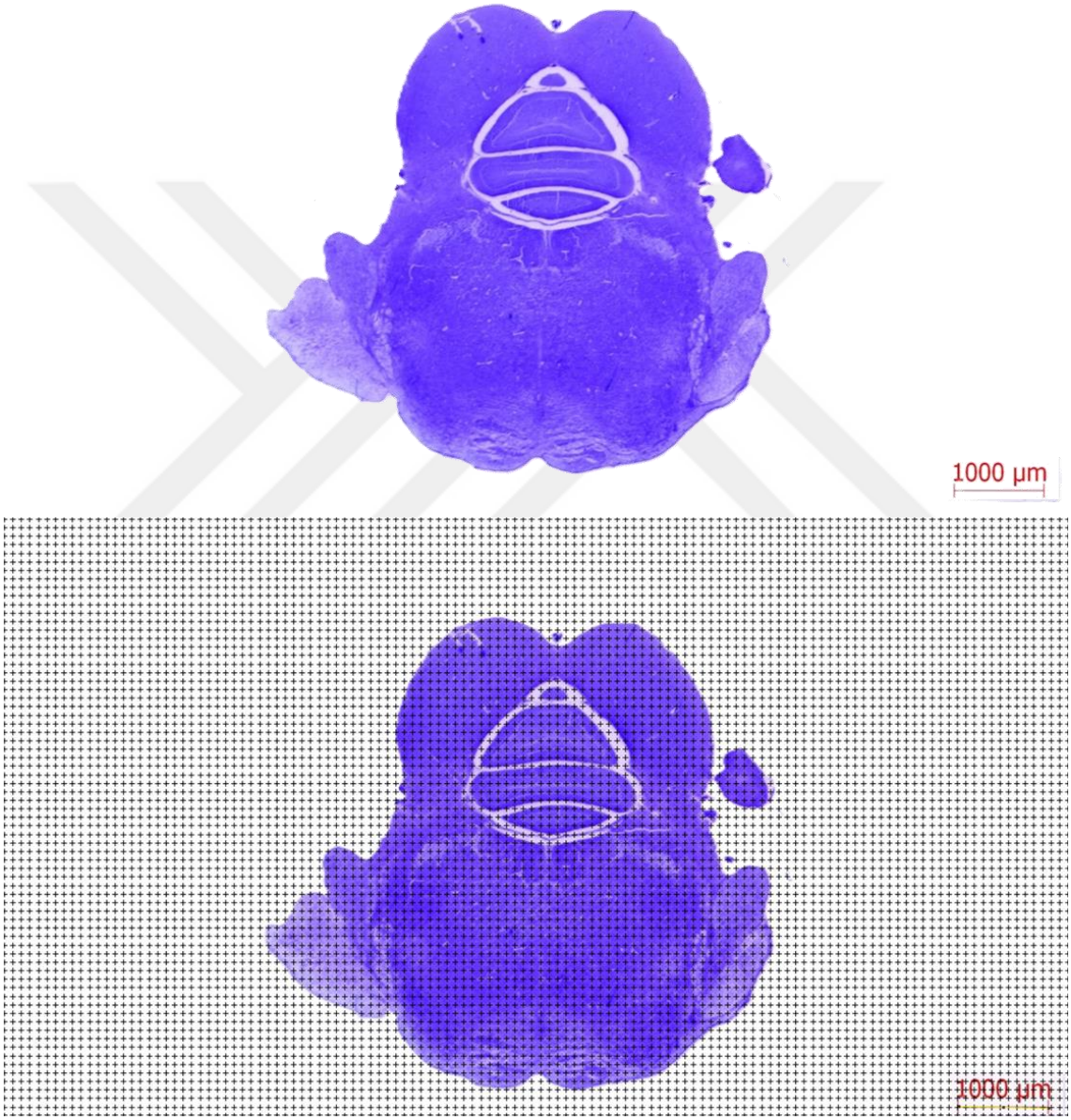


Görsel 3.24. *Primer görme merkezi, primer işitme merkezi, formatio hippocampi, cortex perirhinalis, corpus callosum, cortex retrosplenialis, temporal assossiasyon korteksi, cortex entorhinalis'nin morfometrik analiz için hazırlanması*

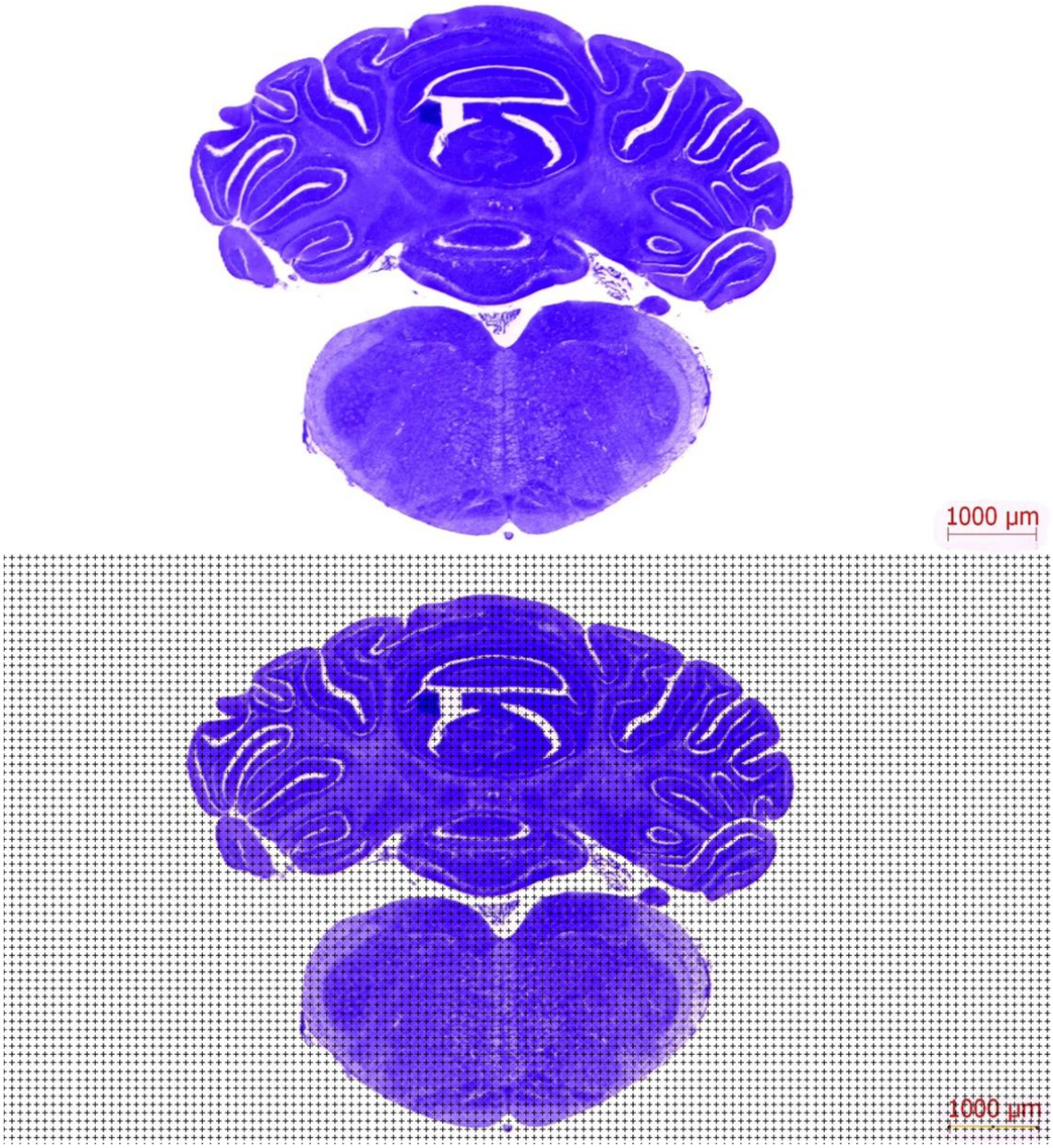


Görsel 3.25. *Primer görme merkezi, formatio hippocampi, corpus callosum, cortex retrosplenialis, temporal assossiasyon korteksi, cortex entorhinalis'nin morfometrik analiz için hazırlanması*

Yukarıda belirtilen ölçüm yöntemi ve gösterilen anatomik bölgeler, histolojik kesitlerimiz Waxholm Space Sprauge Dawley Sıçan Beyni atlasına oturtulduktan sonra; atlasta kayıtlı olan anatomik bölgeler baz alınarak, bu bölgeye denk gelen alanlar üzerinden ölçümler yapılmıştır.



Görsel 3.26. *Cerebellum kesitlerinin ImageJ ile morfometrik analizi*



Görsel 3.27. *Cerebellum kesitlerinin ImageJ ile morfometrik analizi*

Ölçüm cetvelinde nokta yoğunluğu tasarlanırken, değişim katsayısı (DK) ve hata katsayısı (HK) göz önüne alındı [245]. Kesit görüntüleri üzerine noktalı alan ölçüm cetveli yerleştirildikten sonra, seçilen anatomik yapının olduğu bölgedeki noktaların toplam sayısı hesaplandı. Aşağıdaki formül kullanılarak ilgili anatomik yapının hacmi ölçüldü.

$$\mathrm{Vref} = \sum \mathrm{Pi} \times \mathrm{t}$$

$$\mathrm{Pi} = \mathrm{P(a)}$$

$$\sum \mathrm{V} = \mathrm{V1} + \mathrm{V2} + \mathrm{V3} + \cdots$$

“Vref”; İlgili yapının referans veya toplam hacim;

“∑Pi”, Kesit yüzey alanında ilgili yapının üzerinde bulunan toplam nokta sayısı;

“P(a)”, Noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın temsil ettiği alan;

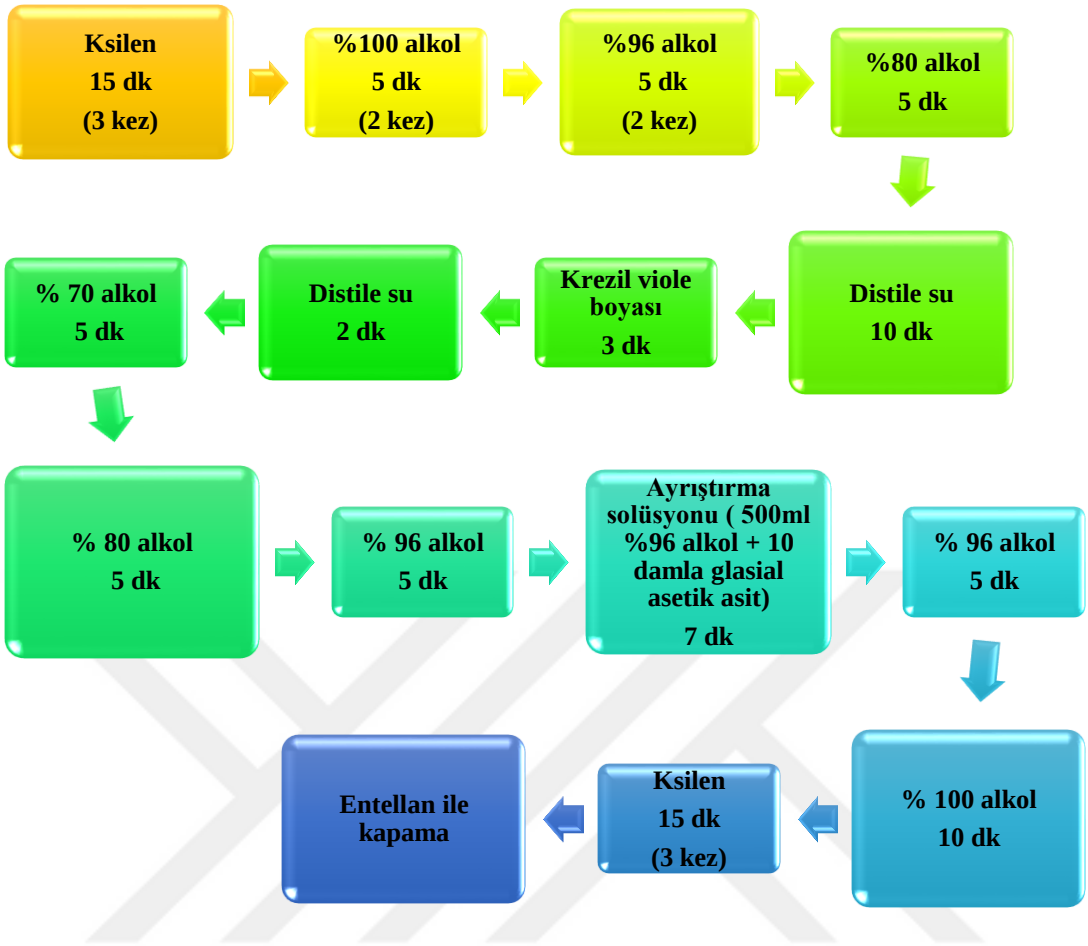
“t” Ortalama kesit kalınlığı;

"V" bir kesite ait hacim değerini temsil etmektedir [215]. Tüm kesitler için aynı formül uygulandı ve ardından kesitlerin hacim değerleri toplanıp ilgili anatomik yapının toplam hacmi hesaplandı.

3.6. Histolojik Analizler

3.6.1. Krezil viole boyama işlemi

%10’luk formaldehit ile fikse edilen beyin ve beyincik dokuları rutin histolojik doku takibine alınarak parafin bloklara gömüldü. Histolojik incelemeler için, 5 µm kalınlıkta parafin bloklardan kesitler alınarak boyama için deparafinize edildi. Boyama için hazırlanan kesitlere krezil viole boyaması yapıldı. 100 ml distile su, 0,1gr krezil viole’ye (Merck, Cresyl violet acetate, FN 1107635, Germany) eklendi. Hazırlanan karışım etüve konuldu. Boyama prosedürü aşağıda verildiği şekilde yapıldı [246]. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek analiz edilip fotoğraflandı (Görsel 3.28.).

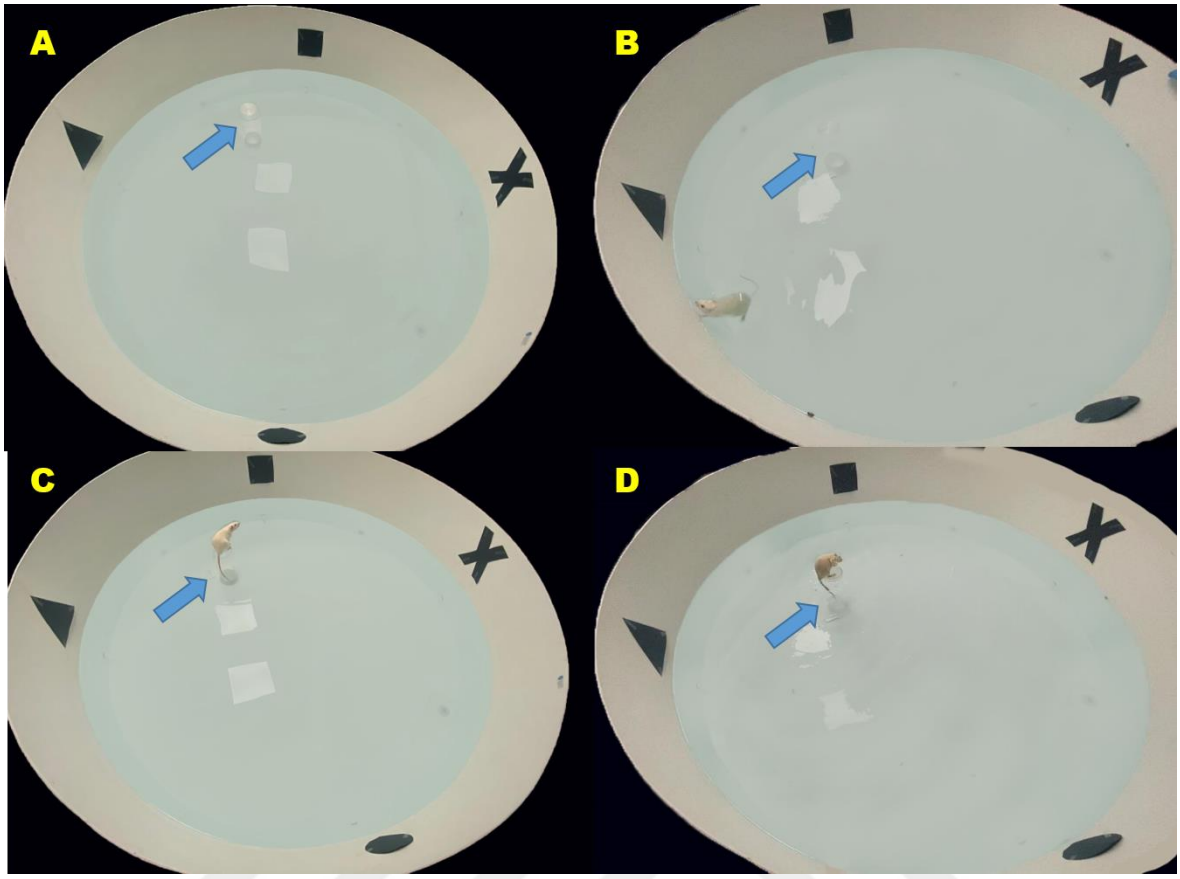


Görsel 3.28. *Histolojik boyama prosedürü*

3.7. Davranış Testi Analizi

3.7.1. Morris su tankı davranış testi

Richard Morris'in 1980'lerde bulmuş olduğu, deney hayvanlarında hafıza ve öğrenme değerlendirilmesinde kullanılan bir davranış testidir. Son zamanlarda sıklıkla kullanılan öğrenme testlerinden biri olup, nörobilişsel bozukluk çalışmalarında kemirgenlerin değerlendirilmesinde kullanılır [247]. Alzheimer'in öğrenme üzerine olumsuz etkilerinin araştırılması için bu çalışmada da Morris su tankı ve probe testi uygulandı.



Görsel 3.29. *Morris su tankı testinin aşamaları. A:Platform tankta bir kadrana yerleştirilir ve deney boyunca sabit kalır. B: Sıçan tankın içerisine bırakılarak platformu bulması beklenir. C:Platformu bulan sıçan bir süre bekletilir. D: Sıçan tekrar aynı işlemlere 4 kez daha tabii tutularak platformu her seferinde bulması beklenir. Mavi ok, şeffaf platformu göstermektedir.*

Morris su tankı testinde, 50 cm yükseklik ile 120 cm çapa sahip galvanize bir su tankı kullanıldı. Test sırasında tank, 25 cm yüksekliğine kadar su ile doldurulduu. 10x10cm ölçülerindeki platform suyun takriben 2 cm altına bırakıldı. 24±2°C'de suyun sıcaklığı sabit tutuldu. Tank ile platformun konumu deney boyunca sabit tutuldu. Deney sırasında sıçanların, uzaysal konumlarını algılayabilmesi amacıyla görsel işaretler tankta suyun dışına yerleştirildi. Tank sanal olarak eşit 4 çeyrekliğe ayrılarak, platform bu çeyreklerden birinin ortasına bırakıldı. Ardından sıçan platform olmayan çeyreklik alanlardan birine bırakılıp, 60 sn'de yüzerek platformu bulması için takip edildi. Hayvan, platformu bulunca 30 sn platformun üstünde dinlenmesine izin verildi. Ardından sıçan tanktan alınarak, 30 sn başka bir kafeste bekletildi. Sonrasında tekrar tanka bırakılarak her hayvan için aynı işlem 4 kez tekrar edildi ve sonucunda platform bulma süreleri kaydedildi. Platformu 60 sn içinde bulamayan sıçanlar platformun üzerine bırakılarak 30 sn burada beklemesi sağlandı. Beş

gün boyunca her hayvan için aynı teste devam edildi ve hayvanların öğrenme becerisi zaman olarak (sn) kaydedildi [248] (Görsel 3.29.).

3.7.2. Probe testi analizi

Son eğitim denemesinden yirmi dört saat sonra, hafıza güçlendirme boyutunun değerlendirildiği bir yoklama testi yapıldı. Hedef alanda geçirilen süre, öğrenmeden sonra gerçekleşen hafıza konsolidasyonunun derecesini göstermektedir. Probe denemesinde, gizli platformun havuzdan çıkarılması dışında, eğitim denemesindeki gibi sıçanlar havuza yerleştirildi. Önceki platform kadranını geçiş süresi ve tüm alanlardaki toplam geçiş süresi 1 dakika boyunca kaydedildi. Sıçanların, platformun ilk yerleştirildiği çeyrek alanın içerisinde yüzdüğü süreler kaydedildi [248,249] (Görsel 3.30.).

Görsel 3.30. *Probe testinde platformun daha önce bulunduğu kadranda, sıçanın yüzme süresi kaydedilir.*

3.8. Biyokimyasal Analizler

3.8.1. Malondialdehid (MDA) analizi

MDA analizi için beyin sapı dokusu Atılgan ve ark. tarafından uygulanan metoda göre yapılmıştır [250]. 250 ml distile suda 0.42 g Tris bazı + 1.43 mmol Tris-HCI, + 3 g KCl ve 0.5 ml Tween 20 kullanılarak tampon çözelti hazırlandı. 0.5 g dokuya 5 ml tampon eklendi. Numuneler, paslanmaz çelik boncuklar (Bullet blender homojenizatörleri, New York, NY) kullanılarak homojenleştirildi (Görsel 3.31.). Homojenatlar, 2,058 x g'de 5 dakika santrifüjlendi ve 1 ml süpernatan, 1 ml %10 (a/h) trikloroasetik asit (TCA) ve 1 ml %0,6 (a/h) tiyobarbitürik asit (TBA), 1 ml damıtılmış su ve 0,5 ml %4 (v/v) hidroklorik asit kullanılarak hazırlandı. Bu karışım 95 °C'de 2 saat inkübe edildi ve oda sıcaklığında soğutuldu. Her bir tüpe 5 ml bütanol ilave edildi, vortekslendi, ardından 1,500 x g'de 5 dakika santrifüjlendi. Butanol fazı geri kazanıldı ve 532 nm'de butanole karşı boş olarak okundu. (x) MDA'nın molar konsantrasyonu, MDA-TBA kompleksinin 532 nm'lik bir molar uyarım katsayısı olan 1.56 x 105/M/cm kullanılarak hesaplandı. MDA (nmol/ml) = A/a × b; MDA (nmol/ml) = [A/ (1,56 x 105M-1 cm-1 × (1 cm)] × seyreltme faktörü. Burada A = absorbans, a = molar sönme katsayısı ve b = ışık yolu). Absorbans değerleri, Draper ve diğerleri tarafından değiştirilen yönteme göre dilüsyon katsayısı ve nmol/ml cinsinden MDA miktarı ile çarpılarak net sonuç elde edildi [250,251].

Görsel 3.31. *Homojenizasyon işlemi sırasında kullanılan cihaz*

3.8.2. Total antioksidan seviyesi (TAS) analizi

Serum örneklerindeki TAS düzeyleri kitlerin (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kataloğunda yazan prosedürlere uygun şekilde ölçüldü. Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) otomatik yıkayıcı plate yıkamasında kullanıldı. ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (AwarenessTechnology Instruments, USA) ile absorbans okuması yapıldı. Analiz sonuçları mmol Trolox equiv./lt cinsinden kaydedildi.

3.8.3. Total oksidan seviyesi (TOS) analizi

Serum örneklerindeki TOS düzeyleri Rel Assay ticari kitlerinin (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kataloğunda yazan prosedürlere uygun şekilde ölçüldü. Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) otomatik yıkayıcı plate yıkamasında kullanıldı. ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (AwarenessTechnology Instruments, USA) ile absorbans okuması yapıldı. Analiz sonuçları μmol H_2O_2 equiv./lt cinsinden kaydedildi.

3.8.4. Serum serotonin ve dopamin analizi

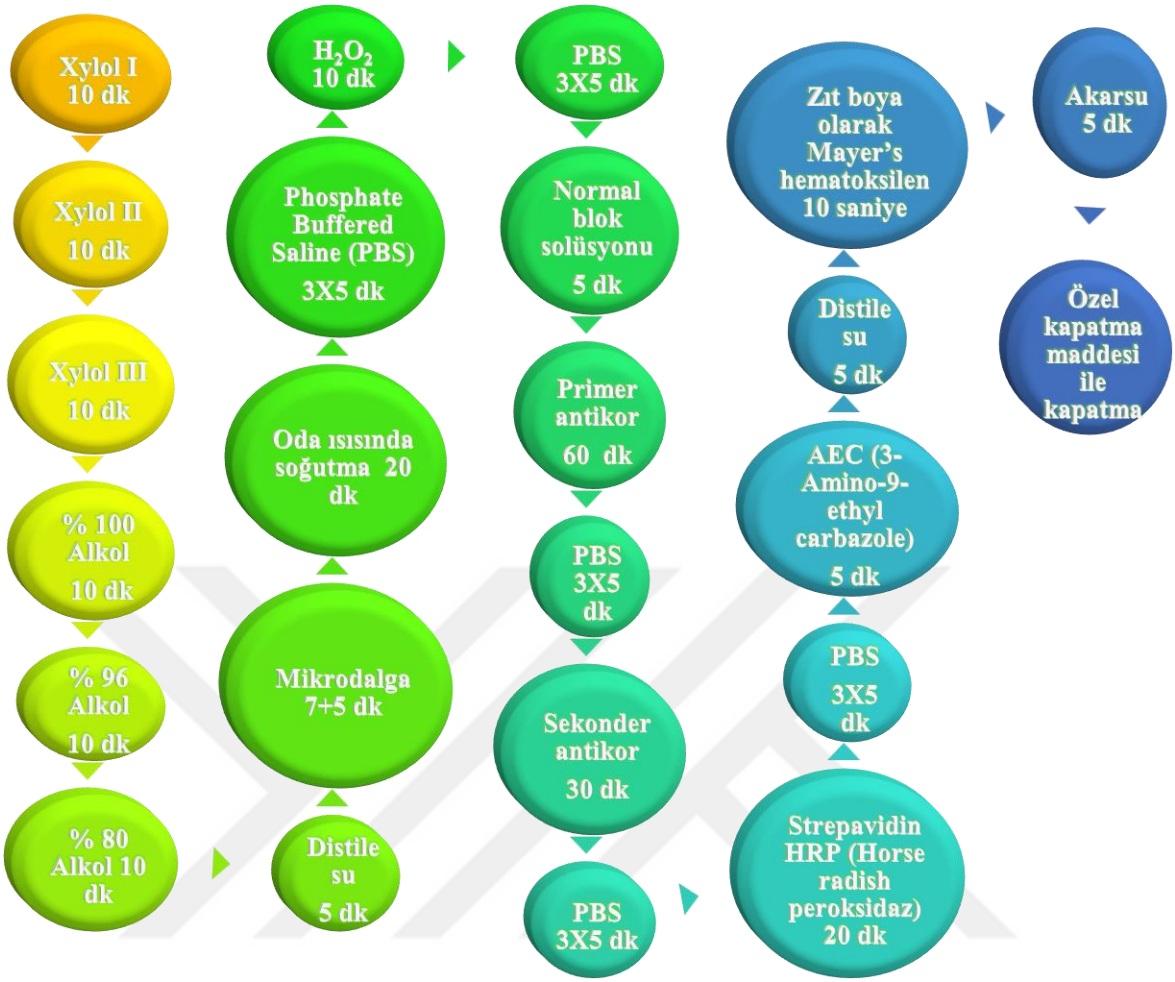
Serum örneklerindeki serotonin ile dopamin düzeyleri Sunred ticari kitin (Shanghai Sunred Biyolojik Teknoloji Co, Ltd China) kataloğunda yazan prosedürlere göre ölçüldü. Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) otomatik yıkayıcı plate yıkamasında kullanıldı. ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (AwarenessTechnology Instruments, USA) ile absorbans okuması yapıldı. Analiz sonuçları ng/ml cinsinden kaydedildi.

3.9. İmmünohistokimyasal Analizler

İmmünohistokimyasal analiz basamakları Görsel 3.32.'de gösterilmektedir. Parafin bloklarından 5 μm kalınlıkta elde edilen kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen kesitler %100-%96-%80 derecelerindeki alkol serisinden geçirilip sitrat tampon solüsyonunun içinde pH: 6 seviyesinde, (750W) mikrodalga fırın içerisinde antijen retrevial için 12 dk kaynatıldı (Eğer kaynatma yapılmayacaksa kesitler primer antikor muamelesinden sonra bir gece +4 °C'de inkübe edilmelidir veya dereceli alkol serilerinden sonra PBS 'e alınan dokular 1/500 oranında dilue edilen protein kinaz K ile 7 dk boyunca inkübe edilmesi antijen retrevial için bir başka seçenektir.) [250]. Kaynatmanın ardından dokular oda sıcaklığında soğuması için bekletildi. Ardından PBS (Phosphate Buffered Saline) ile yıkanan

dokulara, 6 dk H_2O_2 (Hidrojen Peroksit) solusyonu uygulanarak, endojen peroksidaz aktivitesi önlendi. Dokular PBS ile 3x5 dk yıkandıktan sonra 5 dakika blok solüsyonu uygulandı. Bu uygulamanın ardından dokular oda sıcaklığında nemli ortamda 60 dk, 1/200 oranında dilue edilen primer antikorlarla [Serotonin antibody (YC5/45), NB100 -65037, Novus USA; Caspase-3 Antibody, poliklonal, ERP18297- ab184787 Abcam UK; p-Tau (PHF-13): sc-32275, Santa Cruz Biotechnology USA; Dopamin D1 receptör antibody bioss bs-10612R USA; CTTNBP2 antibody, 17893-1-AP, Proteintech Group USA, Recombinant Anti-beta Amyloid antibody 2E9-ab252816 Abcam UK] inkübe edildi. Primer antikor uygulanmasının ardından PBS ile 3x5 dk yıkandı ve dokular sekonder antikor ile oda sıcaklığında, nemli ortamda 30 dk inkübe edilmiştir. Bu işlemin ardından PBS ile 3x5 dk yıkanıp Streptavidin Peroksidaz (TS–125-HR, Lab Vision Corporation, USA) kullanılarak oda sıcaklığında nemli ortamda 30 dk inkübe edildi ve PBS içine alındı. AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) Substrate ve AEC Chromogen'den hazırlanan solusyon dokulara damlatıldı. Işık mikroskobuyla görüntü sinyalleri alınmasını takiben PBS ile tüm gruplar aynı anda yıkamaya alınmıştır. Dokulara Mayer's hematoksilen kullanılarak zıt boyama yapıldıktan sonra, PBS ardından distile sudan geçirildi. Ardından dokular kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) uygulanarak kapatıldı. Preparatlar hazırlandıktan sonra Leica DM500 mikroskobuyla incelenip değerlendirildi ve ardından Leica DFC295 ile fotoğrafları çekildi.

Boyamalarda immünoreaktivite yaygınlığı için 0.1= <%25, 0.4=%26-50, 0.6= %51-75, 0.9= %76-100 ve immünoreaktivite şiddeti için 0=yok, +0.5=çok az, +1=az, +2=orta, +3= şiddetli kabul edilerek histoskor değerleri hesaplandı. Histoskor Değeri = Yaygınlık x Şiddet [244,250].



Görsel 3.32. *İmmünohistokimyasal boyama prosedürü*

3.10. İstatistiksel Analiz

Değerlendirmeler için SPSS versiyon 22 kullanılarak analizler yapıldı. Sayısal sonuçlar median, minimum, maksimum olarak verildi. İkiden fazla grup arasında genel karşılaştırma olduğunda Kruskal Wallis testi uygulanılarak, ikili grup karşılaştırılmalarında ise Post-Hoc Dunn's testi kullanıldı. Bağımlı değişkenler Two-Related-Samples Testi ile analiz edildi ve p değeri 0,05'ten aşağısı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Morfometrik Analiz Bulguları

4.1.1. Sıçanların vücut ağırlıkları

Deney sonunda sıçanların total ağırlıklarının tartımlarına göre; kontrol grubuna kıyasla AH grubuna ait sıçanların ağırlığı istatistiksel olarak azalmıştır ($p<0,05$). Ancak kontrol grubuna kıyasla hem tedavi grubunun ağırlıkları ($p>0,05$) hem de Cortexin grubuna ait sıçan ağırlıkları istatistiksel ($p>0,05$) olarak benzerdi. Bununla birlikte AH grubuna kıyasla tedavi grubunun ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. *Total vücut ağırlıklarının gr cinsinden tablosu*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
Kontrol	**405,12 (366,08-480,87)**	
AH	**342,78 (324,63-370,13)***	
AH+C	**395,45(324,38-468,52)****	
Cortexin	**390(365,28-525,73)**	

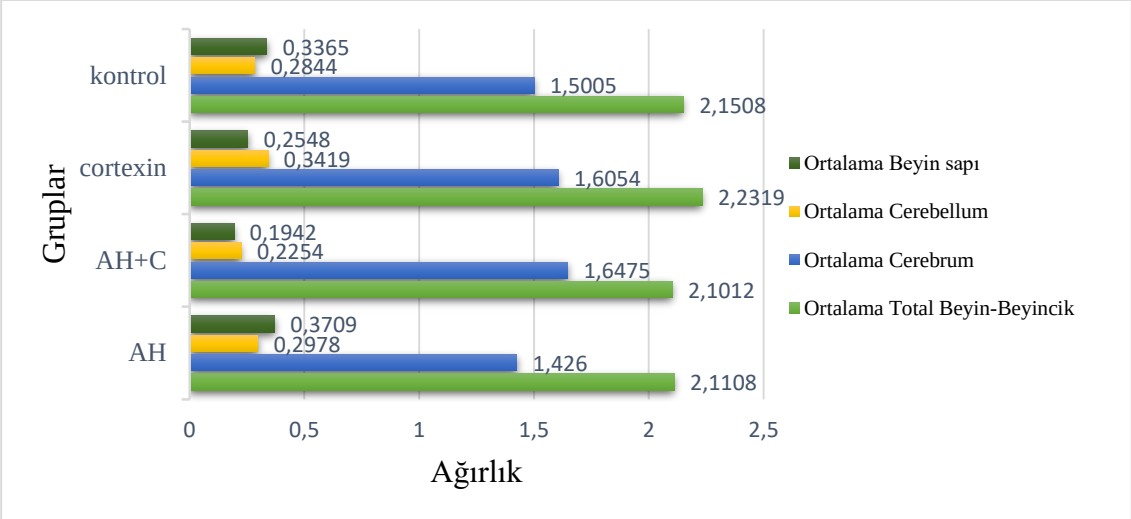
Median (min-max) olarak değerler verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.2. Sıçanların beyin ağırlıkları

Sıçanların cerebrum, cerebellum, beyin sapı ve total beyin ağırlıkları Görsel 4.1.'de görülmektedir. Deney sonunda anestezi altında çıkarılan sıçan cerebrum (p>0,05), cerebellum (p>0,05), beyin sapı (p>0,05) ve total beyin (p>0,05) ağırlıkları gruplar arası karşılaştırıldığında (Tablo 4.2.), istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo 4.2. *Sıçanların gruplara göre cerebrum, cerebellum, beyin sapı ve total beyin ağırlıklarının ortalama dağılımının gr cinsinden tablosu*

GRUPLAR	Cerebrum Median (mean-max)	Cerebellum Median (mean-max)	Beyin sapı Median (mean-max)	Total Beyin Median (mean-max)	p<0.05
Kontrol	**1,46 (1,21-1,64)**	**0,29(0,23-0,31)**	**0,26(0,19-0,40)**	**2,15(1,95-2,23)**	
AH	**1,51 (1,43-1,74)**	**0.32(0,29-0,40)**	**0,25(0,18-0,43)**	**2,11(2,02-2,36)**	
AH+C	**1,52(1,34-1,65)**	**0,34(0,14-0,37)**	**0,24(0,19-0,34)**	**2,10(1,66-2,32)**	
Cortexin	**1,51(1,21-1,64)**	**0,29(0,23-0,34)**	**0,25(0,12-0,27)**	**2,21(1,95-2,54)**	



Görsel 4.1 *Gruplara göre beyin ağırlıklarının dağılımı*

4.1.3. Beyin sahalarının volumetrik analiz bulguları

Deney sonunda elde edilen verilere göre; AH grubunda Cerebellum ve bazı korteks sahalarının (Primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, frontal assosiasyon korteksi, parietal assosiasyon korteksi, temporal assosiasyon korteksi, orbitofrontal korteks,

cortex priformis, cortex insularis, cortex cingularis, cortex retrosplenialis, cortex perirhinalis, cortex entorhinalis, prelimbik saha, pars basalis telencephali, amygdala, formatio hippocampi) hacimlerinde, Kontrol ve Cortexin gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı şekilde düşüş görüldü ($p<0,05$). Detaylı analiz sonuçları aşağıda tablolarla verilmiştir.

4.1.3.1. Cerebellum hacmi

Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cerebellum hacmi hesaplanmış olup Kontrol grubu ve Cortexin grubunda ortalama cerebellum hacimleri benzer bulundu ($p>0,05$). Kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde AH grubunun ortalama cerebellum hacmi arasında anlamlı şekilde azaldığı görüldü ($p<0,05$). Bununla birlikte AH+C grubunda ortalama cerebellum hacmi AH grubuna göre artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cerebellum hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**187,36 (176,76- 197,47)**	
AH	**137,47 (120,3- 147,36)***	
AH+C	**175,34 (160,23- 186,76)**	
CORTEXİN	**194,74 (175,63- 207,25)**	

Median (min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.2. Primer motor korteks hacmi

Kontrol grubu ve Cortexin grubunda ortalama primer motor korteks hacmi benzerdi (p>0,05). Kontrol grubuyla kıyaslandığında AH grubunda ortalama primer motor korteks hacminde istatistiksel fark olacak şekilde azalmıştı (p<0,05). AH+C grubundaki ortalama primer motor korteks hacmi, AH grubuna kıyasla önemli ölçüde artmıştır (p<0,05) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama primer motor korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**128,0500 (117,48- 136,04)**	
AH	**55,1700 (52,52- 65,34)***	
AH+C	**108,3700 (95,36- 116,20)****	
CORTEXİN	**128,4800 (123,73- 167,48)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.3. Primer somatosensoryel korteks hacmi

Kontrol grubu ve Cortexin grubunda ortalama primer somatosensoryel korteks hacimleri benzer olup (p>0,05), kontrol grubuyla kıyaslanınca AH grubundaki ortalama hacmin istatistiksel fark olacak şekilde azaldığı görüldü (p<0,05). Bununla birlikte, AH+C grubunda ortalama primer somatosensoryel korteks hacminin, AH grubuna oranla artış gösterdiği belirlendi (p<0,05) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama primer somatosensoryel korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**203,1700 (184,38- 214,56)**	
AH	**118,8400 (103,67- 122,32)***	
AH+C	**185,4200 (182,84- 199,63)****	
CORTEXİN	**209,5600 (194,19- 217,56)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.4. Frontal assosiasyon korteks hacmi

Kontrol grubu ve cortexin grubunda ortalama hacimler benzer bulunup (p>0,05), AH grubunda kontrole göre ortalama hacimde istatistiksel anlam ifade edecek şekilde bir düşüş görüldü (p<0,05). AH+C ve AH grupları arasında ise anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama frontal assosiasyon korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**56,7800 (51,20- 66,71)**	
AH	**24,1800 (15,31- 26,78)***	
AH+C	**28,1800 (24,36- 36,78)***	
CORTEXİN	**64,2800 (51,36- 69,48)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.5. Parietal assosiasyon korteks hacmi

Cavalieri metodu uygulanarak ortalama parietal assosiasyon korteks hacmi hesaplandı. Tablo 4.7.'ye bakıldığında kontrole kıyasla, AH grubundaki ortalama hacmin anlamlı şekilde azaldığı (p<0,05), AH+C ile AH grupları kıyaslandığında ise hacmin anlamlı ölçüde arttığı saptanıldı (p<0,05).

Tablo 4.7. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama parietal assosiasyon korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**46,1800 (40,25- 50,36)**	
AH	**14,2000 (12,36- 15,37)***	
AH+C	**34,1800 (30,85- 39,17)****	
CORTEXİN	**42,8700 (41,36- 55,37)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.6. Temporal assosiasyon korteks hacmi

Cavalieri metodu uygulanarak ortalama temporal assosiasyon korteks hacmi hesaplandı. Kontrol grubu ile cortexin grubunda hacimler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Kontrol, AH grubu ile kıyaslandığında ise ortalama temporal assosiasyon korteks hacminde önemli fark saptandı ($p<0,05$). Bu verilere ek olarak; AH+C grubundaki hacim oranının, AH grubuna göre önemli ölçüde arttığı tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama temporal assosiasyon korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**34,8400 (30,54- 38,24)**	
AH	**8,2500 (6,42- 10,52)***	
AH+C	**26,7500 (20,89- 30,27)****	
CORTEXİN	**37,6500 (33,29- 44,14)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.7. Orbitofrontal korteks hacmi

Kontrol; Cortexin grubu ile ortalama orbitofrontal korteks hacmi açısından karşılaştırıldığında hacimler arasında fark gözlenmezken ($p>0,05$), AH grubu açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol ve AH+C grubu arasında ise anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$)(Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama orbitofrontal korteks hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**63,4300 (59,87- 72,84)**	
AH	**23,4300 (12,45- 35,23)***	
AH+C	**43,4300 (39,87- 50,54)*/****	
CORTEXİN	**68,2200 (55,87- 72,43)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.8. Cortex piriformis hacmi

Kontrol ile Cortexin grupları arasında fark gözlenmezken (p>0,05), Kontrol-AH ve AH+C-AH grupları arasında istatistiksel oranda fark bulunmuştur (p<0,05)(Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex piriformis hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**67,2800 (59,47- 72,16)**	
AH	**21,4100 (18,17- 25,74)***	
AH+C	**60,1700 (45,68- 67,84)****	
CORTEXİN	**67,8100 (18,17- 74,49)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.9. Cortex insularis hacmi

Limbik sistemin önemli parçalarından biri olan insular cortex hacminde de diğer ölçümlerimize benzer şekilde Kontrol ve Cortexin arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Kontrol-AH grupları arasında anlamlı fark gözlenirken (p<0,05), AH+C –AH grupları arasında cortex insularis hacmi açısından fark saptanmamıştır (p>0,05)(Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex insularis hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**60,2800 (58,71- 67,25)**	
AH	**18,4500 (17,46- 61,67)***	
AH+C	**53,4100 (42,36- 61,14)**	
CORTEXİN	**64,2500 (40,28- 69,58)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.10.Cortex cingularis hacmi

Hafıza ve bellek mekanizmasında önemli limbik sistem parçaları arasında sınıflandırılan cortex cingularis hacmi gruplar arasında karşılaştırıldı. Cavalieri metodu kullanılarak elde edilen ölçümler Tablo 4.12.'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex cingularis hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**50,1400 (47,36- 56,98)**	
AH	**15,2800 (14,35- 51,28)***	
AH+C	**50,3600 (35,74- 53,14)****	
CORTEXİN	**56,3200 (48,64- 61,80)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.11.Cortex retrosplenialis hacmi

AH'nda ilk etkilenen bölgelerden biri olan retrosplenial cortex hacmi Cavalieri prensibiyle morfometrik olarak değerlendirilerek elde edilen sonuçlar tablo halinde sunulmuştur (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex retrosplenialis hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**65,0000 (61,47- 72,45)**	
AH	**24,3700 (21,28- 59,00)***	
AH+C	**56,3900 (28,58- 58,79)***	
CORTEXİN	**62,3900 (59,36- 65,27)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.12.Septal bölge hacmi

AH+C-Cortexin grupları arasında hacim ölçümleri açısından fark gözlenirken ($p<0,05$), diğer gruplar kendi içlerinde kıyaslandığında anlamlı ölçüde fark gözlenmemiştir. Veriler tablo şeklinde sunulmuştur (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama septal bölge hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**19,3600 (17,52- 24,10)**	
AH	**18,2500 (15,17- 19,74)**	
AH+C	**18,3900 (14,35- 21,39)***	
CORTEXİN	**23,5700 (22,18- 25,37)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.13.Cortex perirhinalis hacmi

Kontrol ve cortexin grupları arasında ortalama hacimler benzerlik gösterirken ($p>0,05$); AH-Kontrol grupları kıyaslandığında hacimlerin anlamlı fark olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). AH+C grubundaki ortalama hacim ise AH grubuna göre artmıştır ($p<0,05$)(Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex perirhinalis hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p<0.05
KONTROL	**70,2500 (68,24-72,53)**	
AH	**36,4700 (32,39-41,10)***	
AH+C	**65,3600 (54,76-70,45)****	
CORTEXİN	**70,3600 (65,83-76,14)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.14.Cortex entorhinalis hacmi

Gruplar arasında cortex enthorhinalis hacmi açısından karşılaştırma yapıldığında hacimsel olarak AH grubunda kayıplar olsa da, anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama cortex entorhinalis hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	p>0.05
KONTROL	**69,0300 (66,42-72,45)**	
AH	**58,4700 (53,17-73,58)**	
AH+C	**51,4800 (50,36-53,44)**	
CORTEXİN	**69,4700 (67,03-73,85)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

4.1.3.15.Prelimbik saha hacmi

Ortalama prelimbik saha hacmi hesaplanmış olup kontrol ve Cortexin grubunda ortalama hacimler benzerdir (p>0,05). Kontrol grubuyla kıyaslandığında AH grubunda ortalama hacim azalmıştı (p<0.05). Ancak, AH+C grubuyla AH arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p>0,05)(Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama prelimbik saha hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P<0.05
KONTROL	**21,3600(19,48-24,69)**	
AH	**18,6900(17,35-20,14)***	
AH+C	**21,0100(19,10-22,04)**	
CORTEXİN	**22,1000(20,10-23,47)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.16.Pars basalis telencephali hacmi

Kontrol ve Cortexin grubunda ortalama hacimler benzerlik gösterirken (p>0,05), aynı şekilde AH+C-AH grupları arasındaki hacim ölçümleri de benzerdi (p>0,05). Kontrole göre AH grubunda hacim ölçümleri açısından anlamlı azalma görüldü (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. *Cavaileri metodu uygulanarak ortalama pars basalis telencephali hacmi bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P<0.05
KONTROL	186,8900 (184,69-191,36)	
AH	176,4800 (168,58-182,36)*	
AH+C	181,2500 (174,56-186,47)	
CORTEXİN	184,3900 (180,76-186,69)	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.17.Primer görme merkezi hacmi

Cavalieri yöntemiyle yapılan ölçümlerin sonucuna bakıldığında, gruplar arasında primer görme merkezi hacimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (P>0,05)(Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. *Cavalieri metodu uygulanarak primer görme merkezi hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
KONTROL	56,3600 (50,14-58,09)	
AH	56,1400 (50,36-58,46)	
AH+C	56,3700 (54,47-59,14)	
CORTEXİN	53,4900 (52,47-56,49)	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

4.1.3.18.Primer işitme merkezi hacmi

Primer işitme merkezindeki hacim ölçüm sonuçlarımız aynı primer görme merkezindeki sonuçlar gibi gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. *Cavalieri metodu uygulanarak primer işitme merkezi hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
KONTROL	71,3600 (70,36-78,00)	
AH	74,6300 (71,36-76,58)	
AH+C	72,3600 (69,14-75,14)	
CORTEXİN	72,4100 (70,36-73,41)	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

4.1.3.19.Bulbus olfactorius ile ilişkili hacimler

İnsanlardan farklı olarak rodentlerde oldukça gelişmiş olan bulbus olfactorius'a ait birçok morfometrik ölçüm yapıldı. Ölçümler farklı tablolar şeklinde sunuldu (Tablo 4.21., Tablo 4.22.).

Tablo 4.21. *Cavalieri metodu uygulanarak bulbus olfactorius hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
KONTROL	82,6300 (80,17-84,39)	
AH	81,3600 (80,36-83,17)	
AH+C	81,5800 (79,17-83,18)	
CORTEXİN	83,6300 (82,14-85,39)	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.22. *Cavalieri metodu uygulanarak bulbus olfactorius'un glomerüler katmanı hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	77,3600 (75,36-78,69)	
AH	76,4100 (75,63-79,58)	
AH+C	76,3400 (74,52-78,41)	
Cortexin	76,3800 (75,36-79,45)	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

4.1.3.20.Amygdala hacmi

Amygdala hacim ölçümlerine göre AH grubu Kontrol'e göre, AH+C grubu ise AH grubuna göre farklılık gösterdi (p<0,05)(Tablo4.23.).

Tablo 4.23. *Cavalieri metodu uygulanarak amygdala hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P<0.05
Kontrol	**74,3600 (71,39-77,38)**	
AH	**35,2800 (30,74-45,18)***	
AH+C	**60,7500 (50,58-70,41)****	
Cortexin	**74,8500 (70,25-76,39)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.21.Formatio hippocampi hacmi

Hafıza-bellek, AH gibi birçok önemli araştırma konusunun temelini oluşturan formatio hippocampi hacim ölçümleri bizim çalışmamızın da temelini oluşturmakta olup, elde ettiğimiz sonuçlar tabloda sunulmuştur (p<0,05)(Tablo 4.24.).

Tablo 4.24. *Cavalieri metodu uygulanarak ortalama formatio hippocampi hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P<0.05
Kontrol	**154,3200 (151,39-157,47)**	
AH	**101,3600 (84,39-109,36)***	
AH+C	**148,2000 (141,36-156,38)****	
Cortexin	**155,3600 (154,30-159,03)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.
*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,
**AH grubuyla kıyaslandığında.

4.1.3.22. Hippokampal beyaz cevher liflerinin hacimleri

Hippocampus'un ilgili lifleri olan alveus, fimbria, fornix ve ventral hippokampal kommissur yapılarının hacimleri Cavalieri metodu ile ölçüldü. Ancak, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p>0,05) (Tablo 4.25., Tablo 4.26., Tablo 4.27., Tablo 4.28.).

Tablo 4.25. *Cavalieri metodu uygulanarak alveus hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	**17,0300 (15,36-18,36)**	
AH	**16,3600 (15,36-17,39)**	
AH+C	**17,3900 (14,28-18,64)**	
Cortexin	**18,2800 (17,39-18,39)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.26. *Cavalieri metodu uygulanarak fornix hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	**18,2400 (17,25-19,36)**	
AH	**18,2500(17,09-19,36)**	
AH+C	**18,2800(17,36-19,37)**	
Cortexin	**17,3800(17,02-19,28)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.27. *Cavalieri metodu uygulanarak fimbria hippocampi hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	**23,3600(21,00-25,00)**	
AH	**22,3600 (20,00-25,00)**	
AH+C	**22,1800 (21,36-24,39)**	
Cortexin	**22,3600 (21,10-23,74)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.28. *Cavalieri metodu uygulanarak ventral hippokampal kommisur hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	**13,4500 (12,17-15,39)**	
AH	**13,6900(13,28-16,28)**	
AH+C	**13,4600(12,17-13,85)**	
Cortexin	**13,6500(12,75-14,36)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

4.1.3.23.Corpus callosum hacmi

Tablo 4.29.'da verilen değerler incelendiğinde, tüm gruplardaki corpus callosum hacim değerleri karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fark görülmemektedir (p>0,05).

Tablo 4.29. *Cavalieri metodu uygulanarak corpus callosum hacim bulgularının istatistiksel analizi*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	**71,2800 (70,25-73,05)**	
AH	**73,1200 (71,20-75,36)**	
AH+C	**73,2500(70,28-75,25)**	
Cortexin	**72,2800(70,36-73,14)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

4.1.3.24.Hypothalamus hacmi

Tablo 4.30. dikkate alındığında, gruplar arasında hypothalamus hacim değerleri bakımından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo 4.30. *Cavalieri metodu uygulanarak hypothalamus hacim bulgularının istatistiksel analizi*

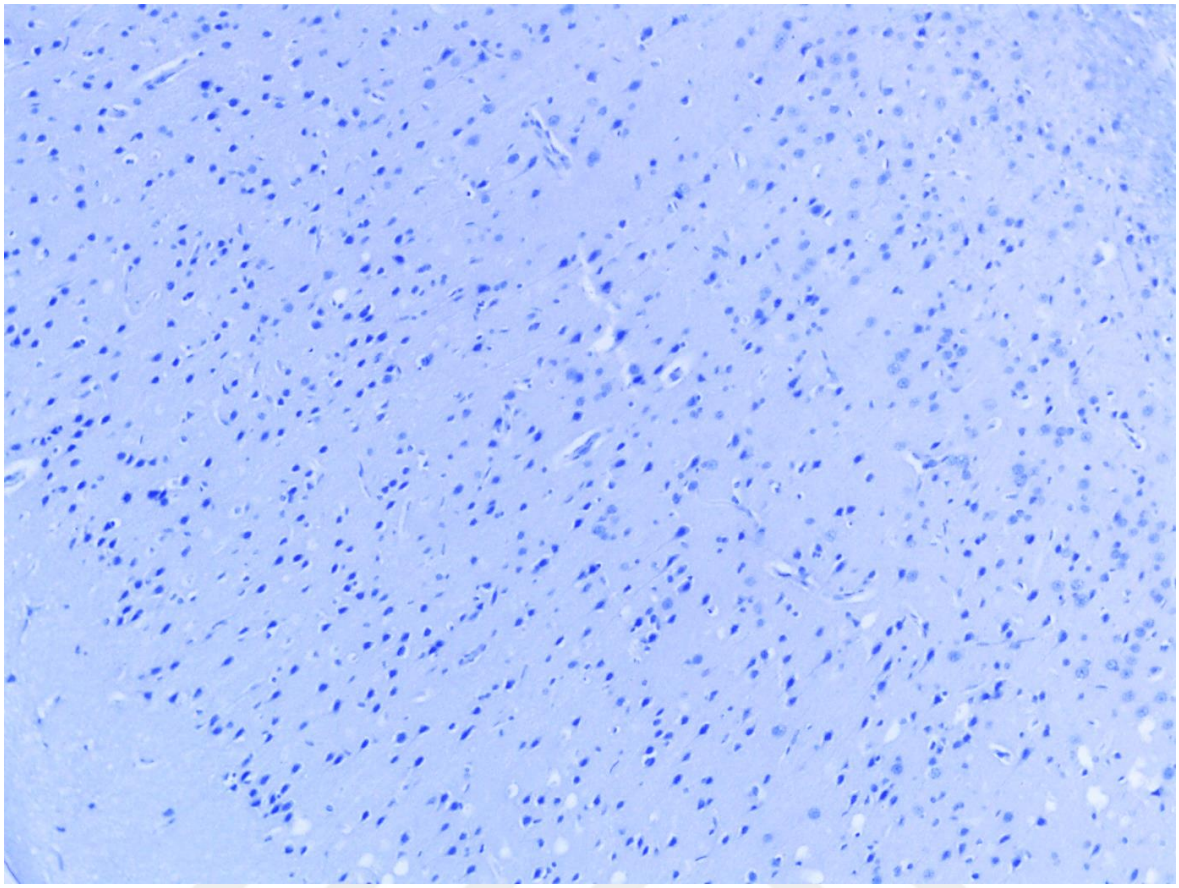
GRUPLAR	Median (mean-max)	P>0.05
Kontrol	**43,2800(42,15-46,25)**	
AH	**43,5800(42,39-46,25)**	
AH+C	**45,2700(43,28-46,38)**	
Cortexin	**46,2300(43,18-49,36)**	

Median(min-max) olarak değerler mm^3 cinsinden verilmiştir.

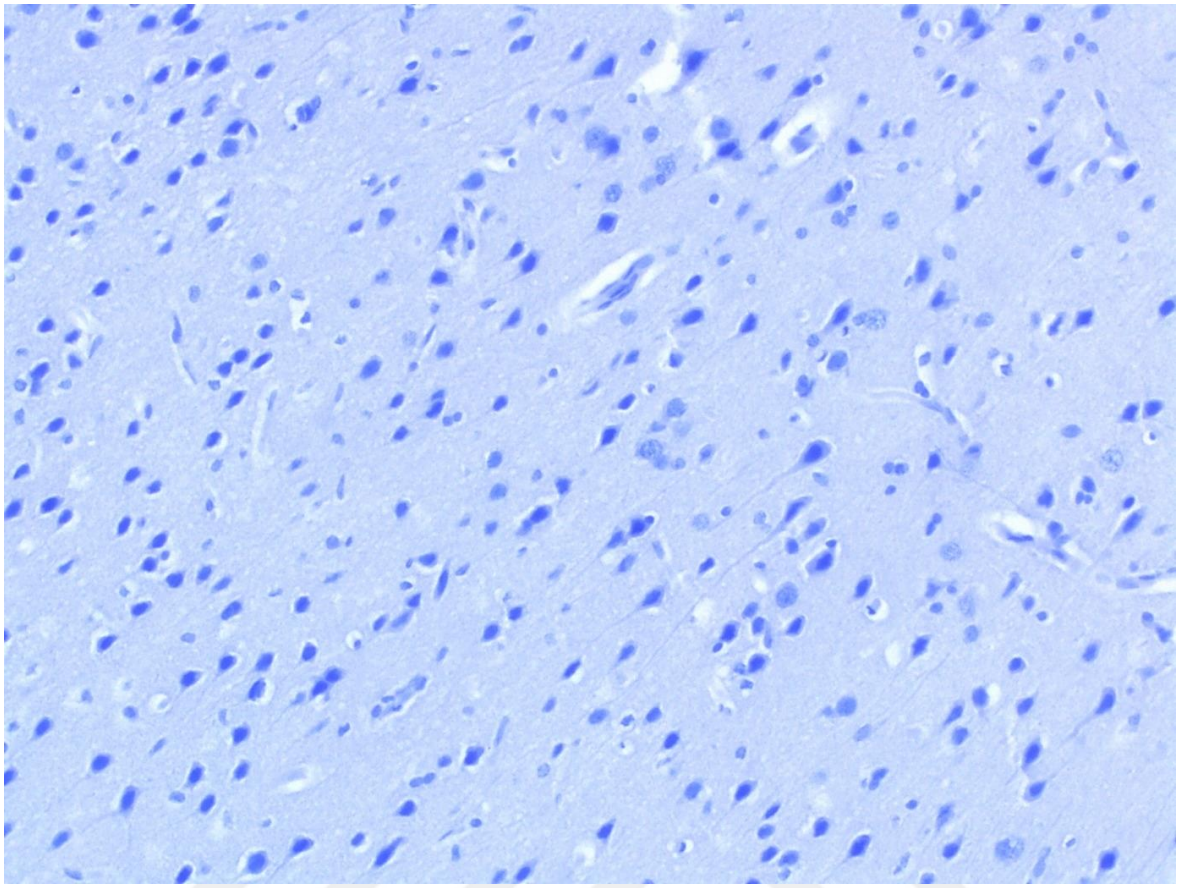
4.2. Histolojik Analiz Bulguları

4.2.1. Cortex cerebri histolojik analiz bulguları

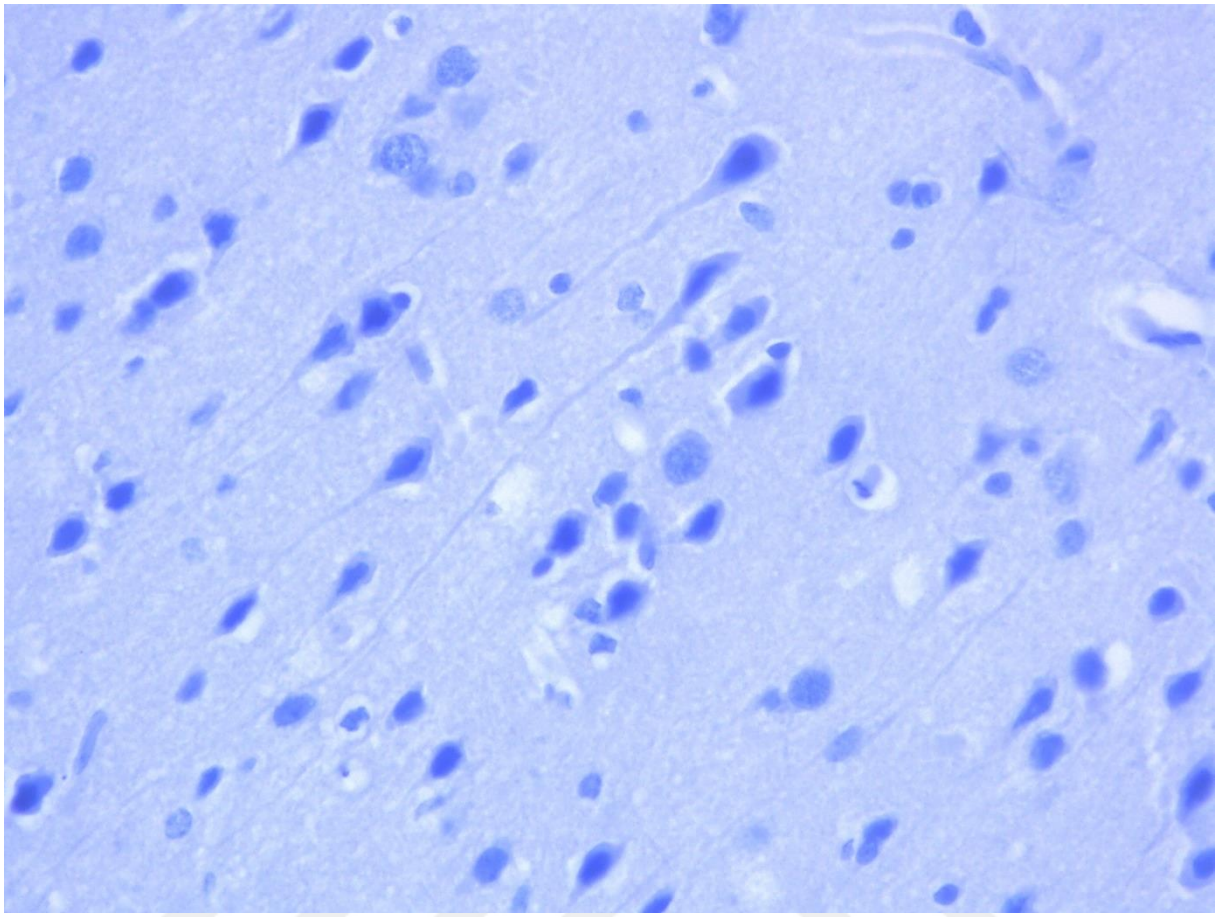
Tüm gruplara ait sıçanların, cortex cerebri'leri krezil viole ile boyandıktan sonra ışık mikroskopta incelendiğinde; Kontrol (Görsel 4.2., Görsel 4.3., Görsel 4.4., Görsel 4.5.) ve Cortexin (Görsel 4.14., Görsel 4.15., Görsel 4.16., Görsel 4.17.) gruplarına ait dokuların normal histolojik yapıda olduğu izlendi.



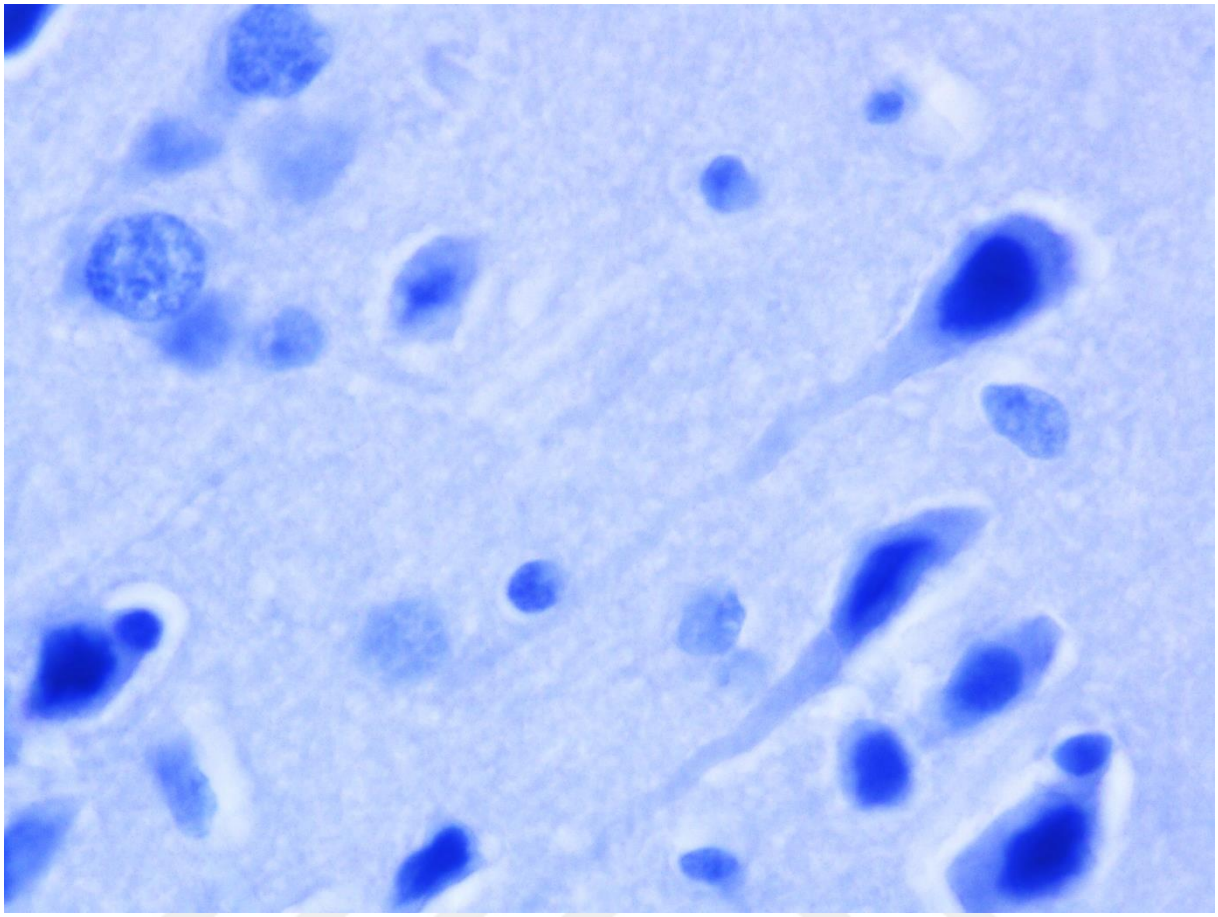
Görsel 4.2. *Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama)*



Görsel 4.3. *Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama)*

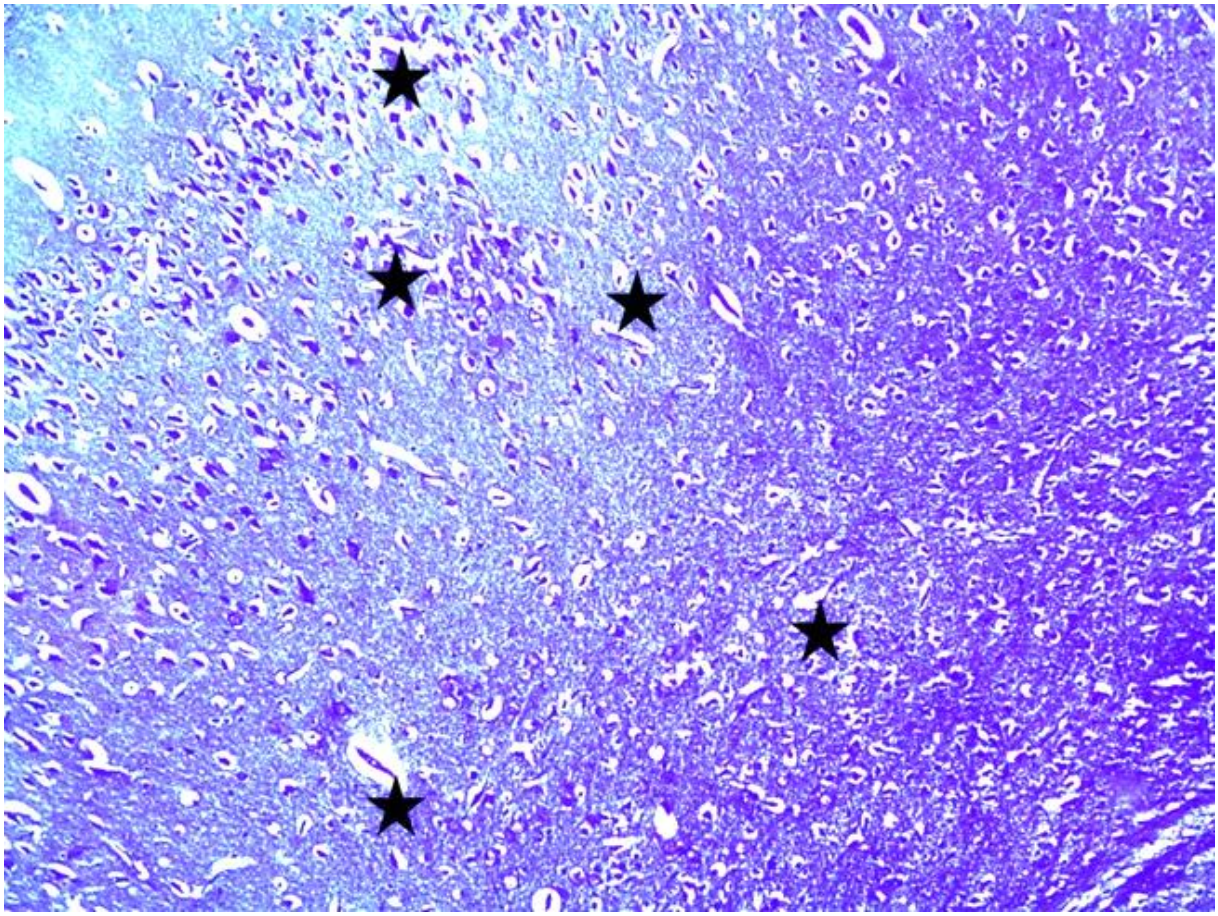


Görsel 4.4. *Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(40x büyütme, krezil viole boyama).*

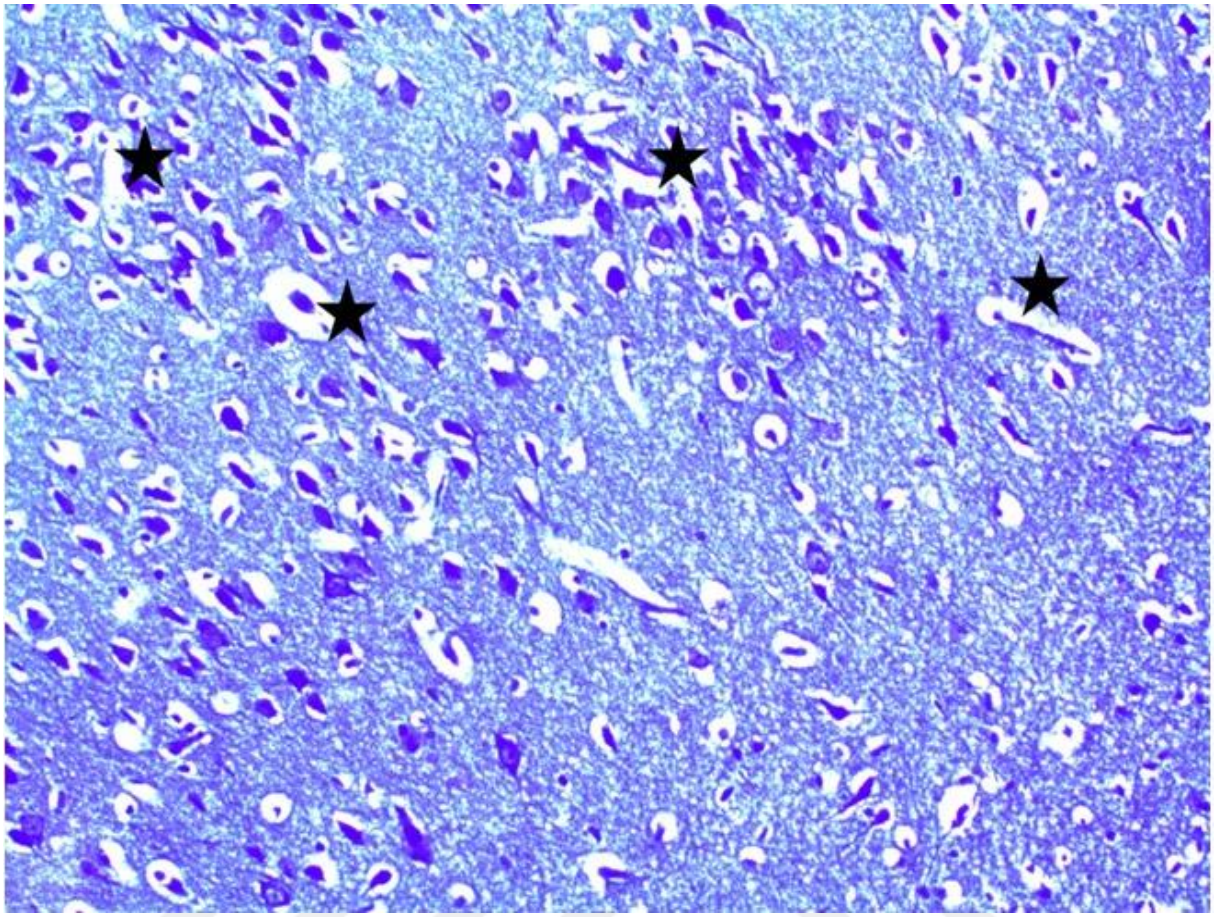


Görsel 4.5. *Kontrol grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(100x büyütme, krezil viole boyama).*

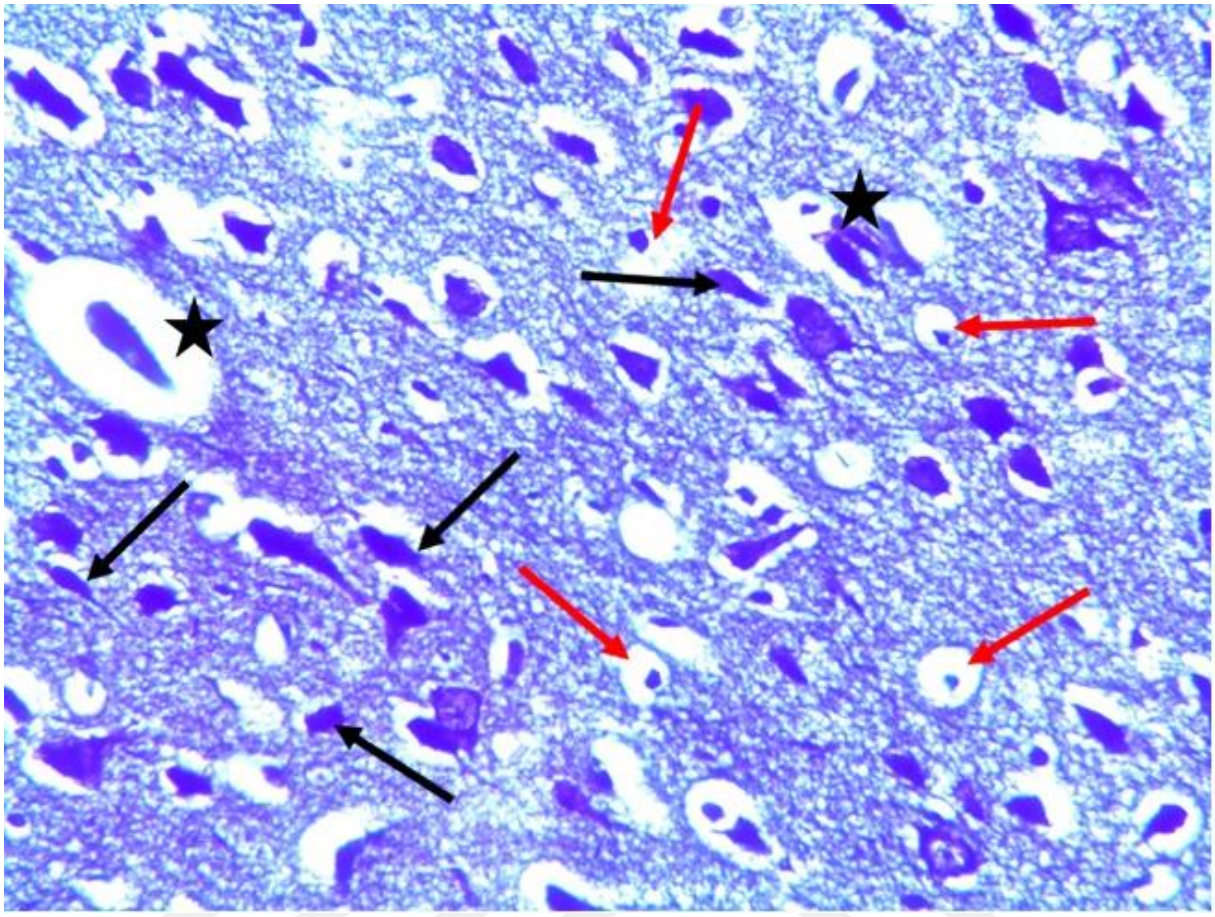
AH grubundaki (Görsel 4.6., Görsel 4.7., Görsel 4.8., Görsel 4.9.) cortex cerebri bölgeleri, Kontrol grubuyla kıyaslandığında; nöronlarda dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar izlendi. Ayrıca Kontrol grubuna göre, perivasküler ve interstisyel alanda vakuolizasyonla birlikte yaygın ödem ve glial hücrelerde dejenerasyonlar görüldü.



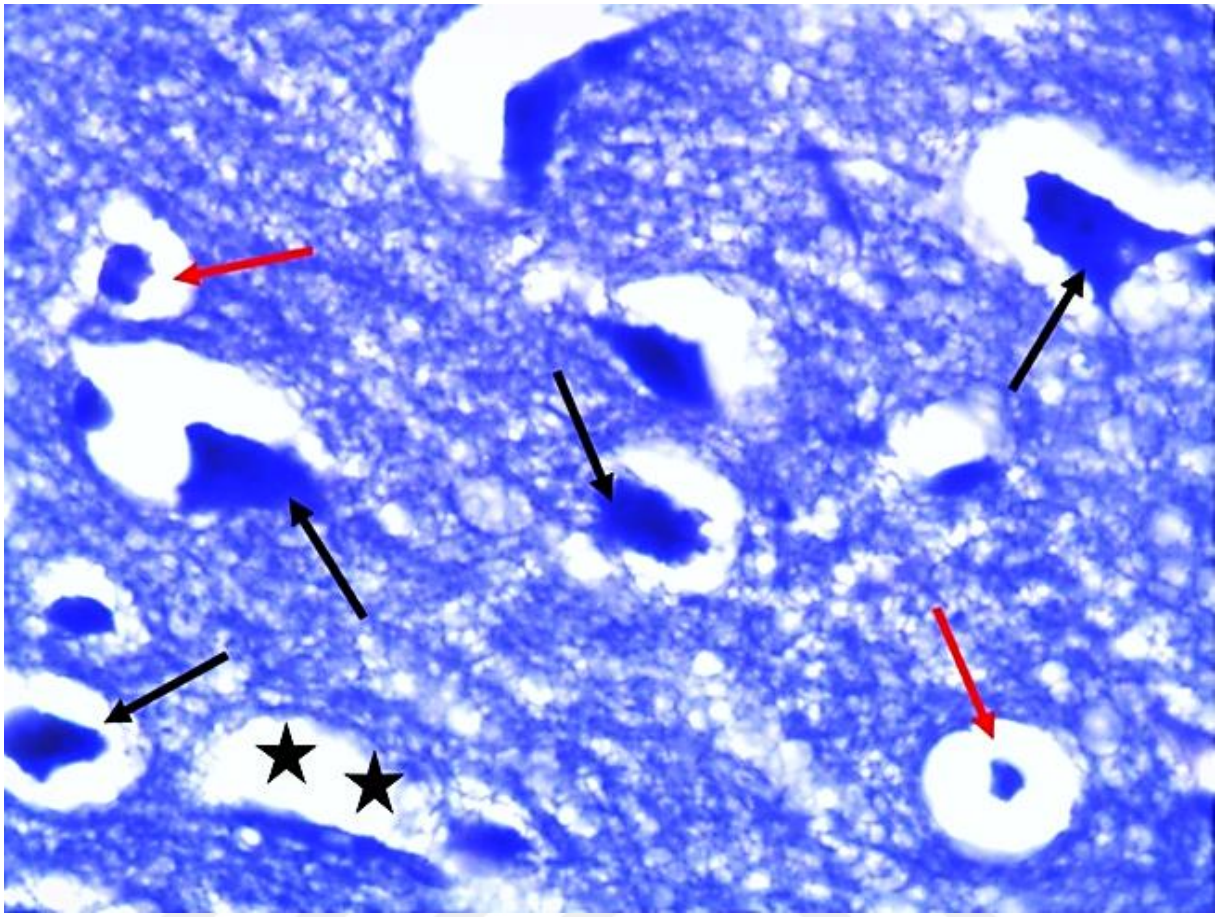
Görsel 4.6. *AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) izlenmektedir.(10x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.7. *AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama).*

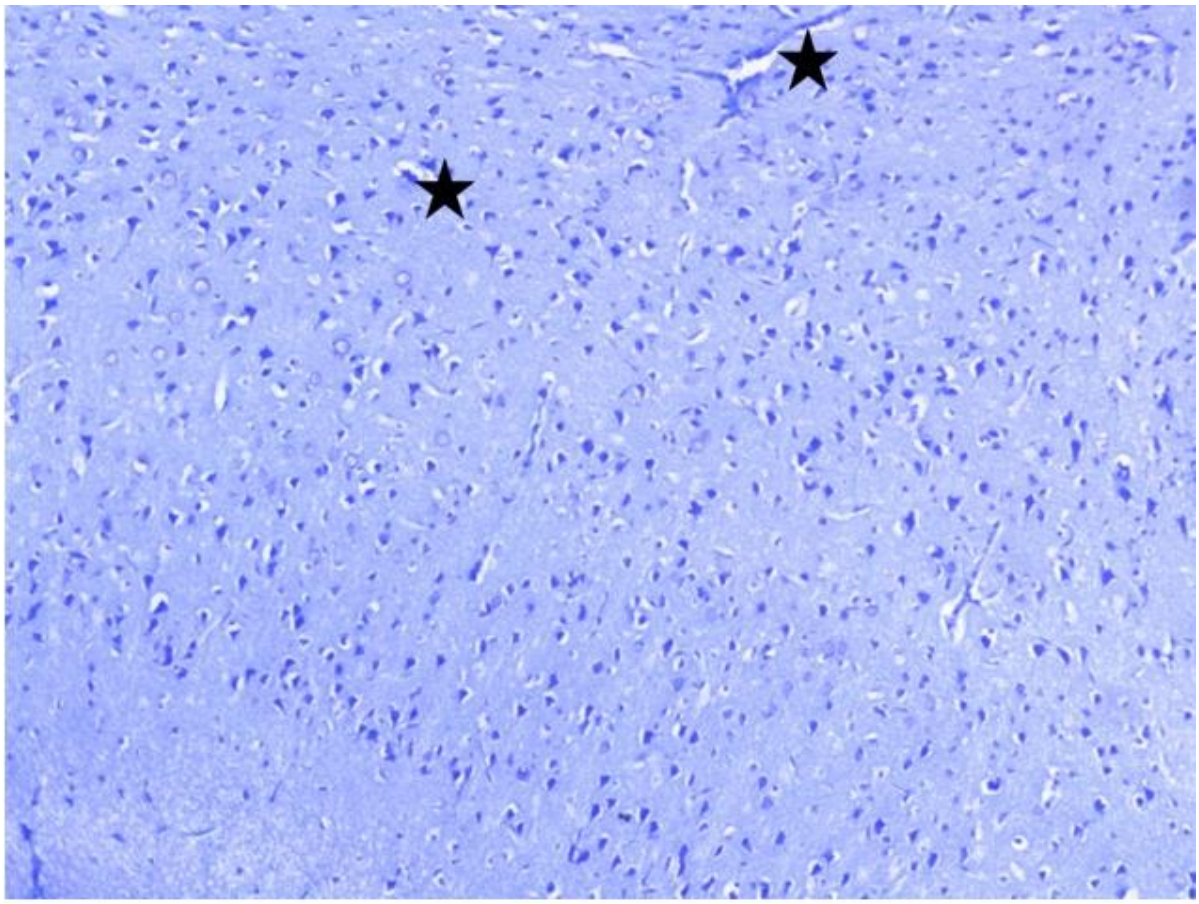


Görsel 4.8. *AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) izlendi. Ayrıca göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) ile glial hücrelerde dejenerasyonlar (kırmızı ok) izlendi. (40x büyütme, krezil viole boyama).*

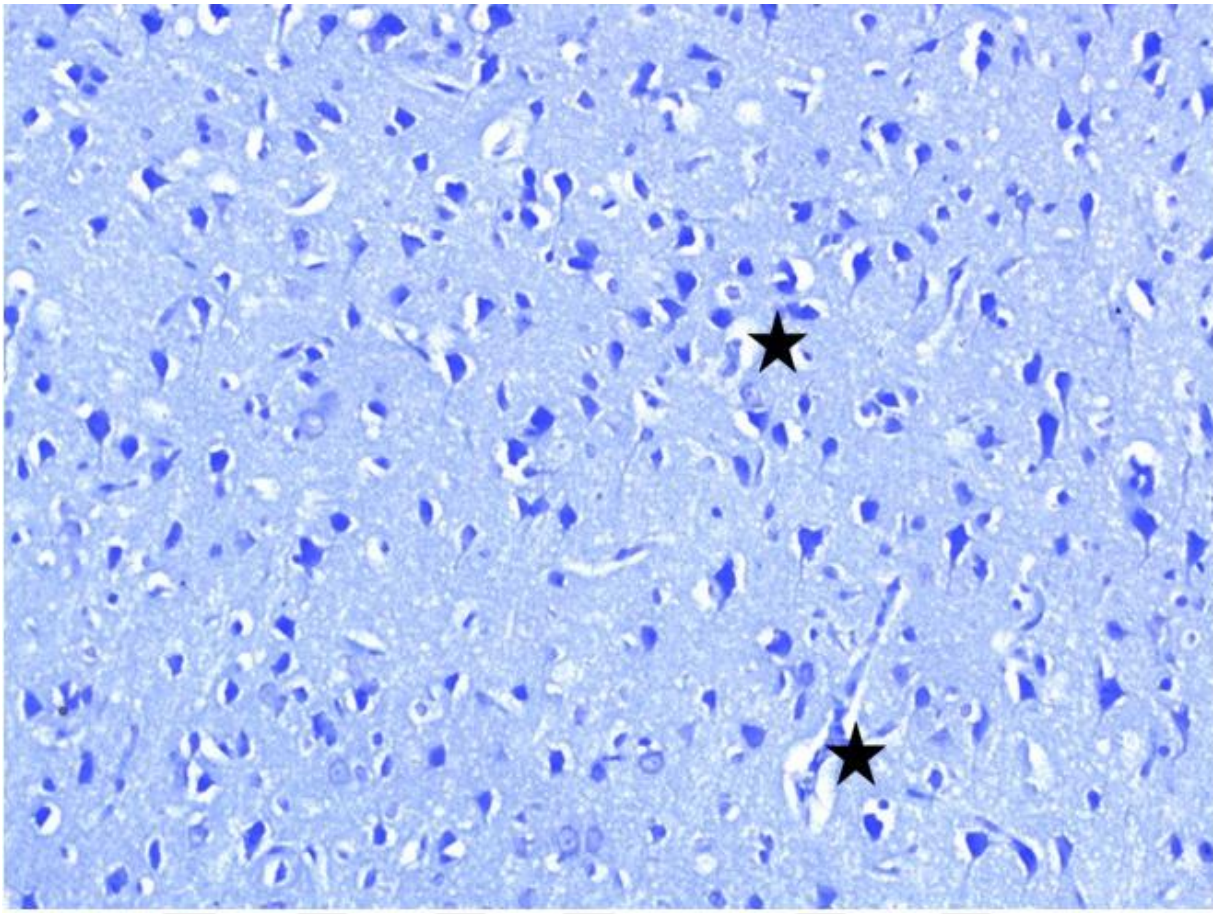


Görsel 4.9. *AH grubuna ait cortex cerebri bölgesi, kontrol grubuna göre nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) izlendi. Ayrıca göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyonla birlikte görülen yaygın ödem (siyah yıldız) ile glial hücrelerde dejenerasyonlar (kırmızı ok) izlendi. (100x büyütme, krezil viole boyama).*

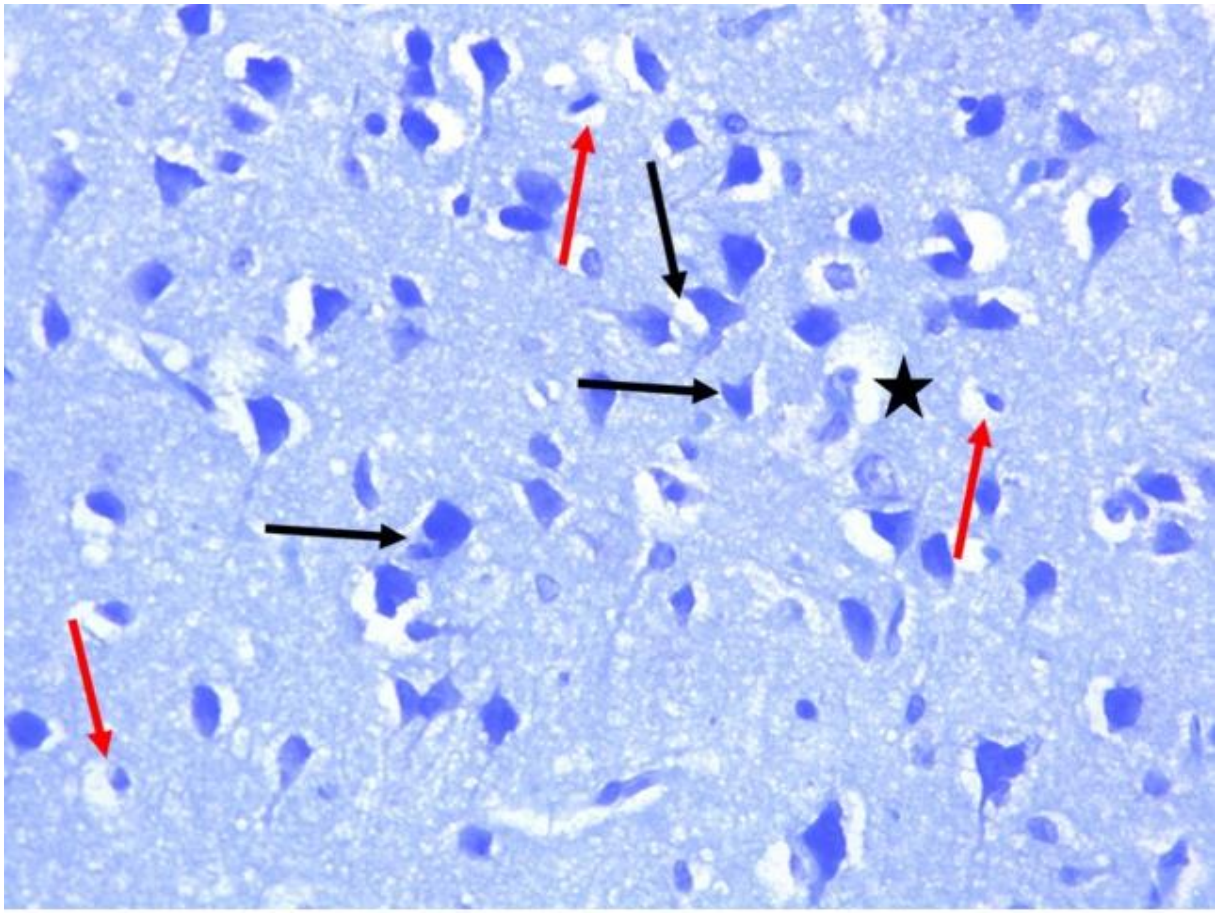
AH+C grubu (Görsel 4.10., Görsel 4.11., Görsel 4.12., Görsel 4.13.) AH grubuyla karşılaştırıldığında, cortex cerebri'deki nöronların ve glial hücrelerin büyük bir çoğunluğu normale yakın izlendi. Ancak, AH'nin oluşturduğu hasara bağlı olarak bazı nöronlar piknotik görünümlü ve düzensiz sınırlıydı. Buna ek olarak, bazı glial hücrelerde dejenerasyonun devam ettiği, perivasküler ve intertisyal alanda ise ödemin hafiflediği görüldü.



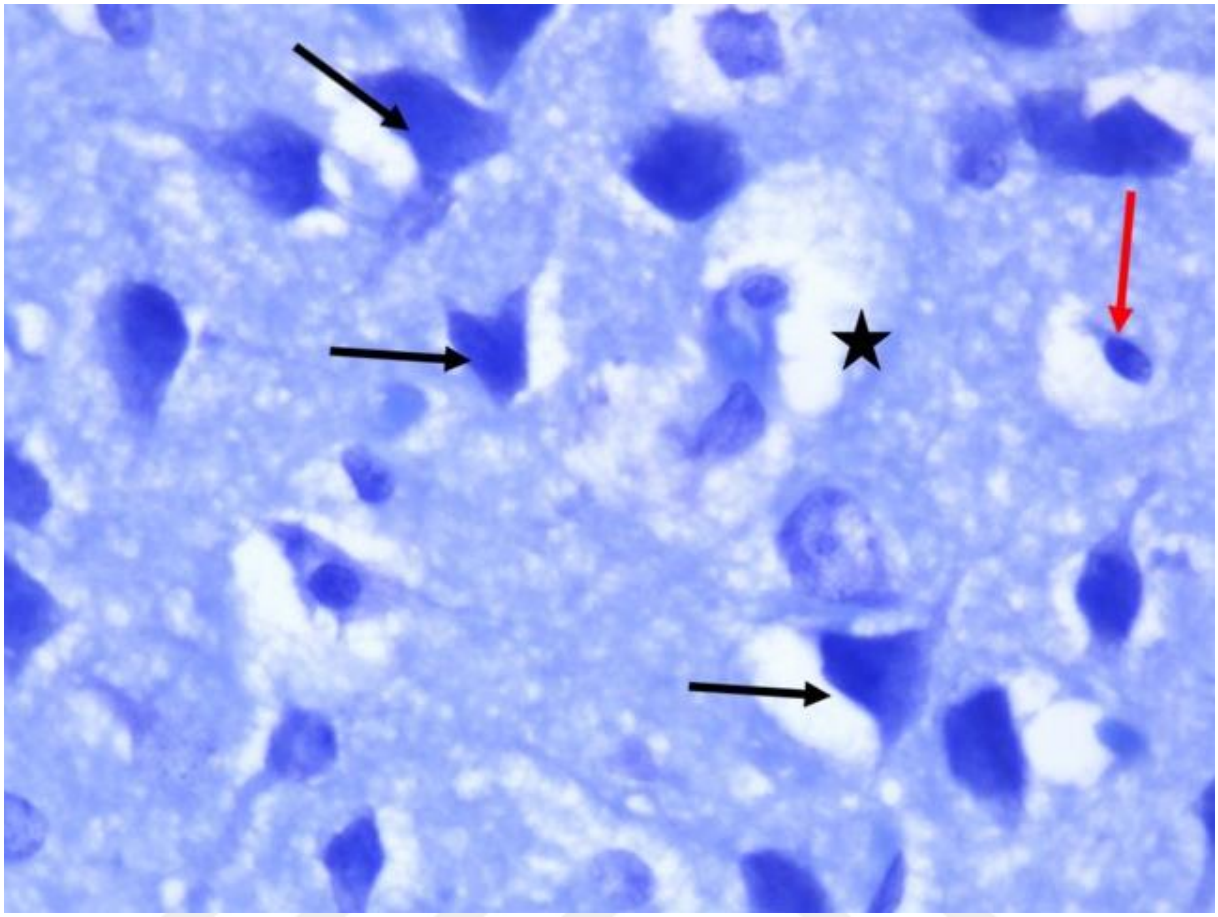
Görsel 4.10. *AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız) izlenmektedir.(10x büyütme, krezil viole boyama).*



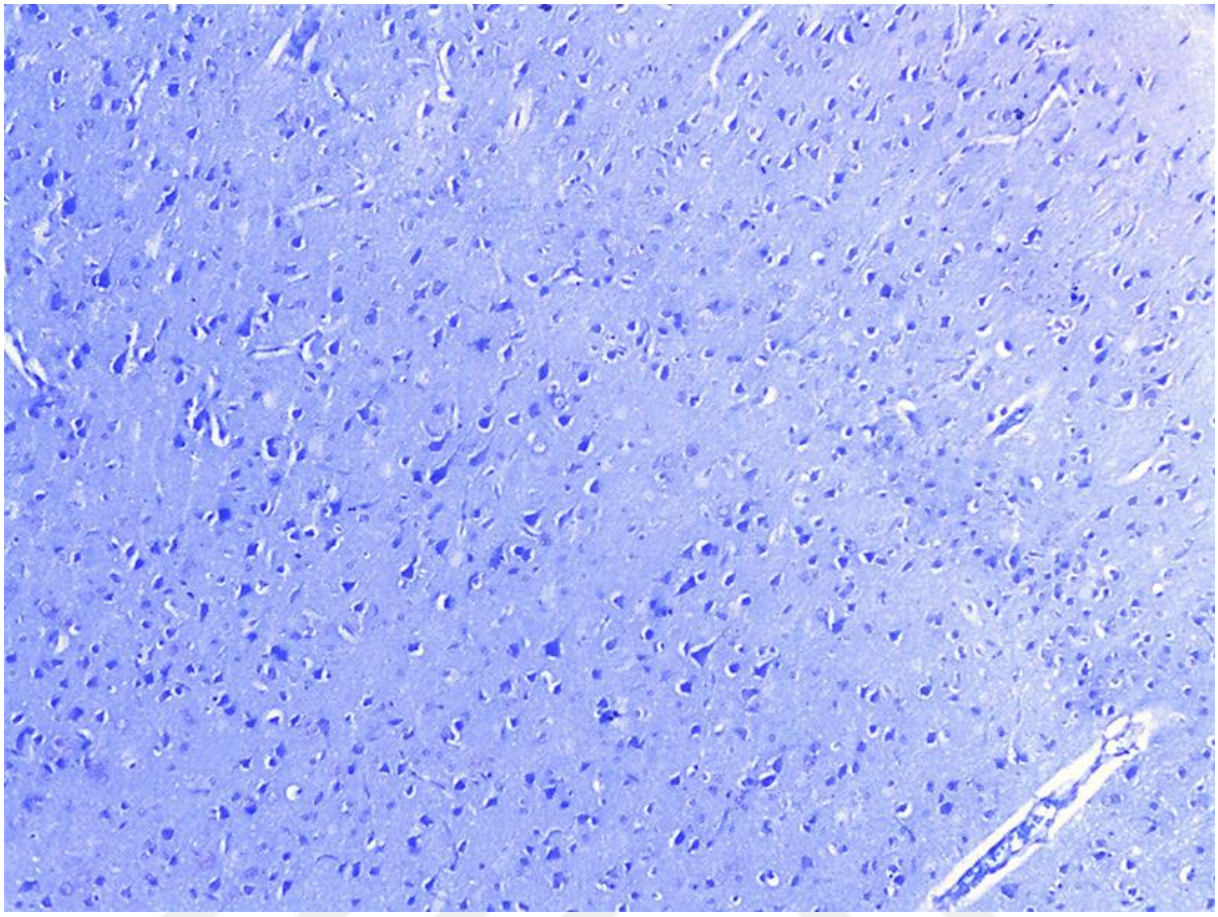
Görsel 4.11. *AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız) izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama).*



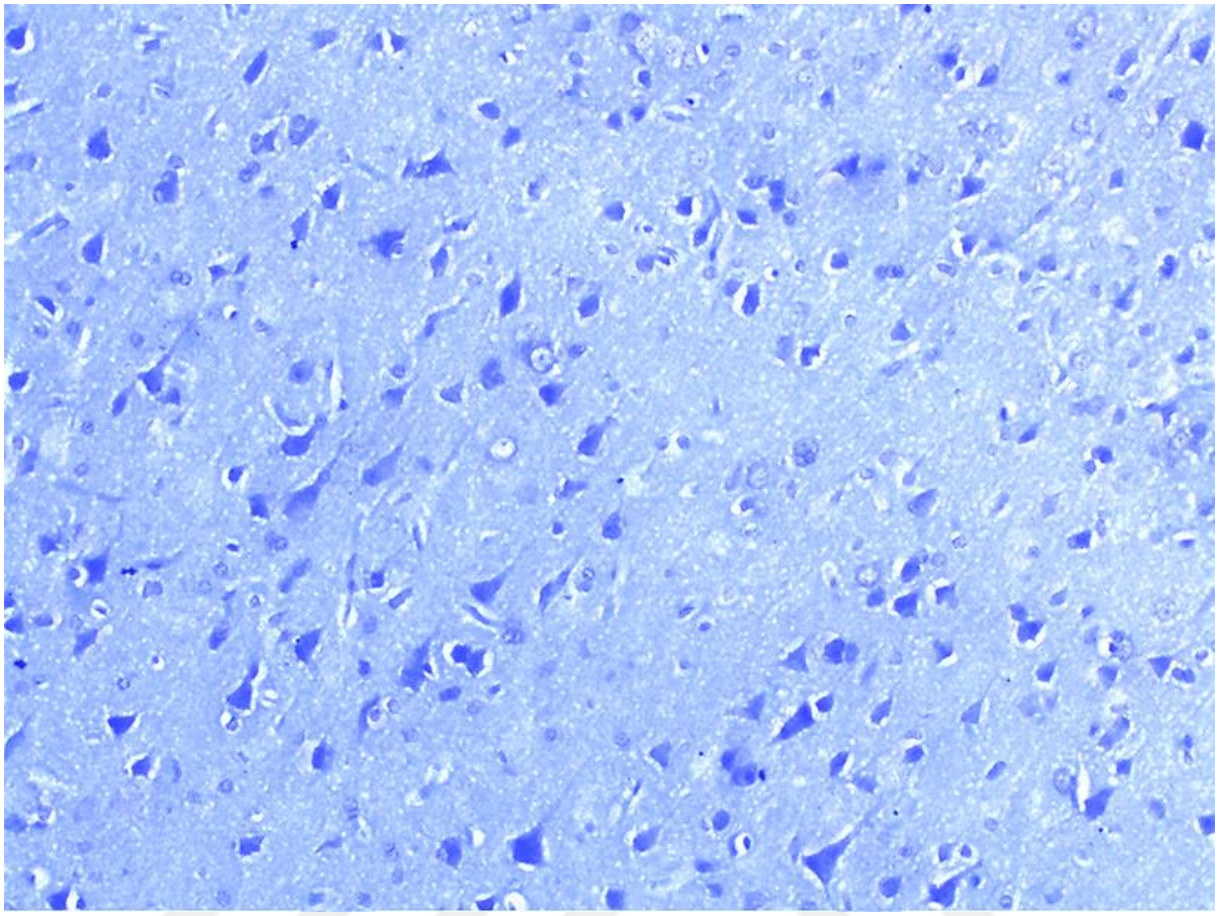
Görsel 4.12. *AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız), nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) ile glial hücrelerde dejenerasyonun (kırmızı ok) azaldığı görülmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama).*



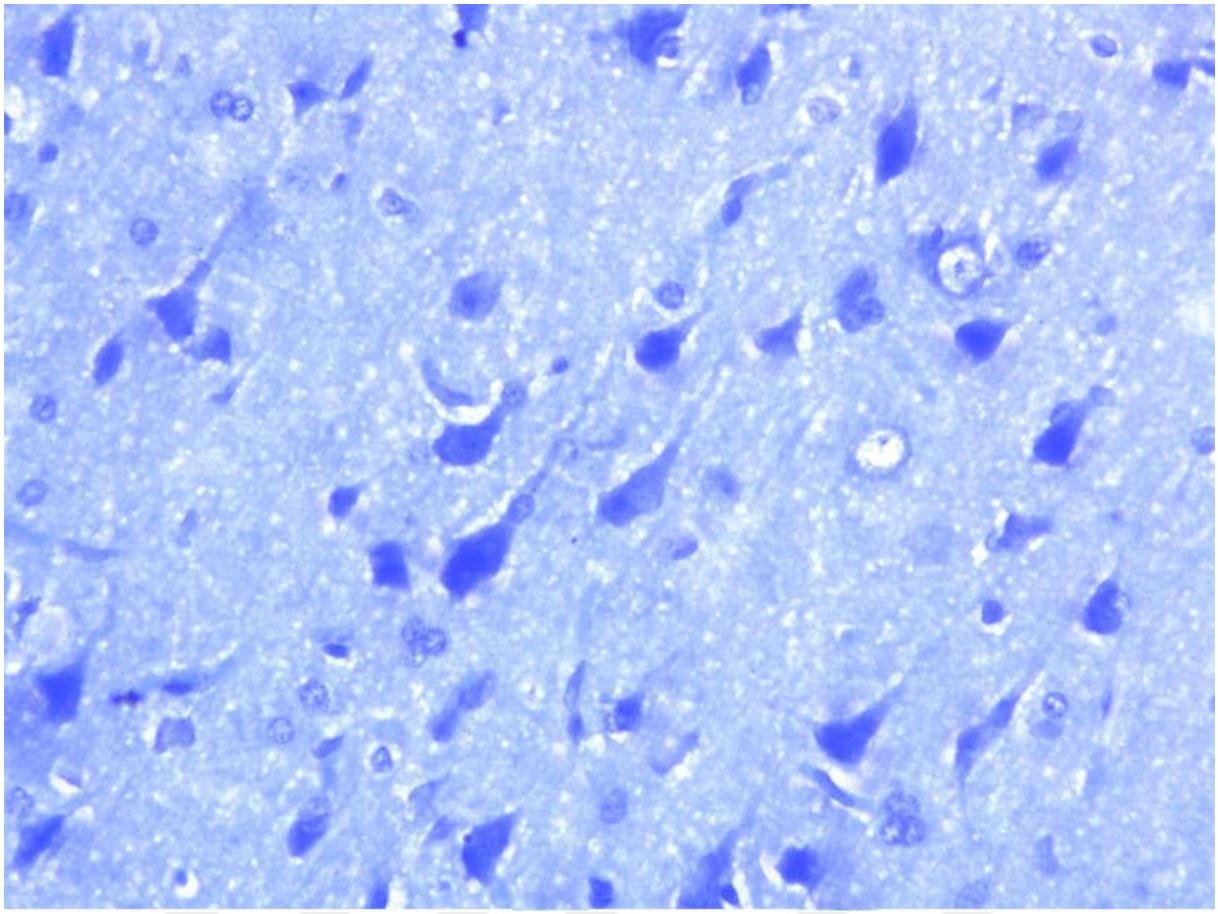
Görsel 4.13. *AH +C grubuna ait cortex cerebri bölgesi. AH grubuna göre perivasküler ve intertisyal alanda vakuolizasyon ve ödemin hafiflediği (siyah yıldız), nöronlarda, dejenerasyon ile hücre sınırlarında bozulmalar ve piknotik nöronlar (siyah ok) ile glial hücrelerde dejenerasyonun (kırmızı ok) azaldığı görülmektedir. (100x büyütme, krezil viole boyama).*



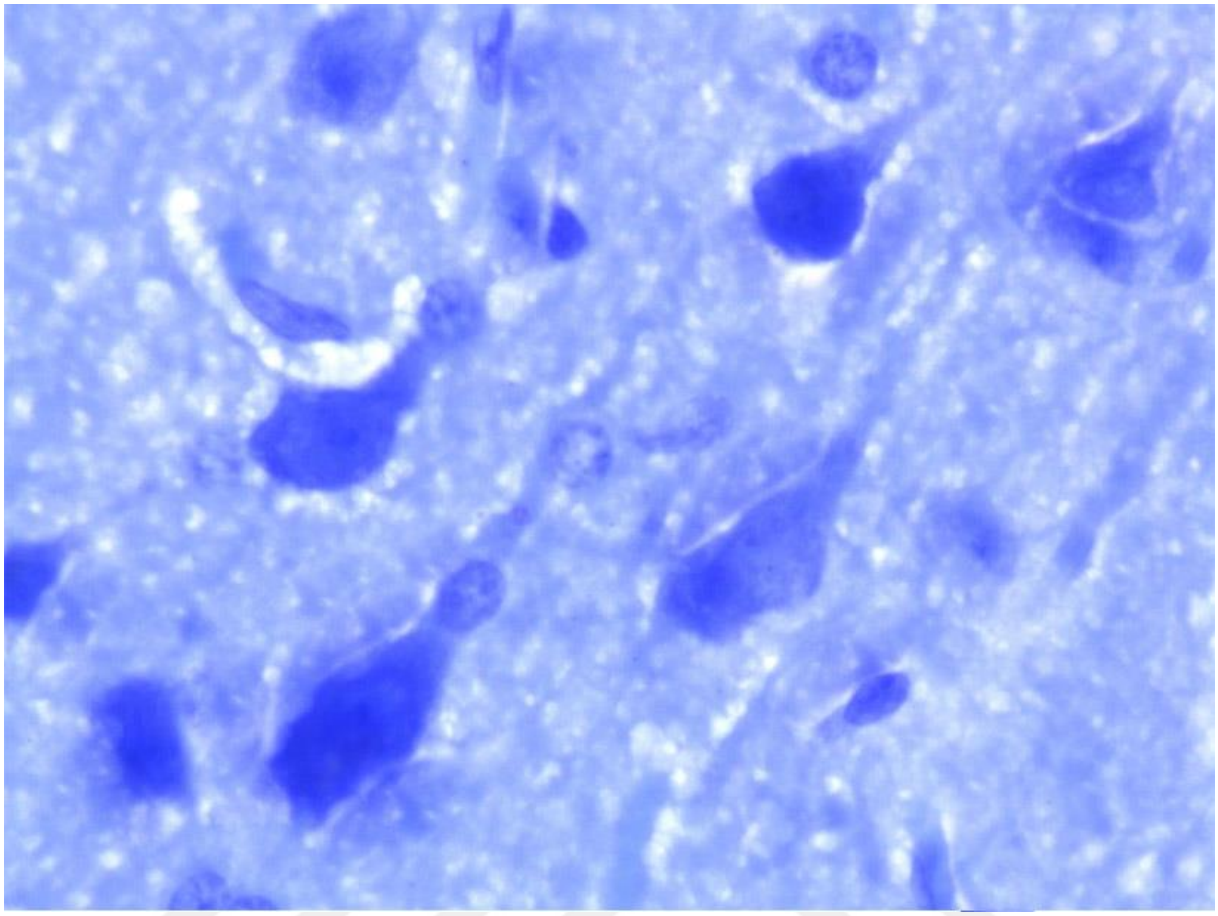
Görsel 4.14. *Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(10x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.15. *Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama).*



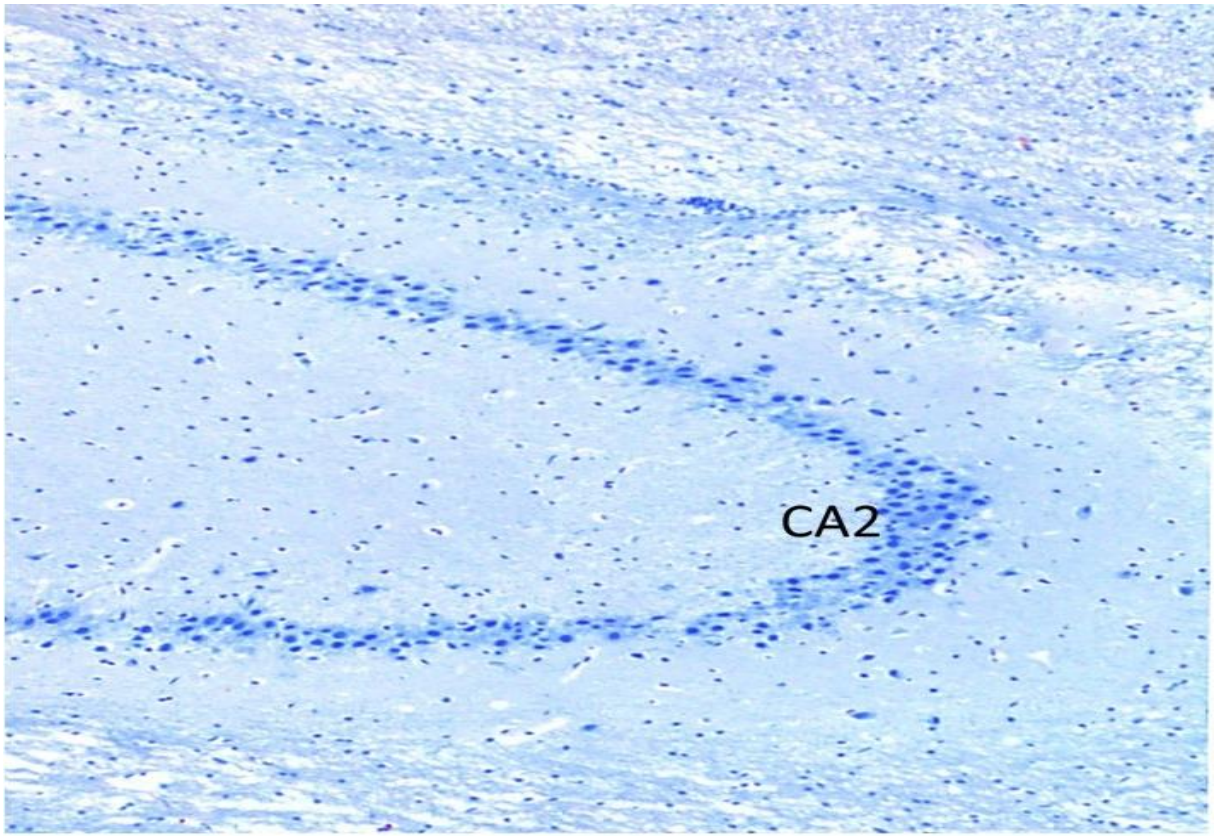
Görsel 4.16. *Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(40x büyütme, krezil viole boyama).*



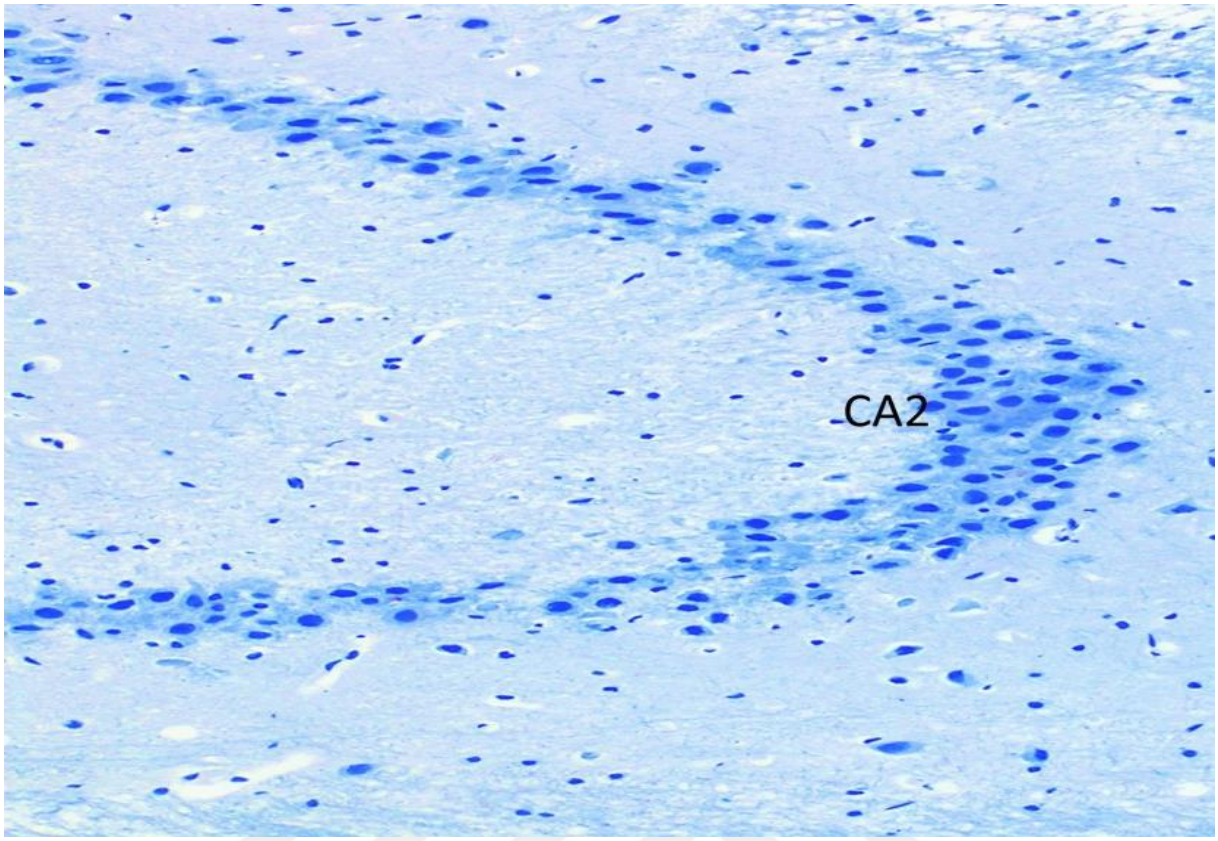
Görsel 4.17. *Cortexin grubuna ait cortex cerebri bölgesi normal histolojik görünümde izlenmektedir.(100x büyütme, krezil viole boyama).*

4.2.2. Hippocampus histolojik analiz bulguları

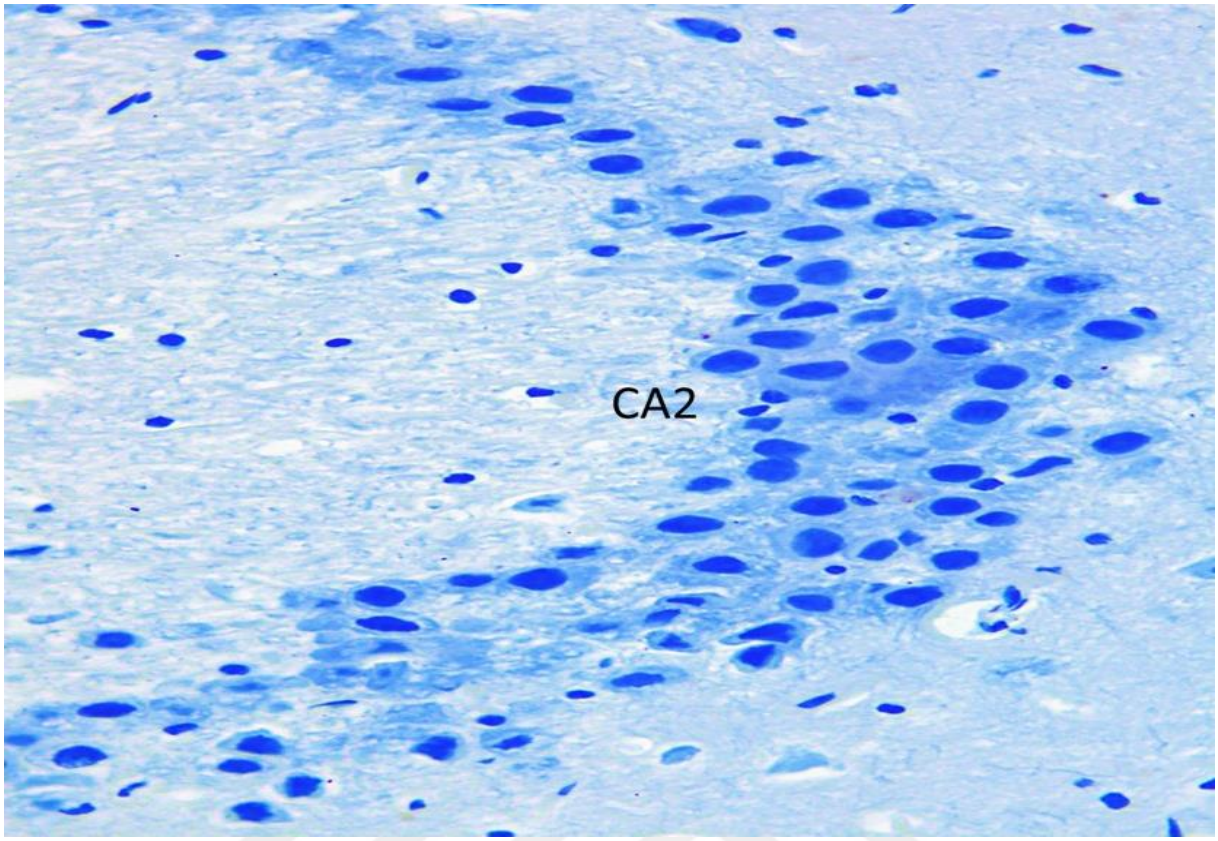
AH'de önemli bir landmark olarak gösterilen hippocampus'un Cornu Ammonis (CA) bölgeleri ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir. Kontrol (Görsel 4.18., Görsel 4.19., Görsel 4.20., Görsel 4.21.) ve Cortexin (Görsel 4.30., Görsel 4.31., Görsel 4.32., Görsel 4.33.) gruplarında, bu bölgedeki nöronların hem hücre hem de nükleer sınırları ışık mikroskobik değerlendirmesinde düzenli bir görünüme sahipti.



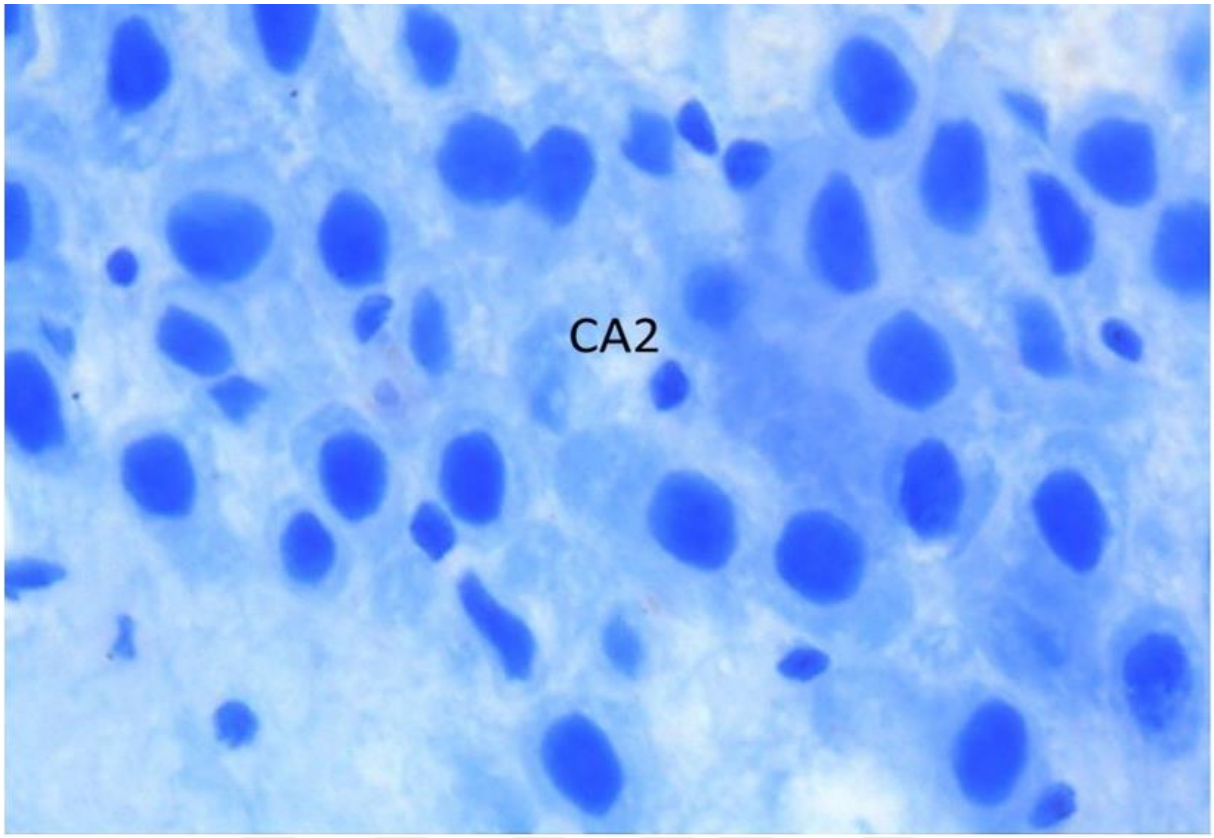
Görsel 4.18. *Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama)*



Görsel 4.19. *Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama)*

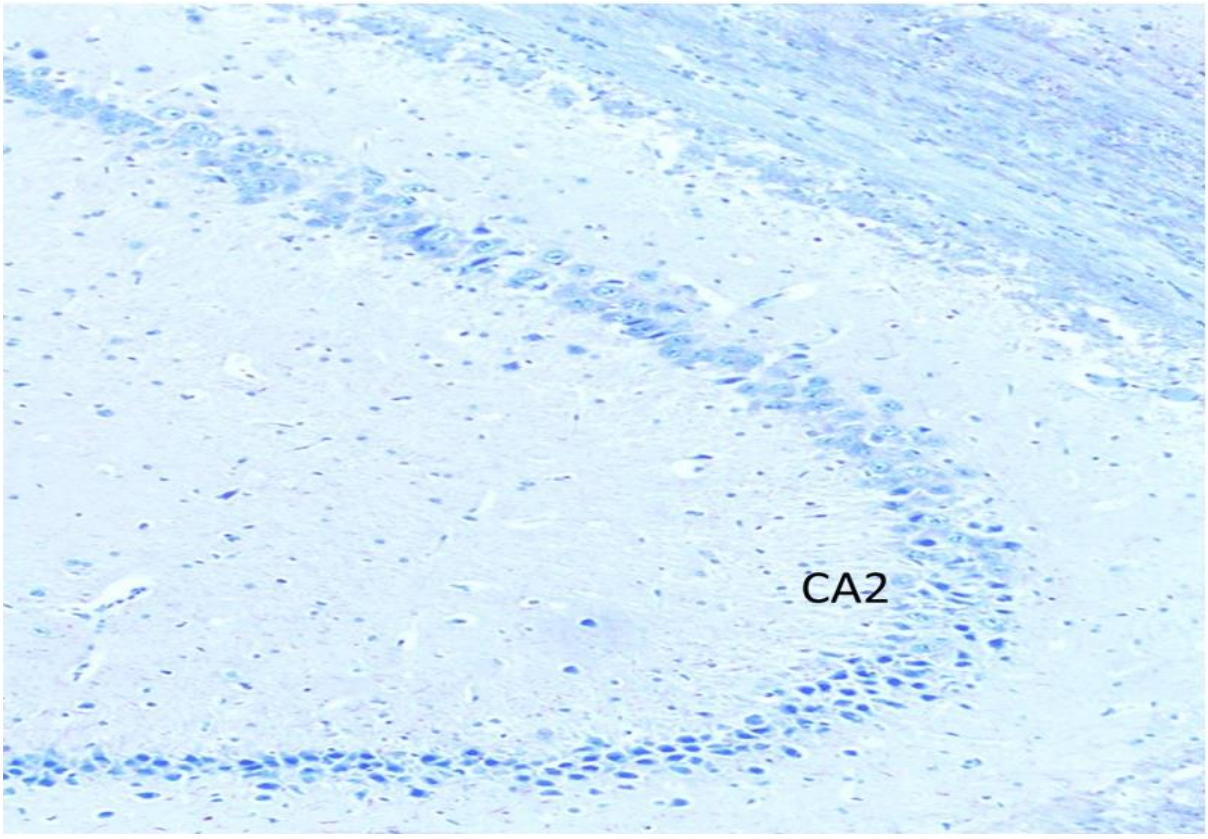


Görsel 4.20. *Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama)*

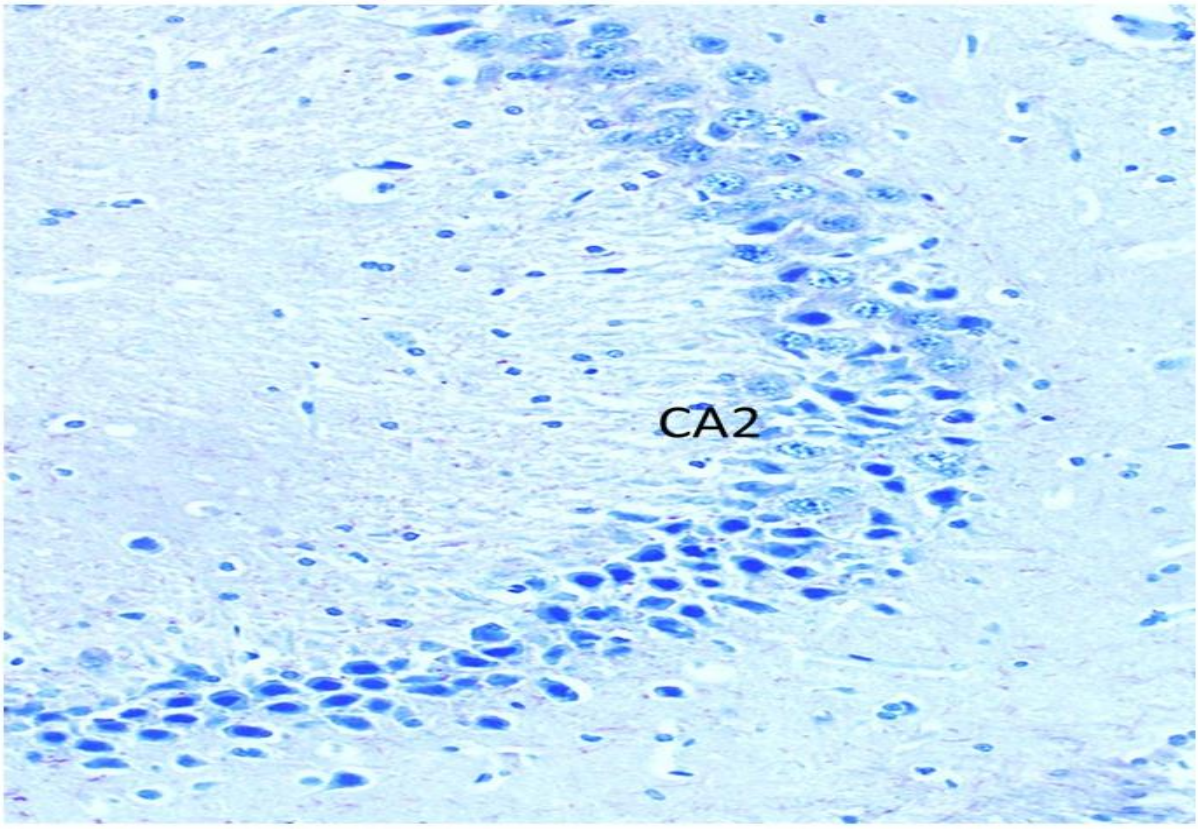


Görsel 4.21. *Kontrol grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (100x büyütme, krezil viole boyama)*

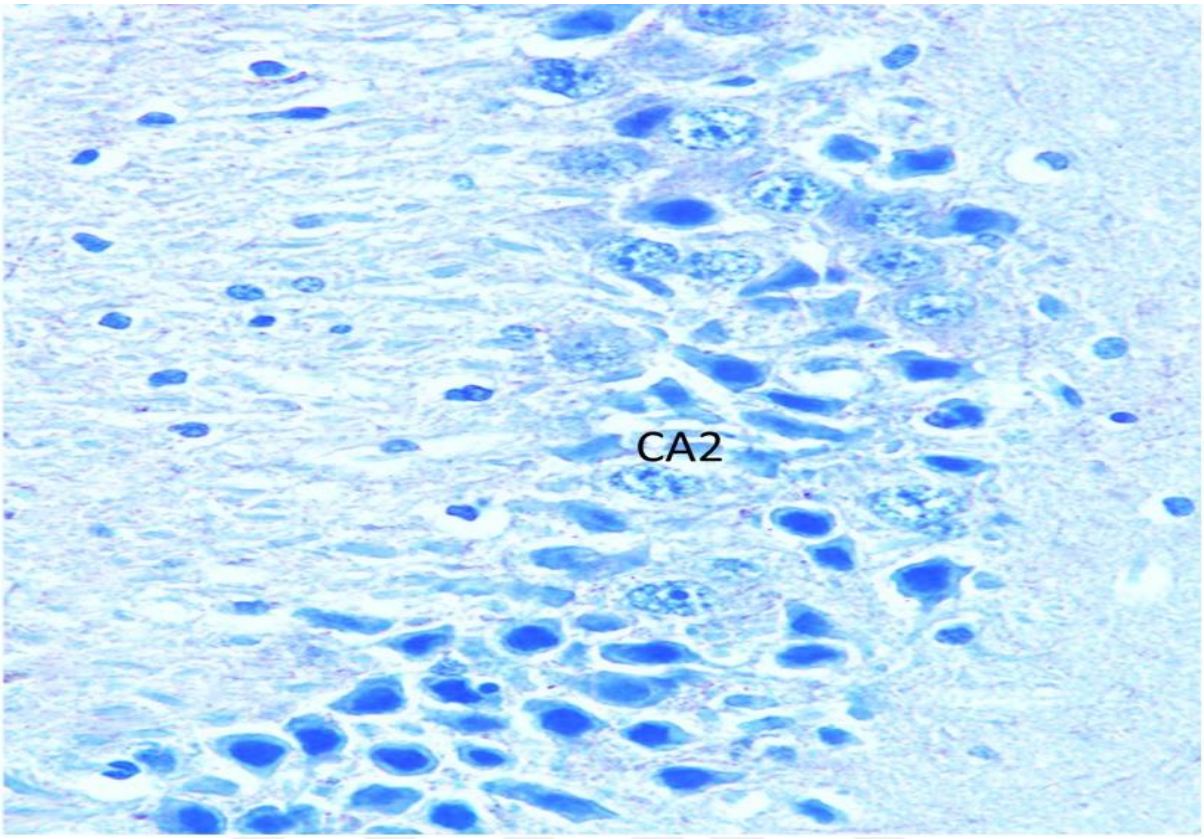
Kontrol grubuna ait sıçanların hippocampus CA bölgeleri, AH grubu (Görsel 4.22., Görsel 4.23., Görsel 4.24., Görsel 4.25.) ile karşılaştırıldığında; nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları görüldü.



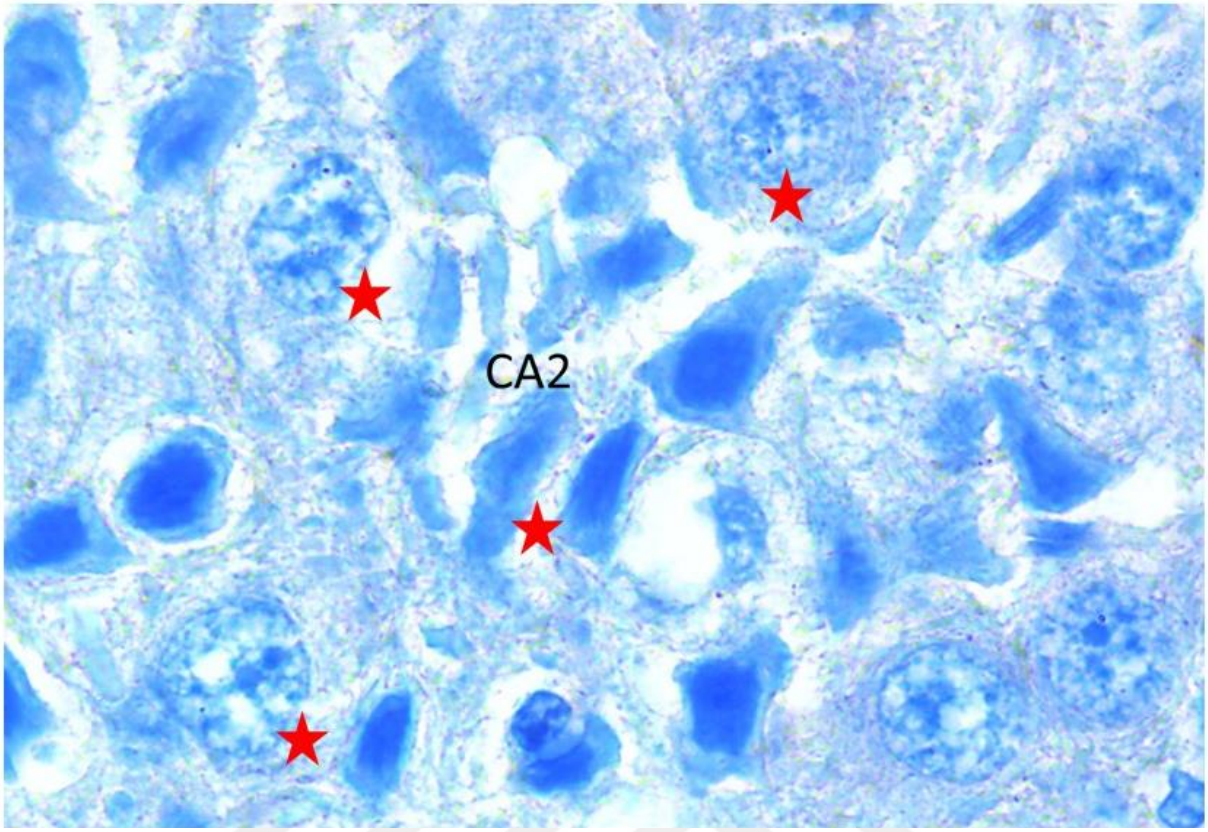
Görsel 4.22. *AH grubu hippocampus CA2 bölgesinde nöronların kontrol grubuna göre düzensiz sıralandıkları görüldü. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.23. *AH grubu hippocampus CA2 bölgesi, kontrol grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları görülmekte. (20x büyütme, krezil viole boyama).*

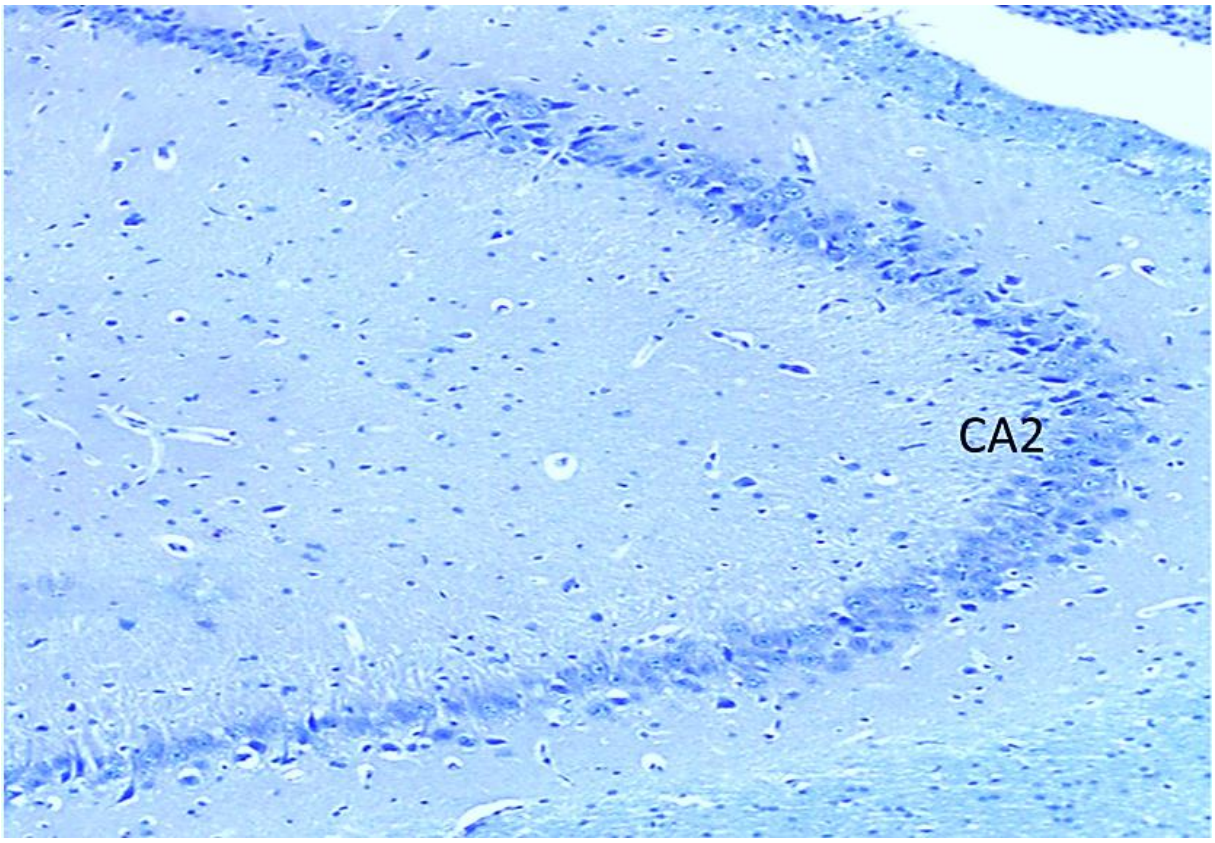


Görsel 4.24. *AH grubu hippocampus CA2 bölgesi, kontrol grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları görülmekte. (40x büyütme, krezil viole boyama).*

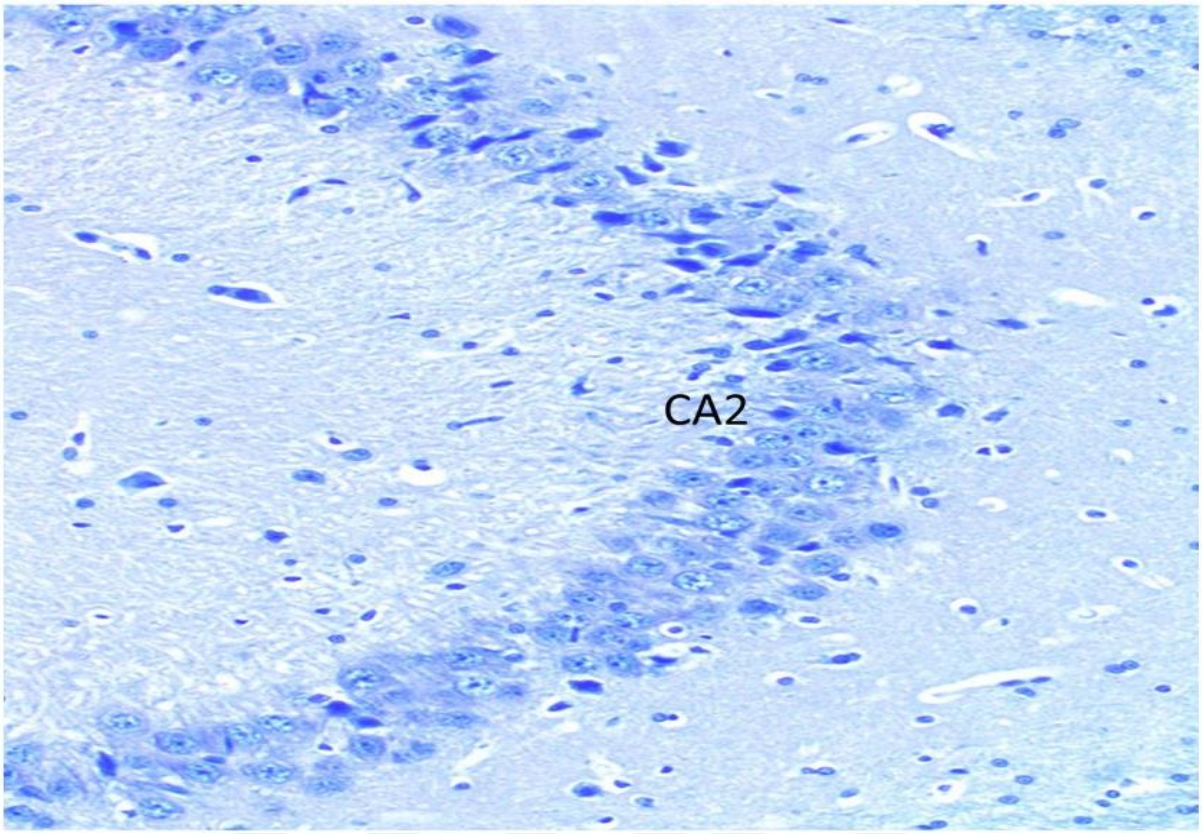


Görsel 4.25. *AH grubu hippocampus CA2 bölgesi nöronların hücre gövdeleri ve nükleer sınırlarında bozulmalar ile düzensiz sıralandıkları (kırmızı yıldız) görülmekte. (100x büyütme, krezil viole boyama).*

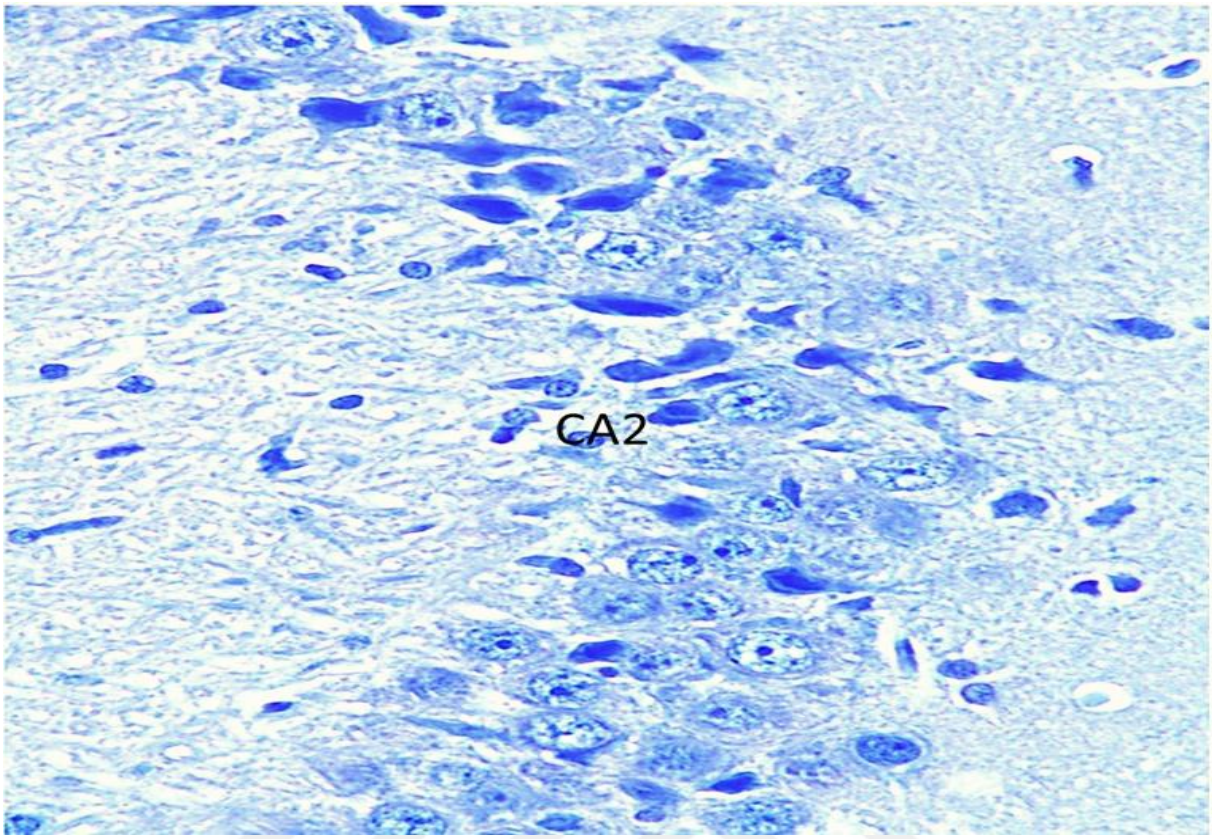
AH+C grubuna (Görsel 4.26., Görsel 4.27., Görsel 4.28., Görsel 4.29.) ait sıçanların hippocampus CA bölgeleri, AH grubu ile kıyaslandığında nöronların hem hücre hem de nükleer sınırları daha düzenli bir görünüme sahip olup, hasarın hafiflediği görüldü.



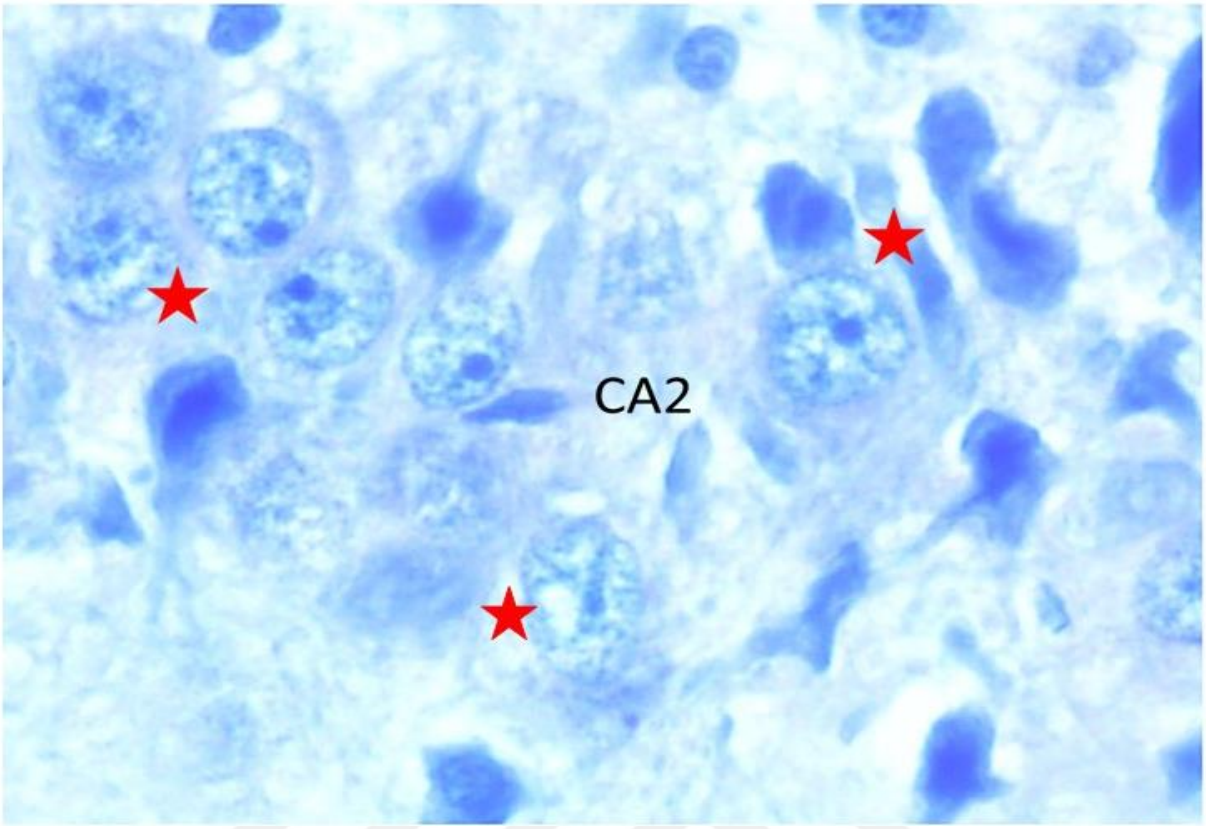
Görsel 4.26. *AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesinde nöronların AH grubuna göre düzenli sıralandıkları görülmekte. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



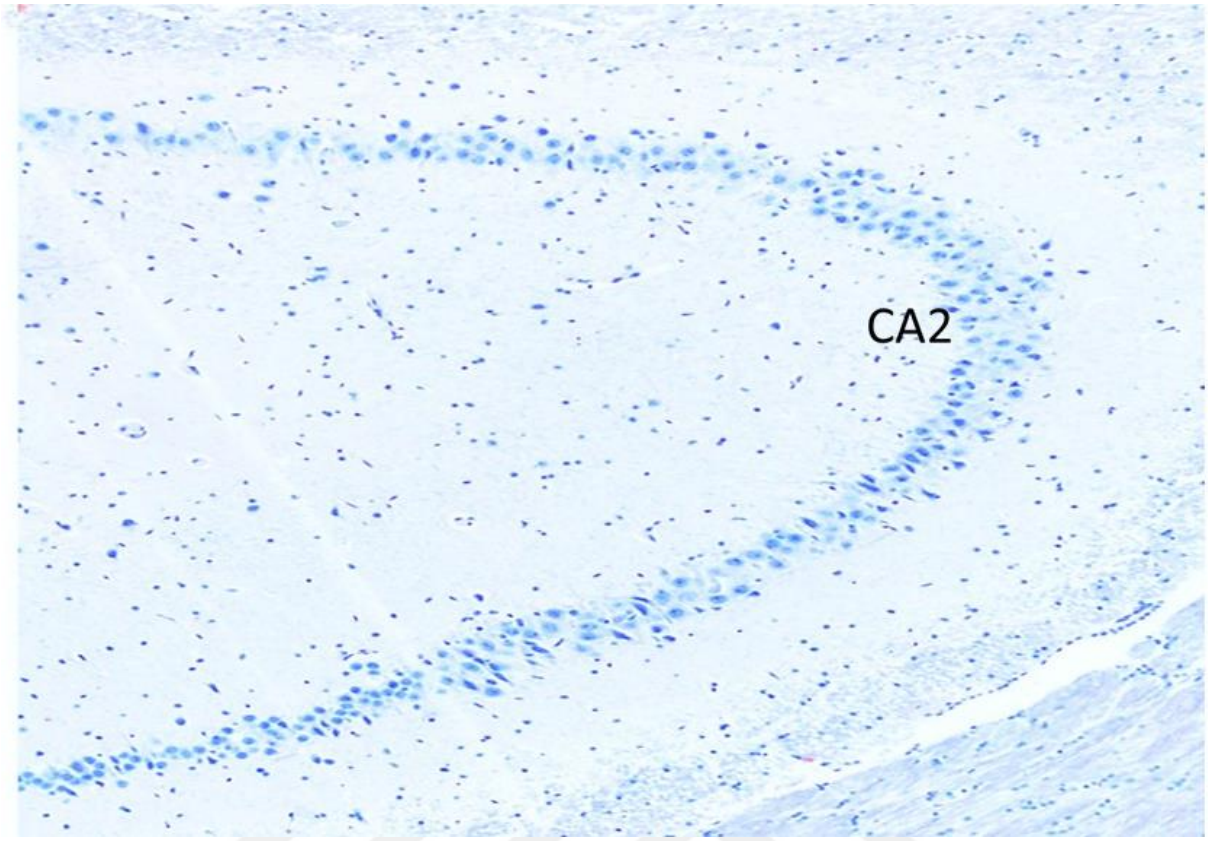
Görsel 4.27. *AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesi, AH grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ile nükleer sınırlarında bozulmaların azaldığı ve daha düzenli sıralandıkları görülmekte. (20x büyütme, krezil viole boyama).*



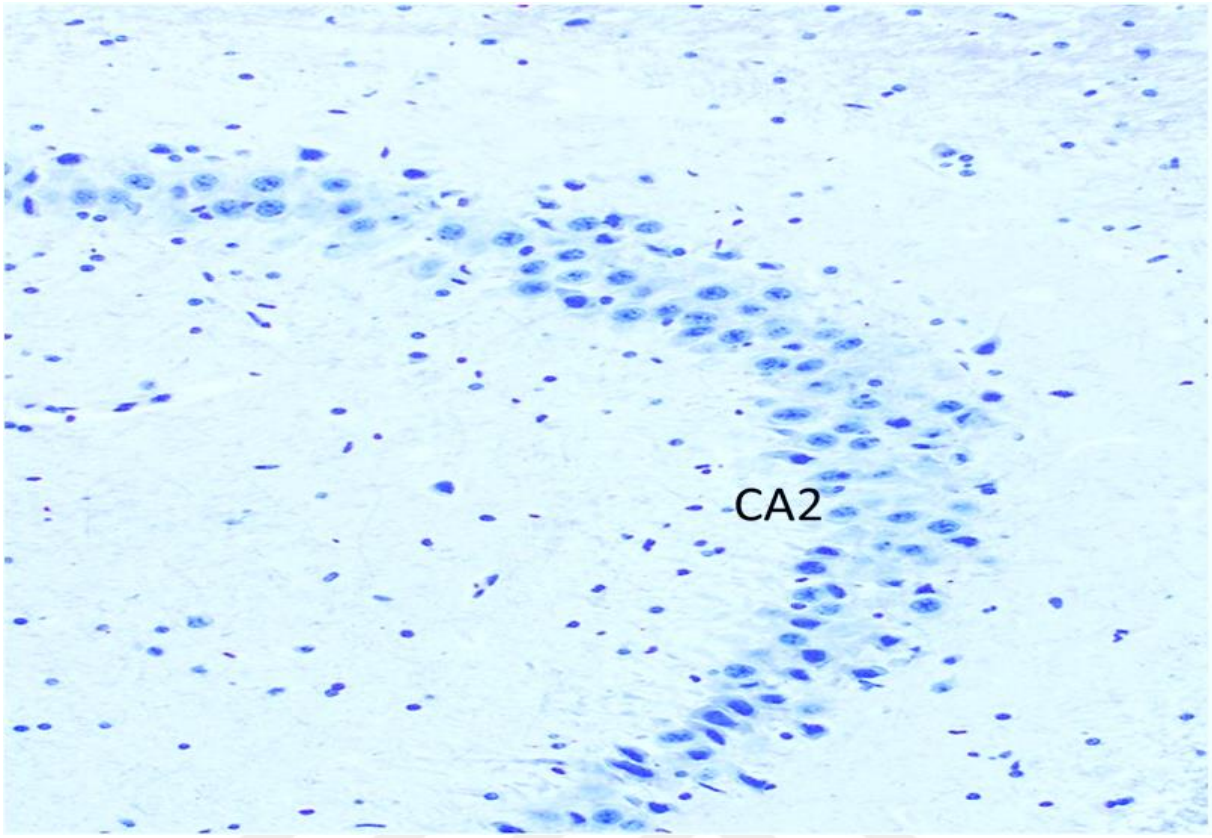
Görsel 4.28. *AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesi, AH grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ile nükleer sınırlarında bozulmaların azaldığı ve daha düzenli sıralandıkları görülmekte. (40x büyütme, krezil viole boyama).*



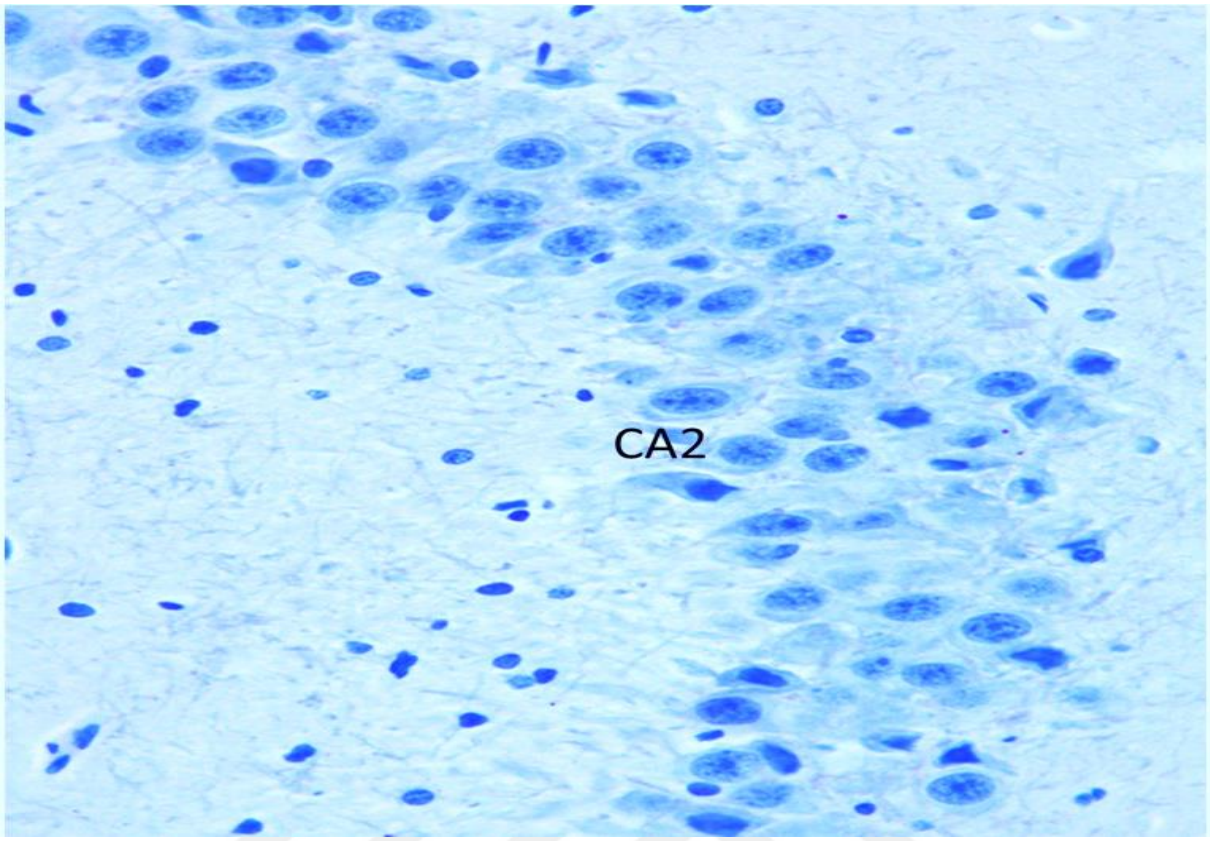
Görsel 4.29. *AH+C grubu hippocampus CA2 bölgesi, AH grubuna göre nöronların hücre gövdeleri ile nükleer sınırlarında bozulmaların azaldığı ve daha düzenli sıralandıkları görülmekte (kırmızı yıldız). (100x büyütme, krezil viole boyama).*



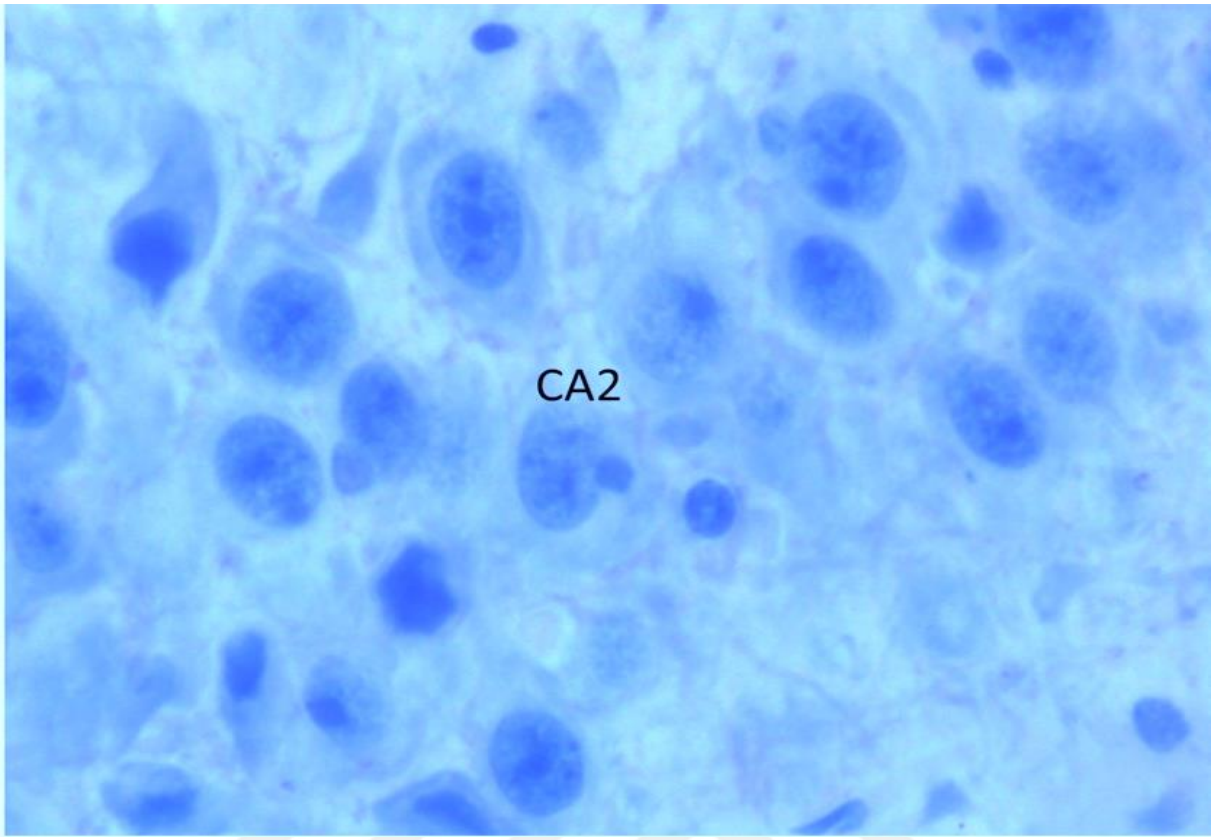
Görsel 4.30. *Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.31. *Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama).*



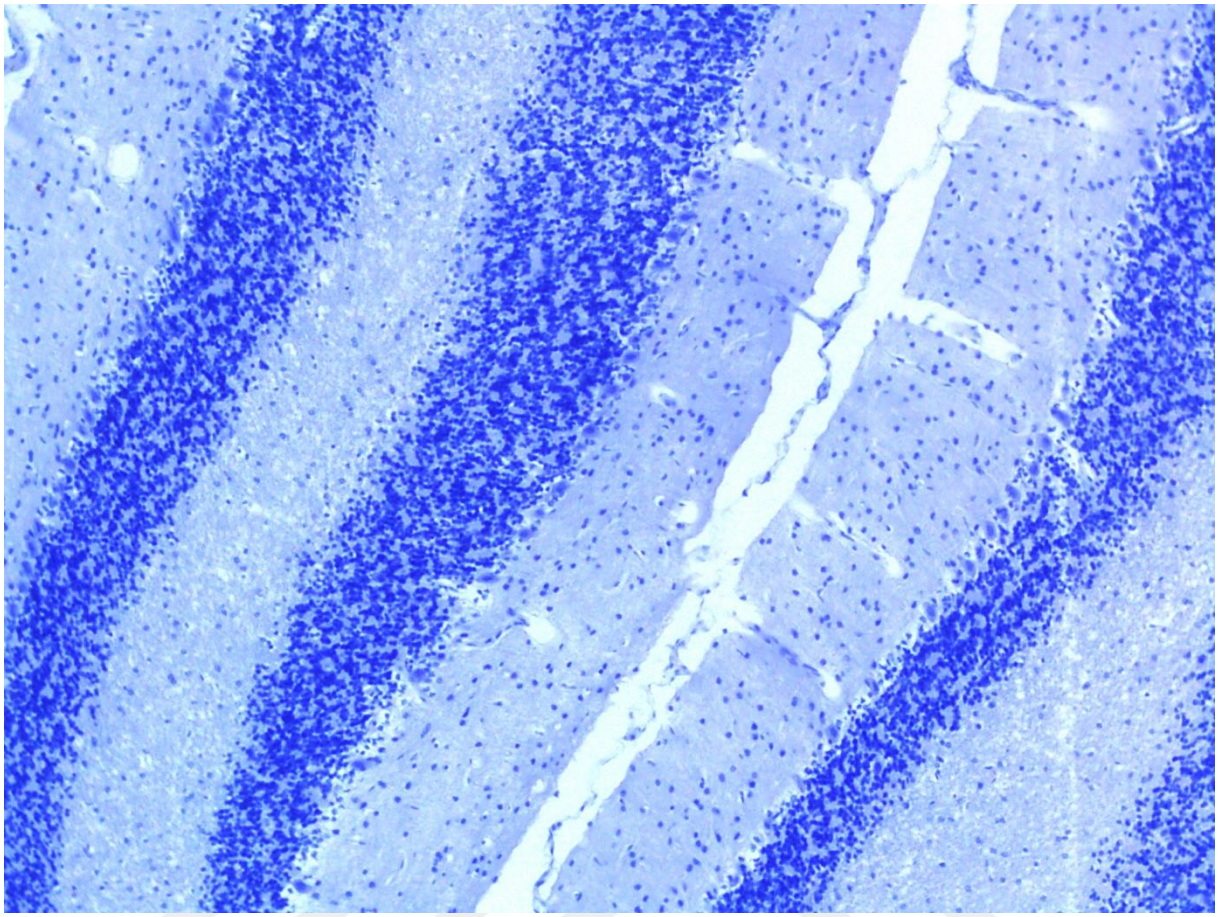
Görsel 4.32. *Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama).*



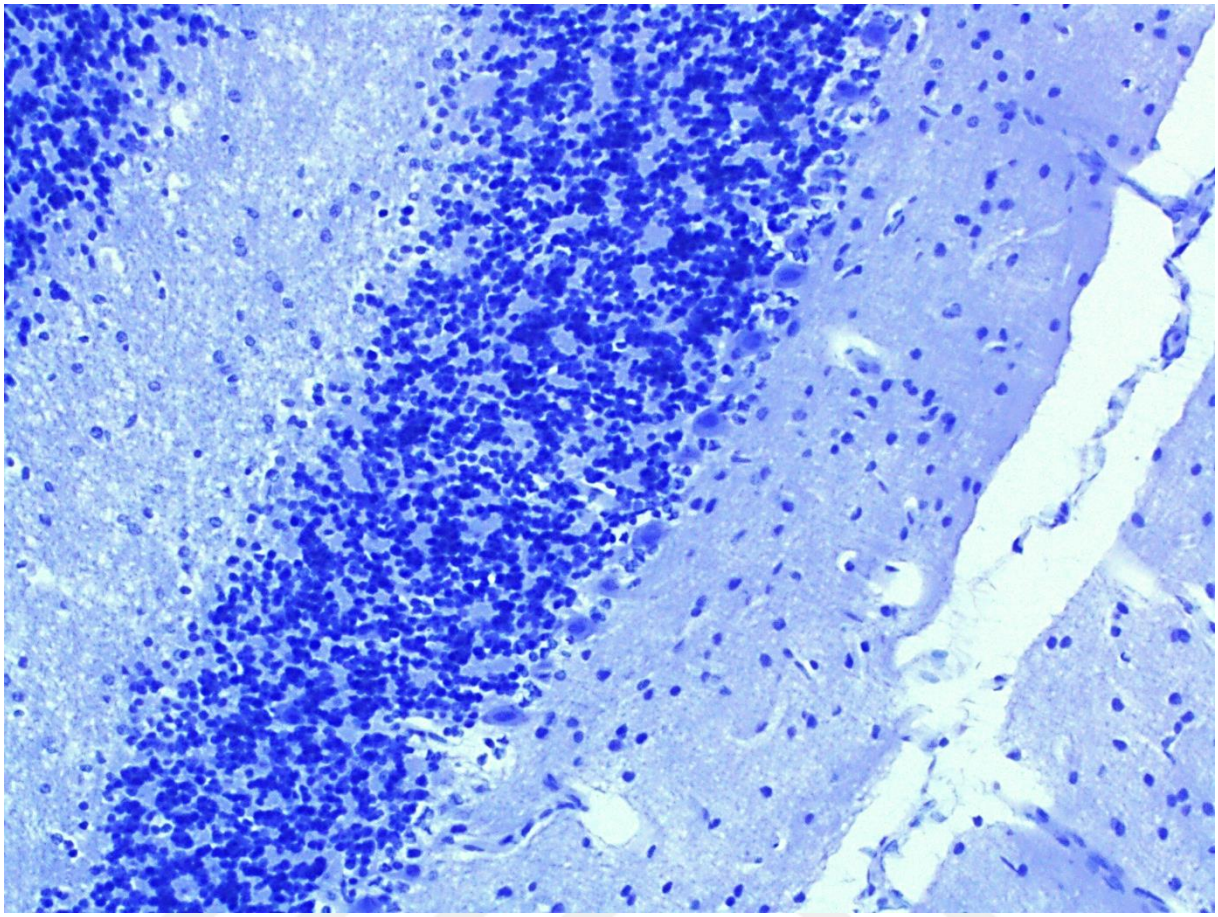
Görsel 4.33. *Cortexin grubu hippocampus CA2 bölgesi piramidal nöronları izlenmektedir. (100x büyütme, krezil viole boyama).*

4.2.3. Cerebellum histolojik analiz bulguları

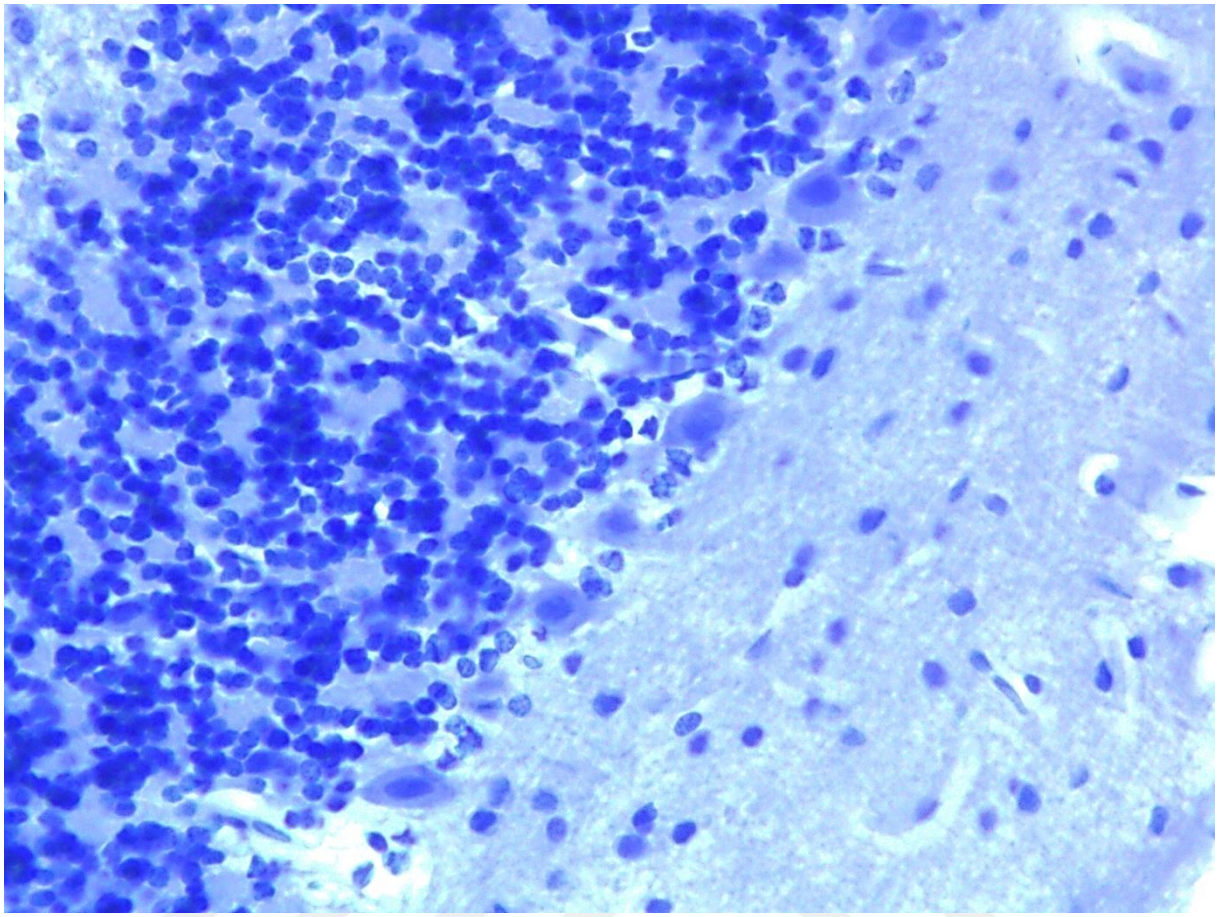
Tüm sıçanların krezil viole ile boyanan cerebellum dokuları ışık mikroskobunda incelendiğinde, Kontrol (Görsel 4.34., Görsel 4.35., Görsel 4.36., Görsel 4.37.) ve Cortexin (Görsel 4.46., Görsel 4.47., Görsel 4.48., Görsel 4.49.) grubunda normal histolojik yapıda izlendi. Purkinje hücreleri, granüler ve moleküler tabakalar arasında düzenli sıralanmıştı ve normal biçimliydi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, AH grubunda (Görsel 4.38., Görsel 4.39., Görsel 4.40., Görsel 4.41.) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görüldü. AH+C grubundaki (Görsel 4.42., Görsel 4.43., Görsel 4.44., Görsel 4.45.) purkinje hücrelerinin, AH grubuna göre dizilimi normale yakın izlendi. Ancak AH grubuna göre purkinje tabakasındaki hücre hasarının azaldığı görülmekle birlikte yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görüldü.



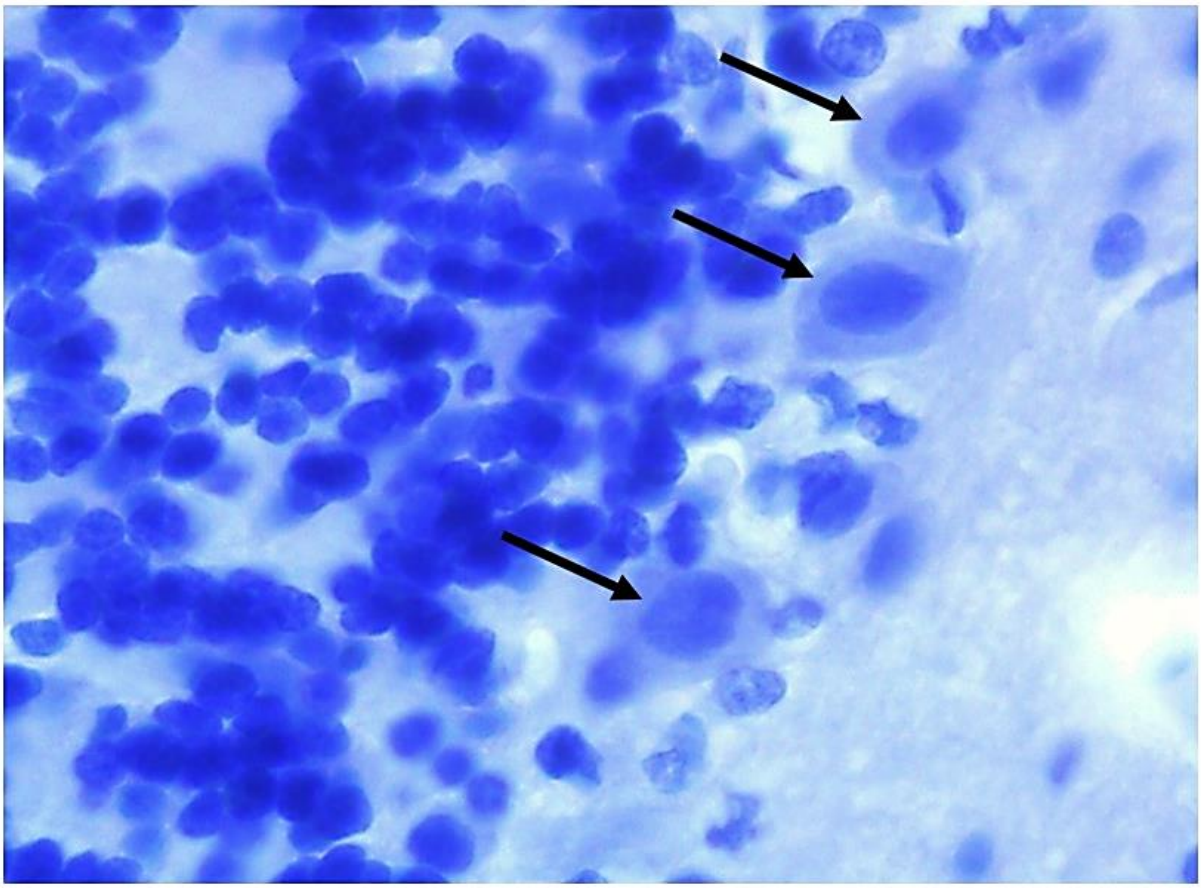
Görsel 4.34. *Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum moleculare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



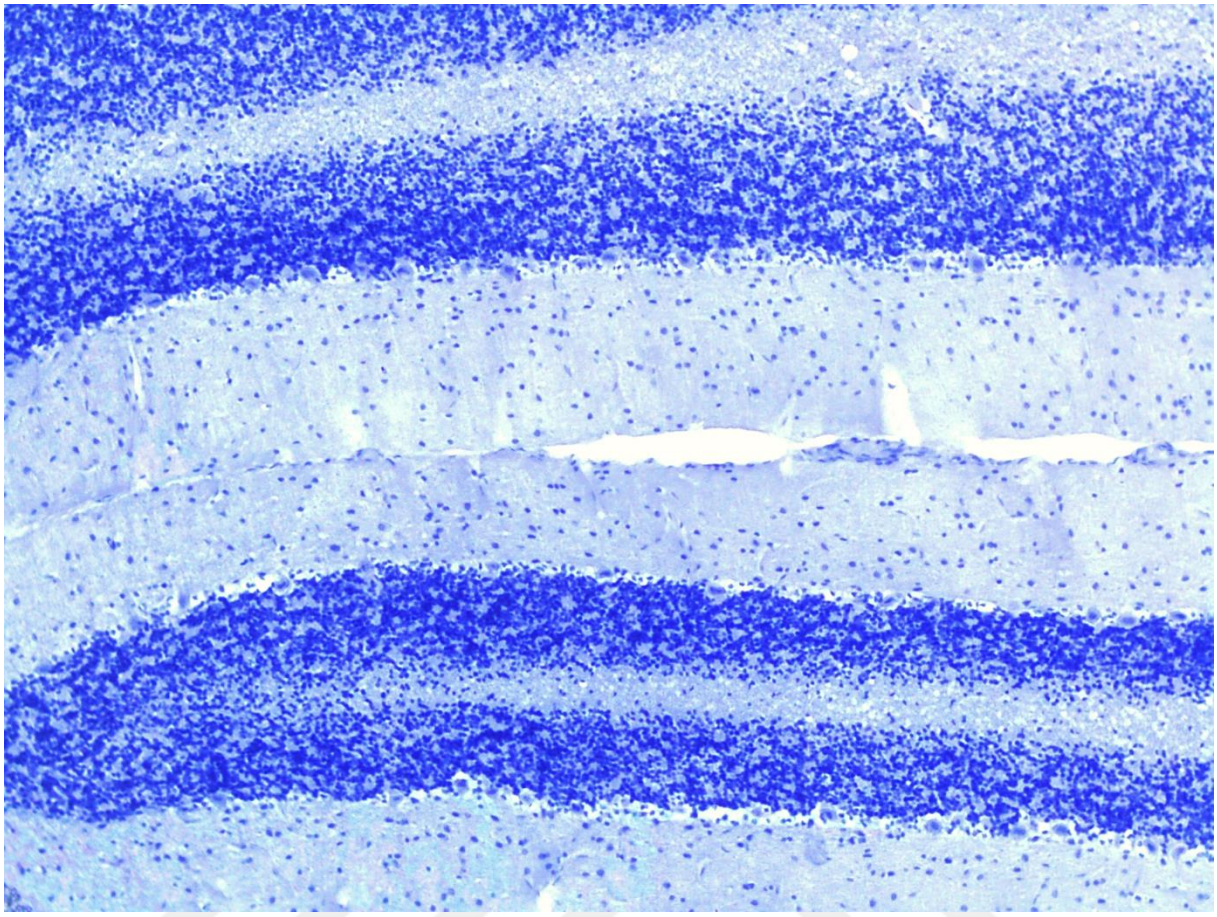
Görsel 4.35. *Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum moleculare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama).*



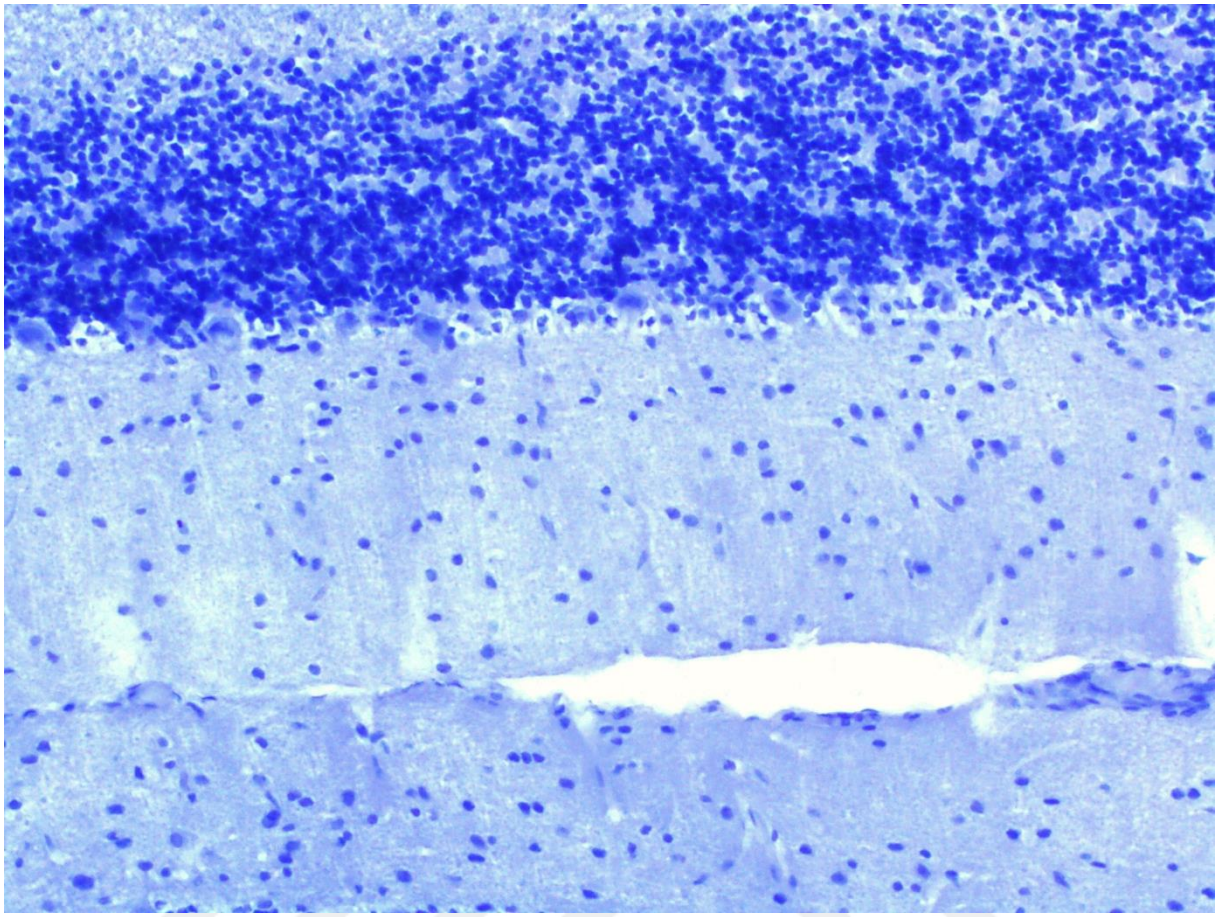
Görsel 4.36. *Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama).*



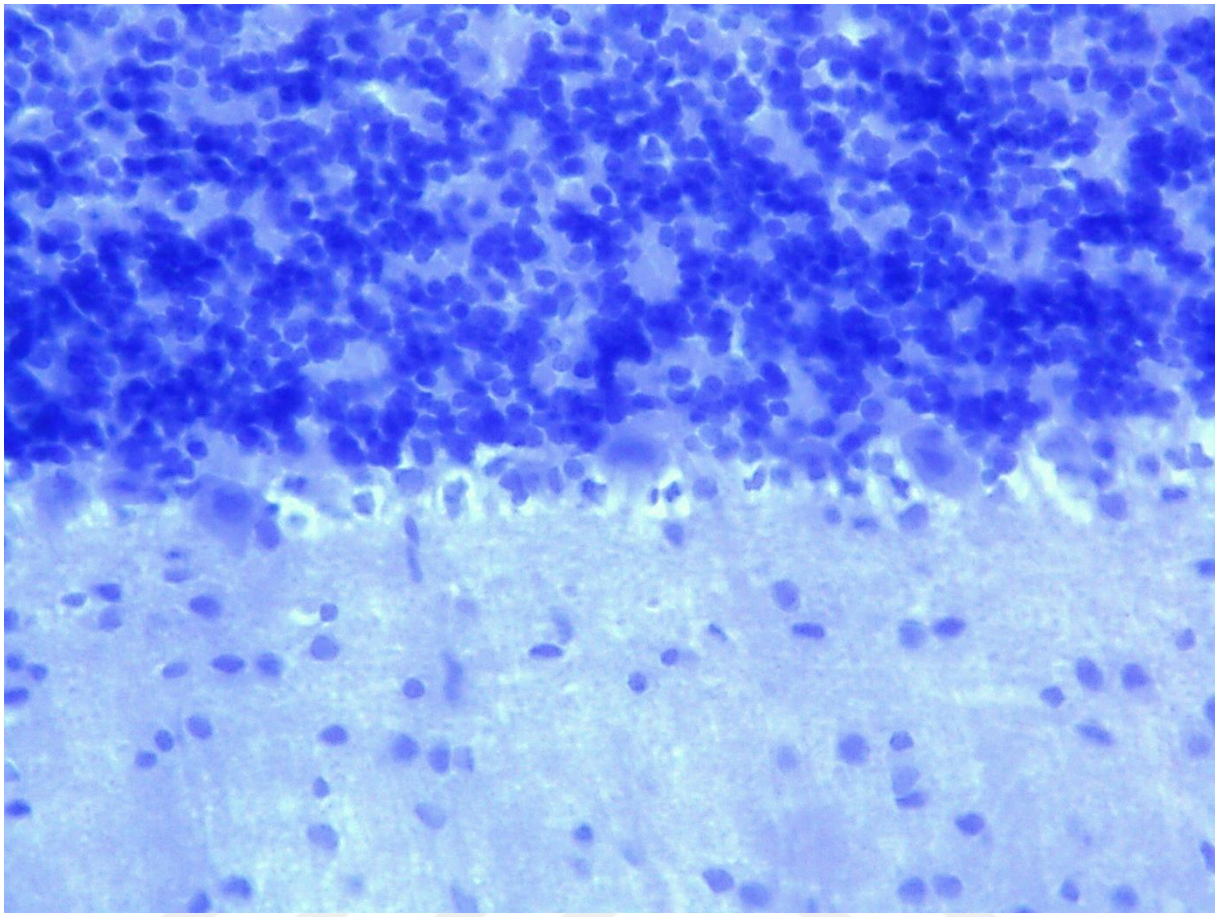
Görsel 4.37. *Kontrol grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. Purkinje hücreleri (siyah ok) normal görünümlü olup, granüler ve moleküler tabakalar arasında düzenli sıralanmıştı. (100x büyütme, krezil viole boyama).*



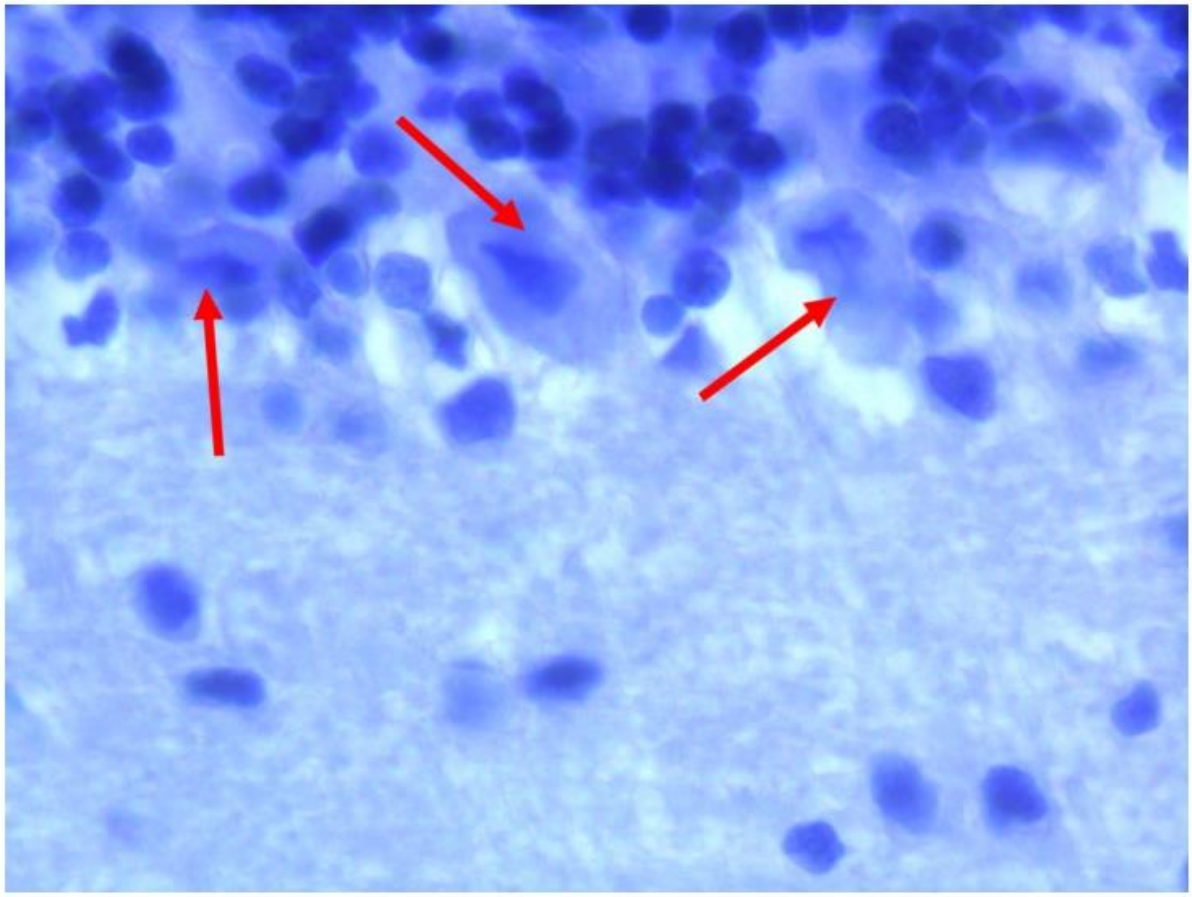
Görsel 4.38. *AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



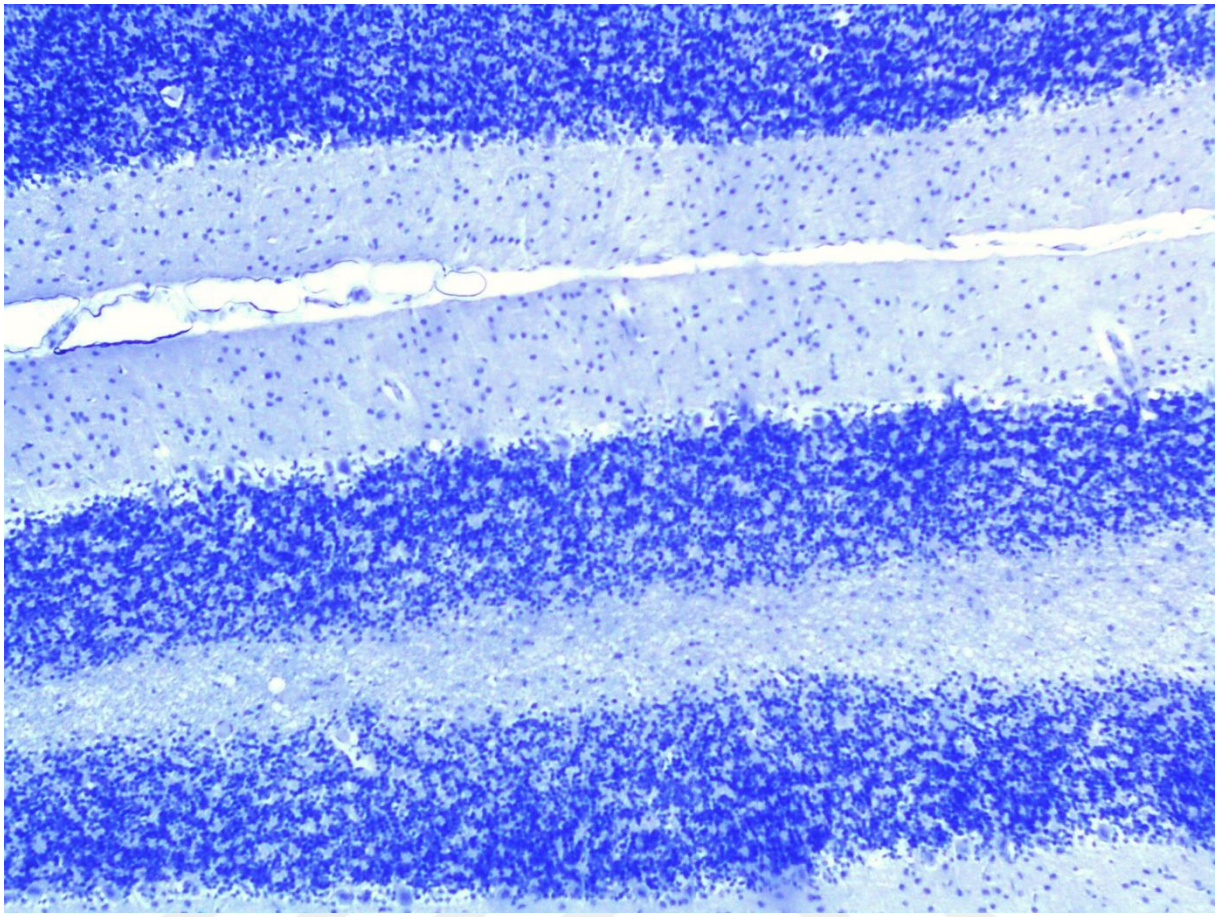
Görsel 4.39. *AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görülmektedir.(20x büyütme, krezil viole boyama).*



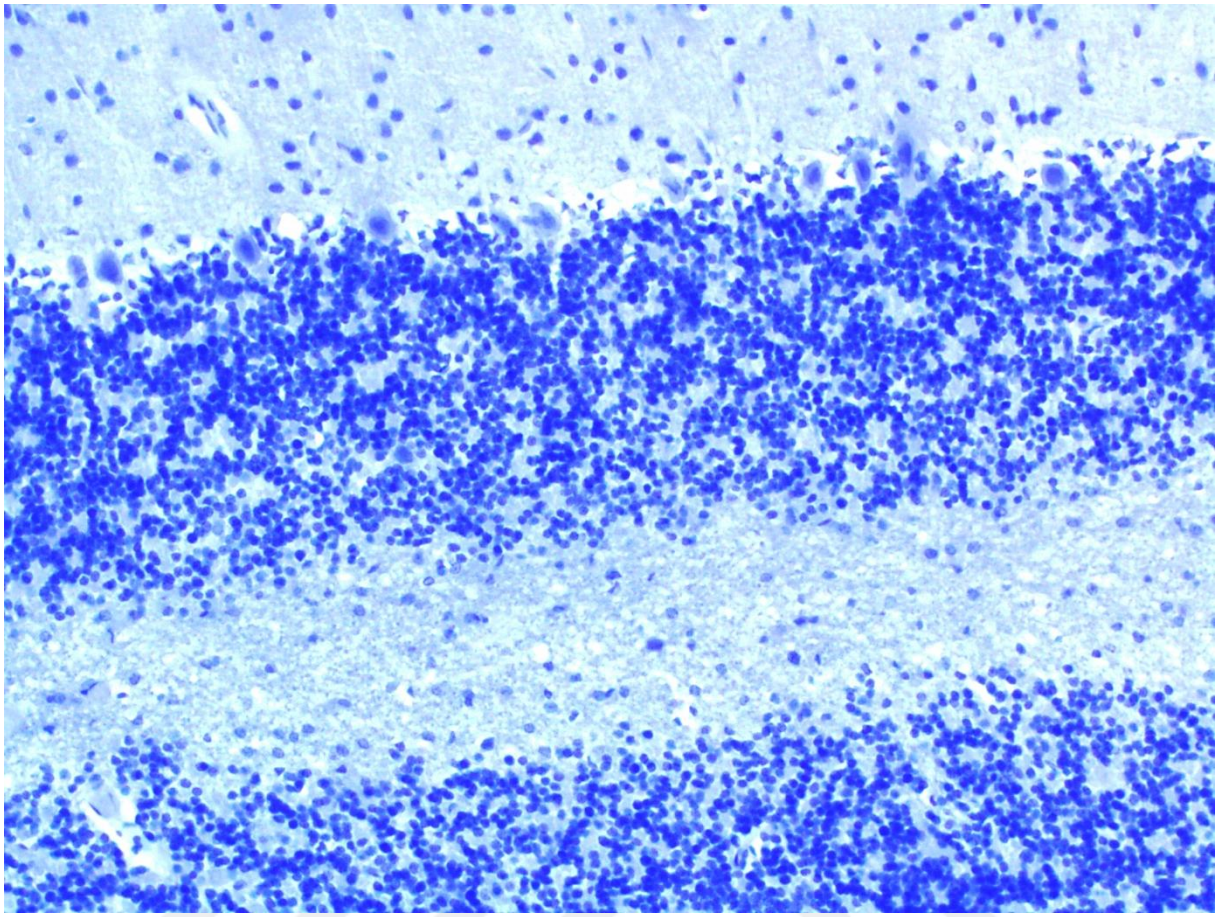
Görsel 4.40. *AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görülmekteydi.(40x büyütme, krezil viole boyama).*



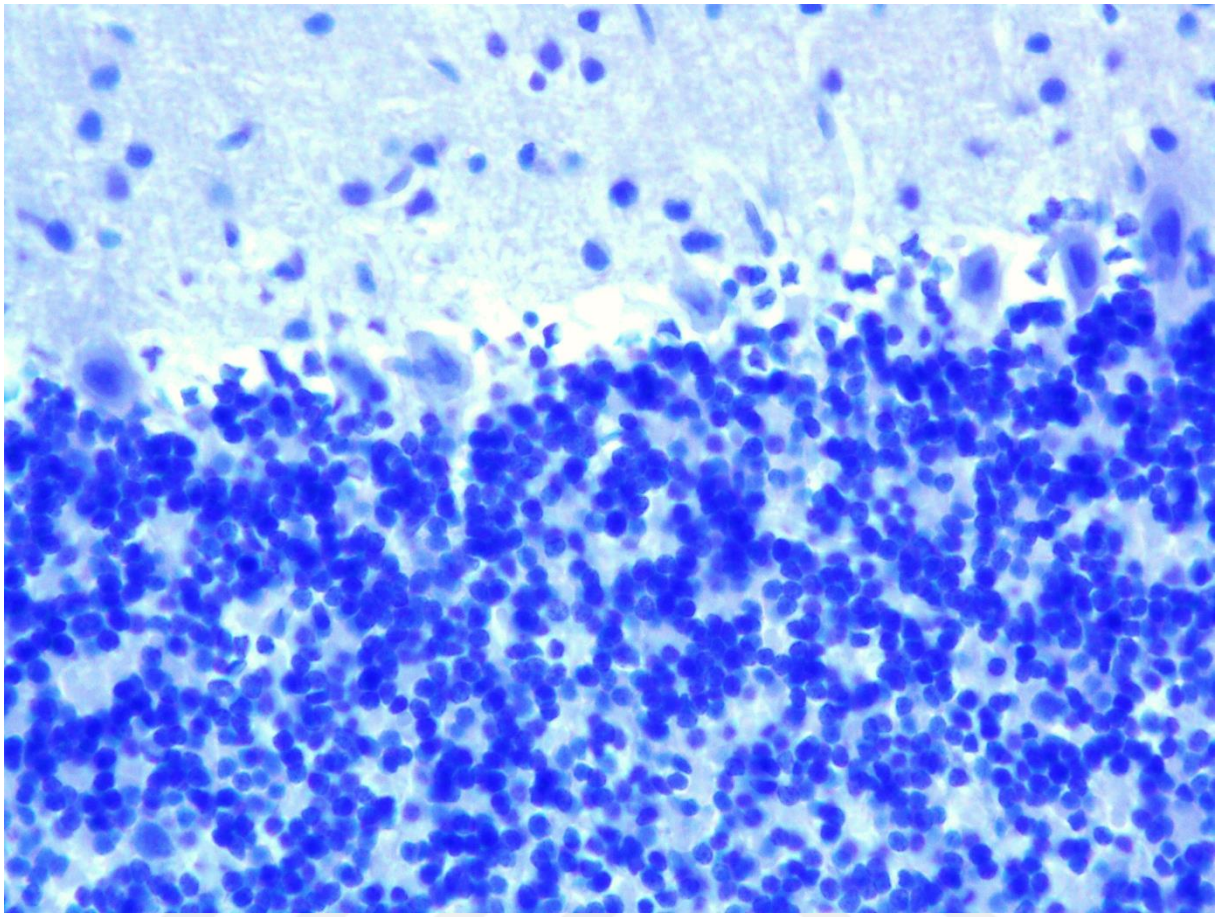
Görsel 4.41. *AH grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) purkinje hücrelerinin yerleşimi düzensiz olup, hücrelerde dejenerasyonla birlikte somalarında büzülme görülmekteydi (kırmızı ok) (100x büyütme, krezil viole boyama).*



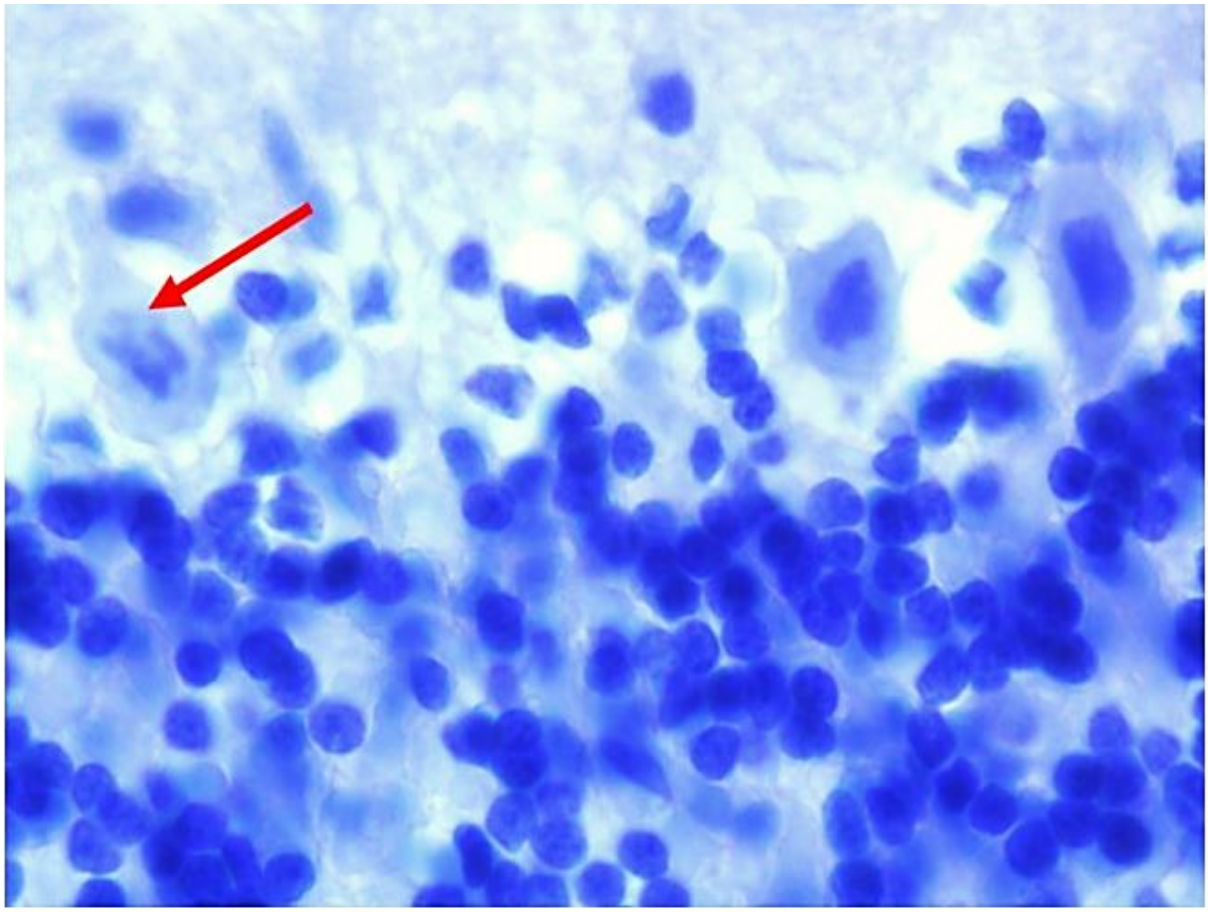
Görsel 4.42. *AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



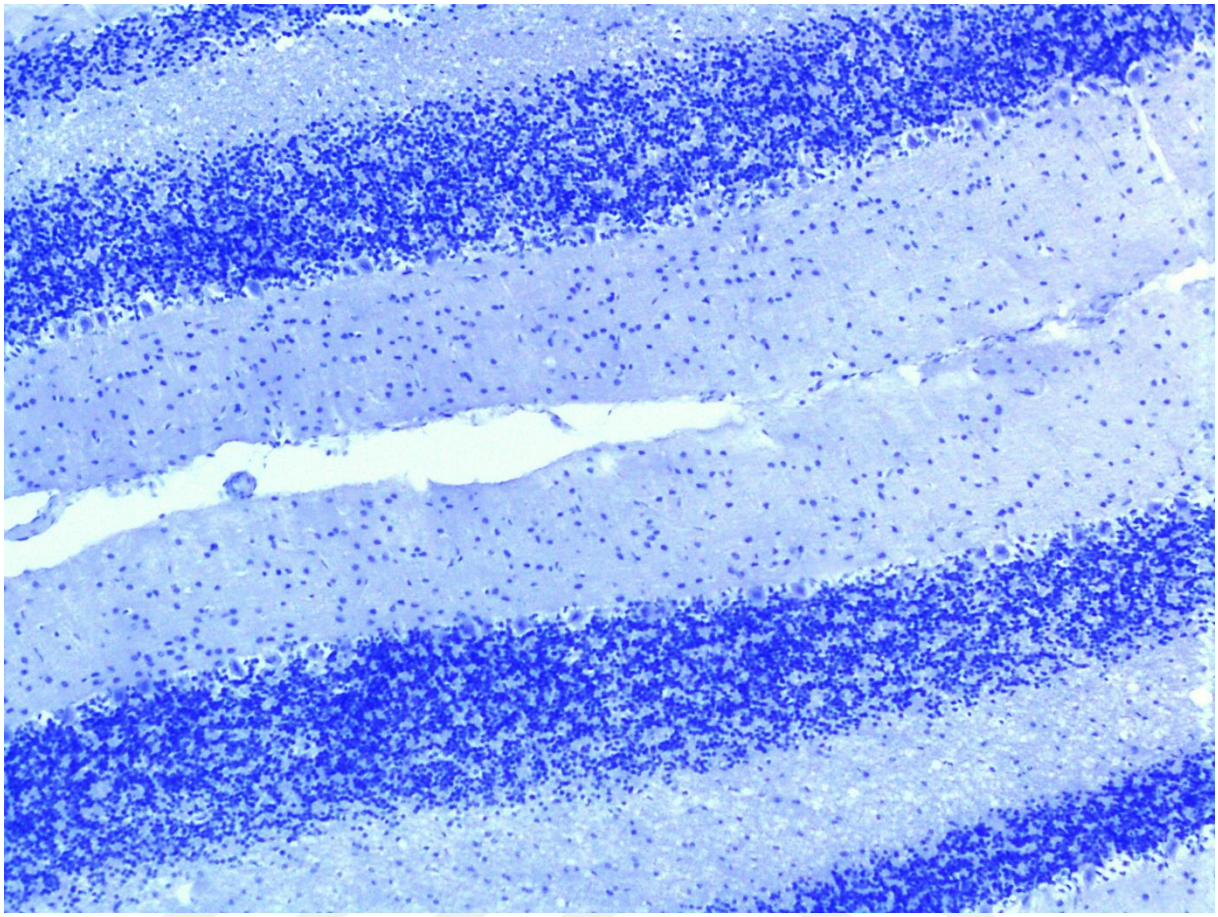
Görsel 4.43. *AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. Purkinje hücrelerinin dizilimi kısmi olarak normale yakın izlenmekte. Ancak yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görülmekte. (20x büyütme, krezil viole boyama).*



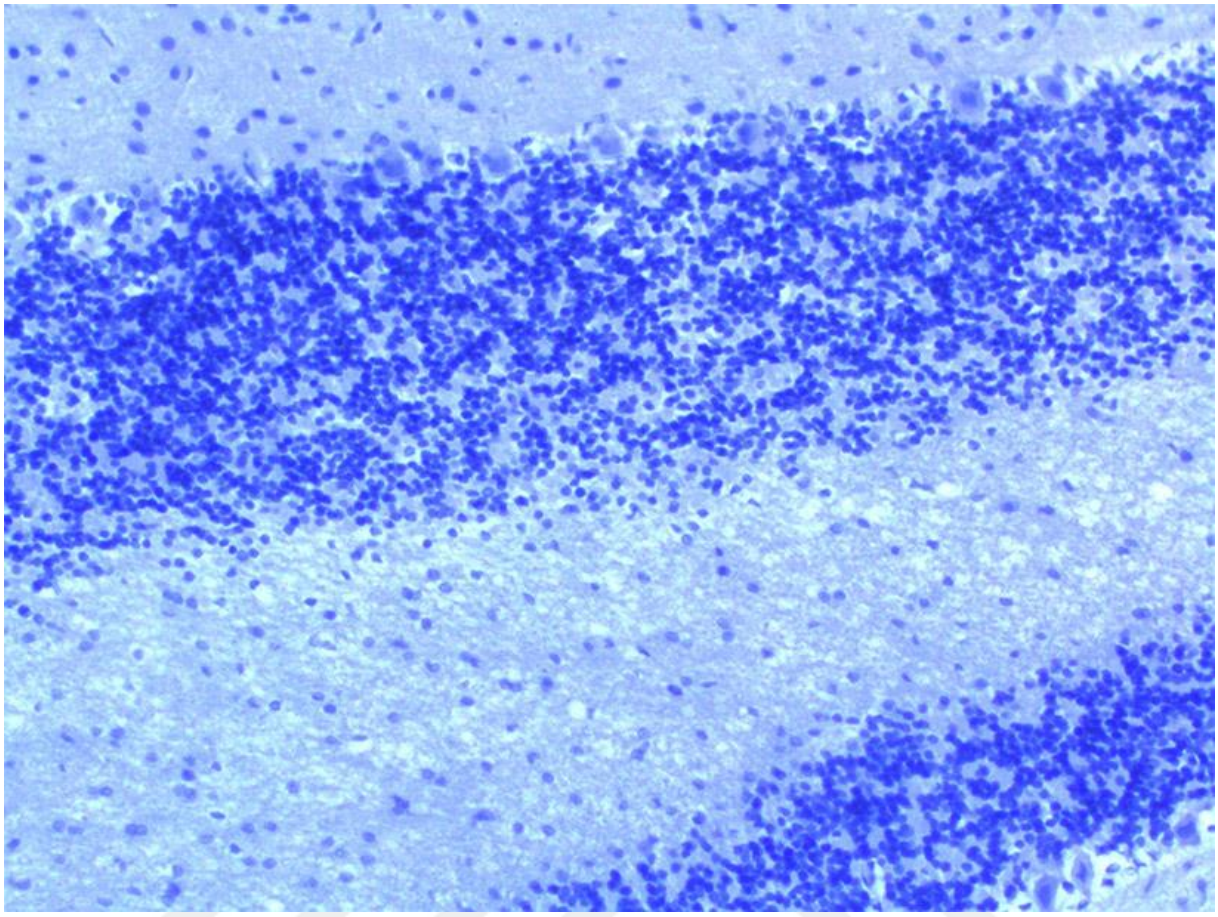
Görsel 4.44. *AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. Purkinje hücrelerinin dizilimi kısmi olarak normale yakın izlenmekte. Ancak yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görülmekte. (40x büyütme, krezil viole boyama).*



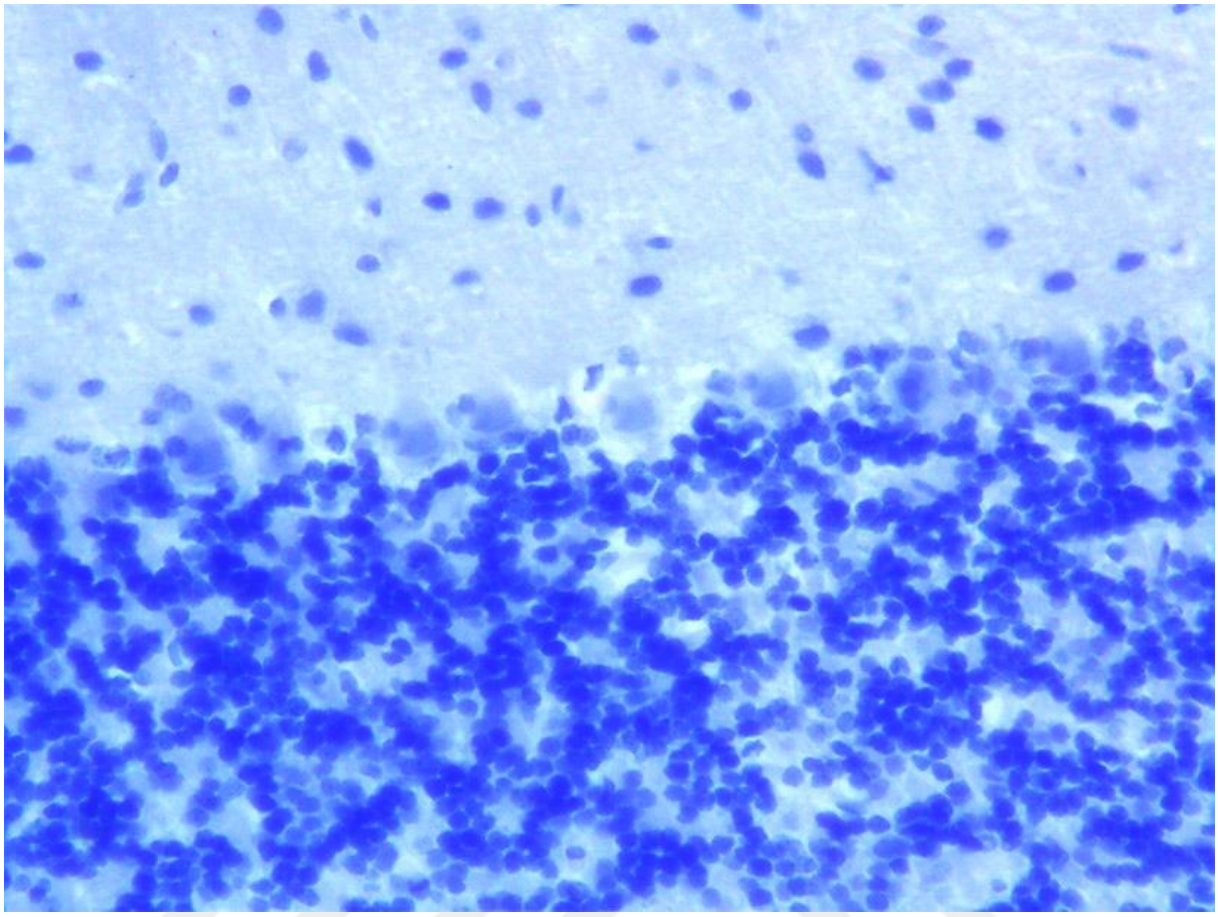
Görsel 4.45. *AH+C grubuna ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) izlenmektedir. Purkinje hücrelerinin dizilimi kısmi olarak normale yakın izlenmekte. Ancak yer yer hücresel dejenerasyon ve hücre gövdelerinde büzülmelerin devam ettiği görülmekte.(kırmızı ok), (100x büyütme, krezil viole boyama).*



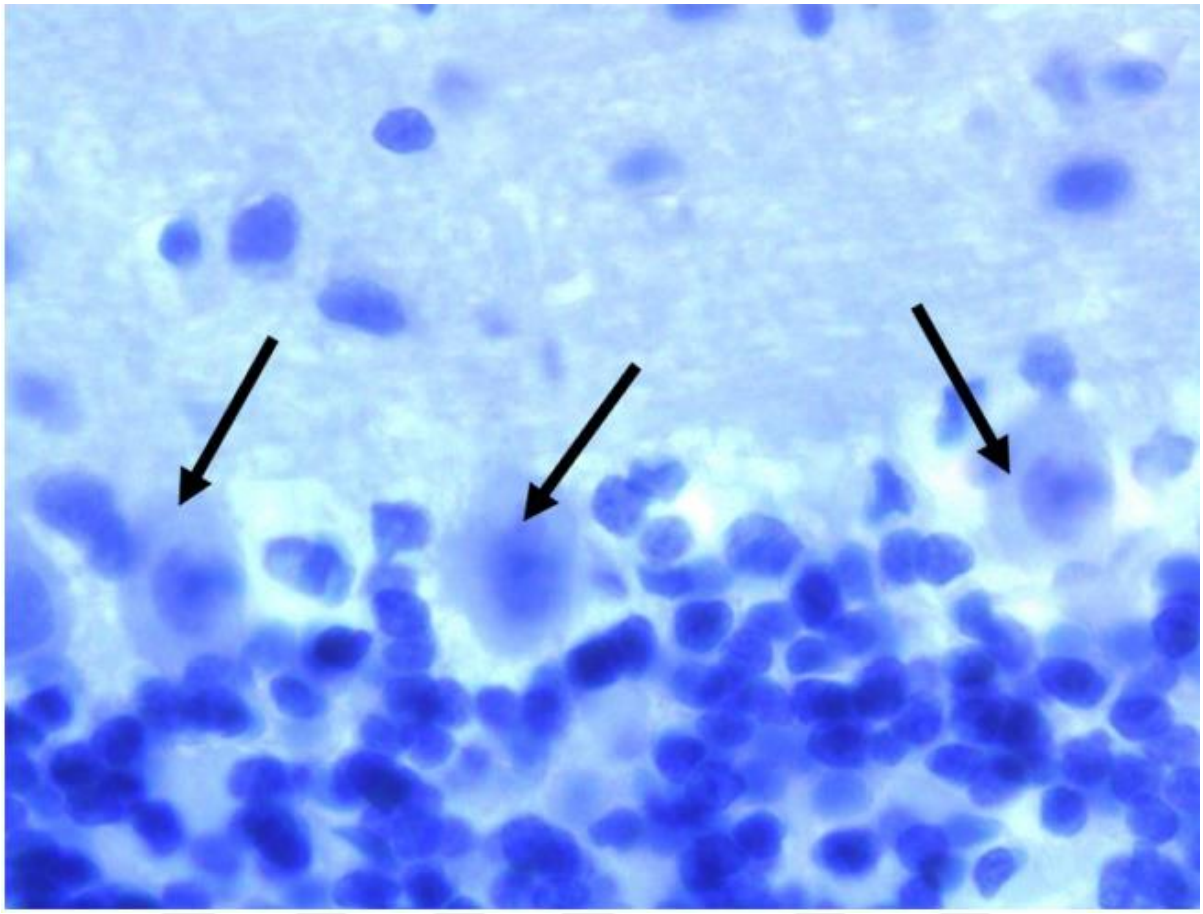
Görsel 4.46. *Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (10x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.47. *Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (20x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.48. *Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (40x büyütme, krezil viole boyama).*



Görsel 4.49. *Cortexin grubu ratlara ait cerebellum (Stratum molekulare, Stratum gangliozum, Stratum granulozum, tabakaları) normal histolojik görünümde izlenmektedir. (Purkinje hücreleri (siyah ok) normal görünümlü olup, granüler ve moleküler tabakalar arasında düzenli sıralanmıştı. (100x büyütme, krezil viole boyama).*

4.3. Davranış Testi Bulguları

4.3.1. Morris su tankı bulguları

Platform varken yapılan beş günlük davranış testi sonuçları istatistiksel olarak Tablo 4.31.'de sunulmuştur. Çalışmamıza alınan üç grupta (Kontrol, AH, AH+C) beşinci gündeki platform bulma süresi, birinci güne göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde azalmıştır ($p<0,05$). Ancak AH grubunda ise anlamlı fark olacak şekilde artmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.31. *Çalışmaya alınan grupların Morris su tankı performansları*

GÜN	Kontrol	AH	AH+C	CORTEXİN
1.gün	44,87(35,34-48,62)	60,76(48,19-65,10)	52,14(45,43-62,36)[a]	44,89(38,14-48,22)[ab]
2.gün	41,35 (34,13-47,41)	56,28(49,27-66,45)	49,56(42,43-54,10)	42,89(33,14-47,22)
3.gün	35,62(29,18-42,45)	61,25(54,72-71,27)[a]	48,38(44,13-55,10)	37,38(32,15-41,38)[a]
4.gün	33,42(28,22-42,26)	66,72 (51,27-76,25)	40,56 (36,26-50,10)	32,38 (30,15-39,38)
5.gün	25,42(20,22-36,25)	74,16(65,12-79,27)	41,46(36,10-54,91)	35,62 (29,18-42,45)
P*	0,018	0,016	0,022	0,014

Median (min-max) olarak değerler verilmiştir.
*Birinci gün ile beşinci gün karşılaştırıldığında
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında ($p<0,05$).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında ($p<0,05$).

4.3.2. Probe testi bulguları

Tablo 4.32.'de probe testi sonuçları sunulmuştur. Sıçanların altıncı günde platform olmaksızın harcadığı süreler incelendiğinde**,** Kontrol ve Cortexin grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). AH grubu Kontrolle kıyaslandığında ise sürenin anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p<0,001$). AH grubu ve AH+C gruplarındaki öğrenme süreleri arasında ise anlamlı fark olacak düzeyde bir düşüş tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 4.32. *Probe testine göre ilgili kadranda sıçanın geçirdiği zaman oranı*

	Kontrol	AH	AH+C	CORTEXİN	p
Probe testi	18,19 (15,67-25,34)	69,62 (60,43-74,44)[a]	31,35 (28,45-40,69)[b]	17,38 (14,19-28,75)	<0.05

Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında ($p<0,05$).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında ($p<0,05$).

4.4. Biyokimyasal Analiz Bulguları

4.4.1. MDA düzeyleri

MDA düzeyleri spektrofotometrik şekilde ölçüldü (Tablo 4.33.). Kontrol ve Cortexin gruplarının sonuçları arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Kontrol grubu ve AH grubu arasında ise istatistiksel anlamlı artış görüldü (p<0,05). AH grubu ile AH+C incelendiğinde, MDA düzeyi istatistiksel fark olacak şekilde azalmıştı (p<0,05).

Tablo 4.33. *MDA analizi sonuçları*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**12,3500 (10,49- 13,83)**	
AH	**22,8700 (18,95- 25,84)[a]**	
AH+C	**12,4900 (11,20- 13,53)[b]**	
CORTEXİN	**12,1800 (10,35- 13,18)**	

Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).

4.4.2. Serumda TAS ve TOS düzeyleri

Serbest radikal kaynaklı hasarların belirlenmesinde en sık kullanılan biomarkerlar olan TAS ve TOS seviyeleri ELISA testi kullanılarak ölçüldü. Morfometrik hacim ölçümlerimizde elde ettiğimiz doku hasarının mekanizmasını ortaya koymaya yönelik bakmış olduğumuz bu analiz sonuçları Tablo 4.34. ve Tablo 4.35.'da sunulmuştur.

Tablo 4.34. *Serum TAS analizi sonuçları (Trolox equiv./lt)*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**7,8500 (6,84- 9,58)**	
AH	**2,3700 (1,45- 2,75)[a]**	
AH+C	**7,9700 (6,85- 8,38)[b]**	
CORTEXİN	**7,3500 (1,45- 9,58)**	

Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).

Tablo 4.35. *Serum TOS analizi sonuçları (H_2O_2 equiv./lt)*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**18,1200 (15,12- 19,12)**	
AH	**29,2600 (26,27- 32,68)[a]**	
AH+C	**17,1200 (15,12- 18,12)[b]**	
CORTEXİN	**22,7800 (20,48- 25,67)**	

Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).

4.4.3. Serumda dopamin ve serotonin düzeyleri

AH'nda en sık araştırma konusu olan dopaminerjik sistemin parçası olan dopamin AH grubunda azalış gösterirken Cortexin uygulamasıyla bu azalan dopamin düzeyinin arttığı görüldü (Tablo 4.36.). Benzer şekilde serotonin seviyesi AH grubunda azalırken AH+C grubunda artış göstermekteydi (Tablo 4.37.).

Tablo 4.36. *Serum dopamin düzeyi (ng/ml)*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**5,2300 (3,68- 6,48)**	
AH	**1,3500 (1,03- 2,41)[a]**	
AH+C	**5,1300 (3,93- 6,27)[b]**	
CORTEXİN	**5,3500 (3,14- 6,27)**	

Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).

Tablo 4.37. *Serum serotonin düzeyi (ng/ml)*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**9,1800 (8,18- 10,12)**	
AH	**4,5800 (3,09- 6,13)[a]**	
AH+C	**9,3500 (8,47- 9,78)[b]**	
CORTEXİN	**8,3900 (8,10- 9,11)**	

Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.
[a]Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,
[b]AH grubuna göre karşılaştırıldığında, (p<0,05)

4.5. İmmünohistokimyasal Analiz Bulguları

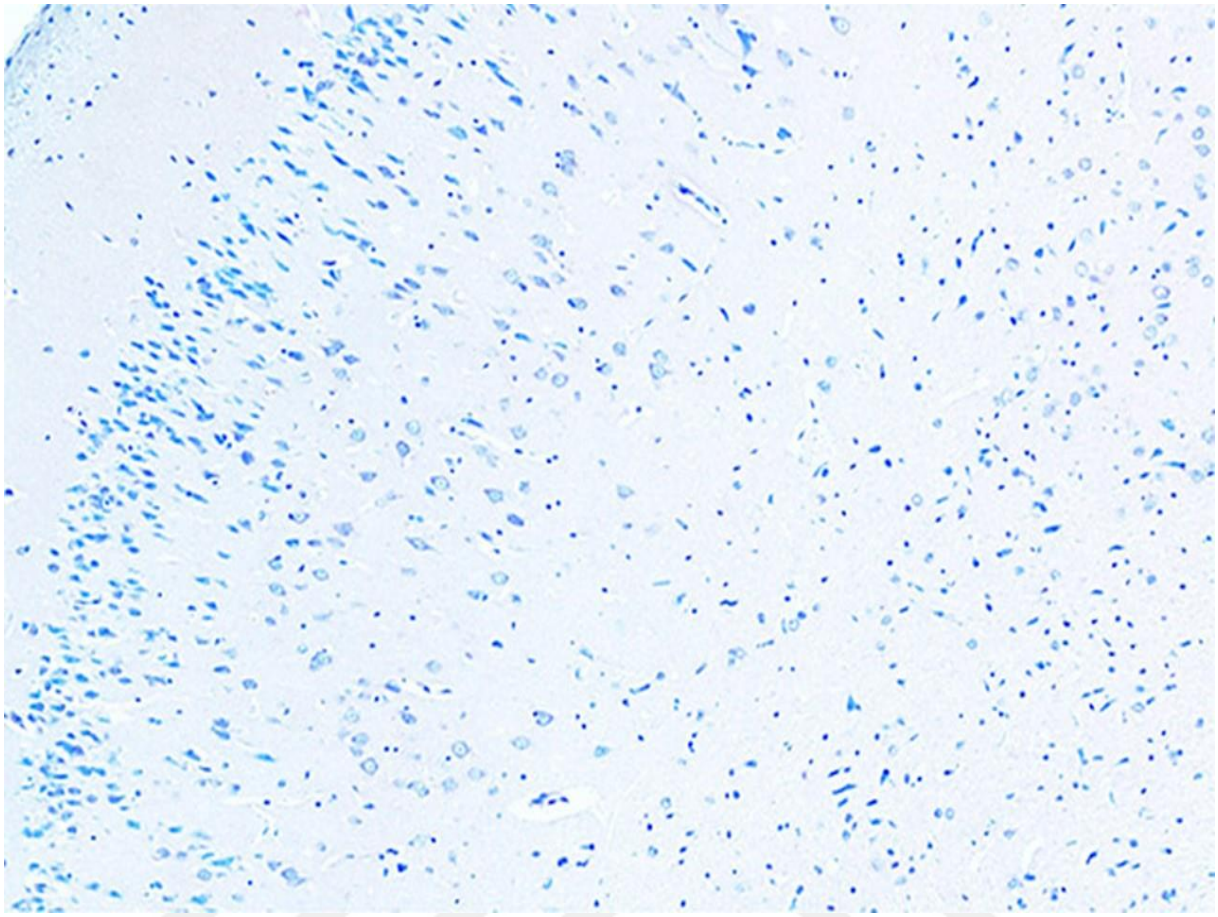
4.5.1. Dopamin analizi bulguları

Tablo 4.38. histoskor sonuçlarını göstermektedir. Işık mikroskobu altında cortex cerebrideki dopamin immünohistokimyasal boyamasının sonucu incelendi. Cortex cerebrideki dopamin immünreaktivitesi Kontrol (Görsel 4.50., Görsel 4.51., Görsel 4.52.) ve Cortexin (Görsel 4.59., Görsel 4.60., Görsel 4.61.) gruplarında benzer izlendi ($p>0,05$). Kontrol grubuna kıyasla AH grubunda (Görsel 4.53., Görsel 4.54, Görsel 4.55.) histoskor anlamlı düzeyde azalırken ($p<0,05$); AH+C grubu AH grubu ile kıyaslandığındaysa (Görsel 4.56., Görsel 4.57., Görsel 4.58.) immünreaktivite histoskoru anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,05$).

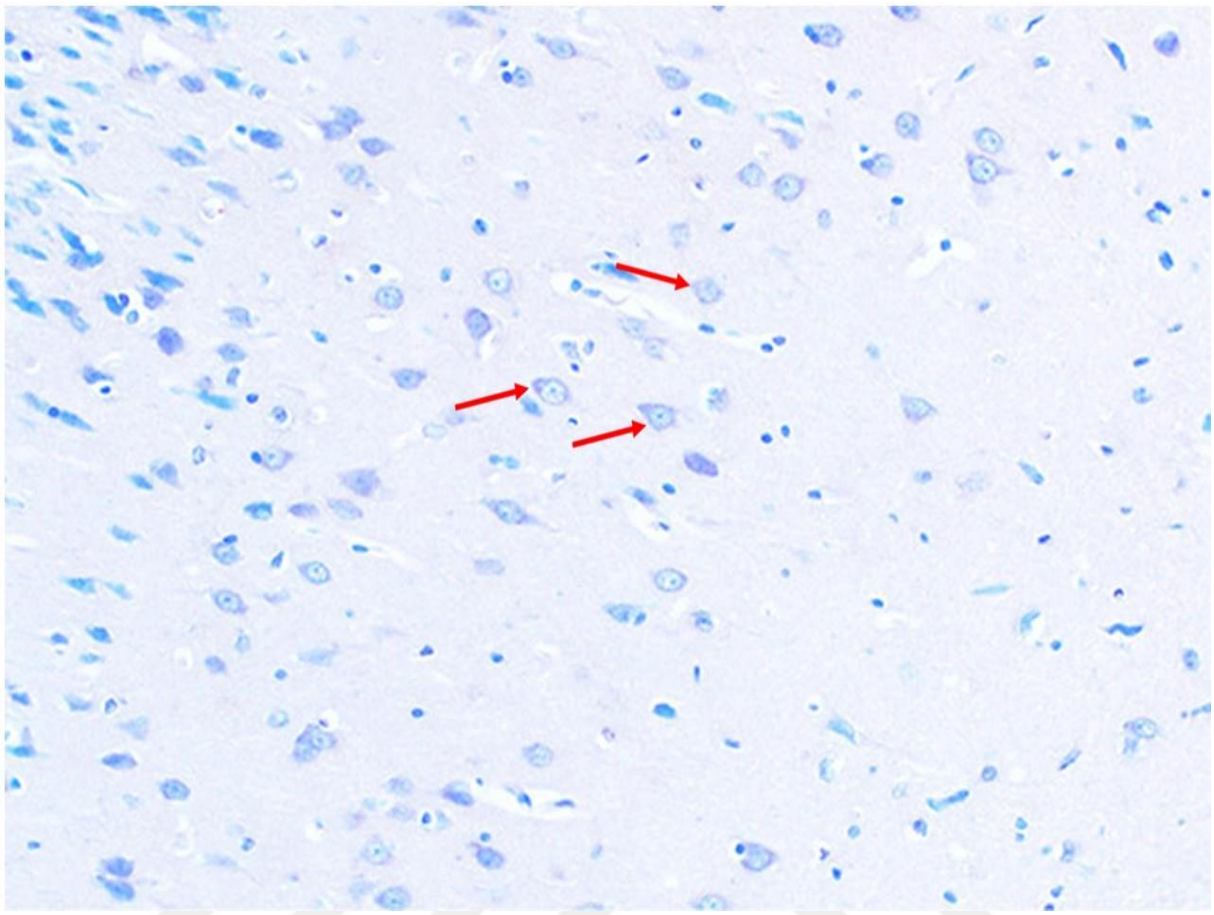
Tablo 4.38. *Cortex cerebrideki Dopamin immünreaktivitesi histoskor dağılımı*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**0,8 (0,40- 0,90)**	
AH	**0,3(0,10- 0,40)[a]**	
AH+C	**0,6 (0,60- 0,90)[b]**	
CORTEXİN	**0,8 (0,30- 0,90)**	

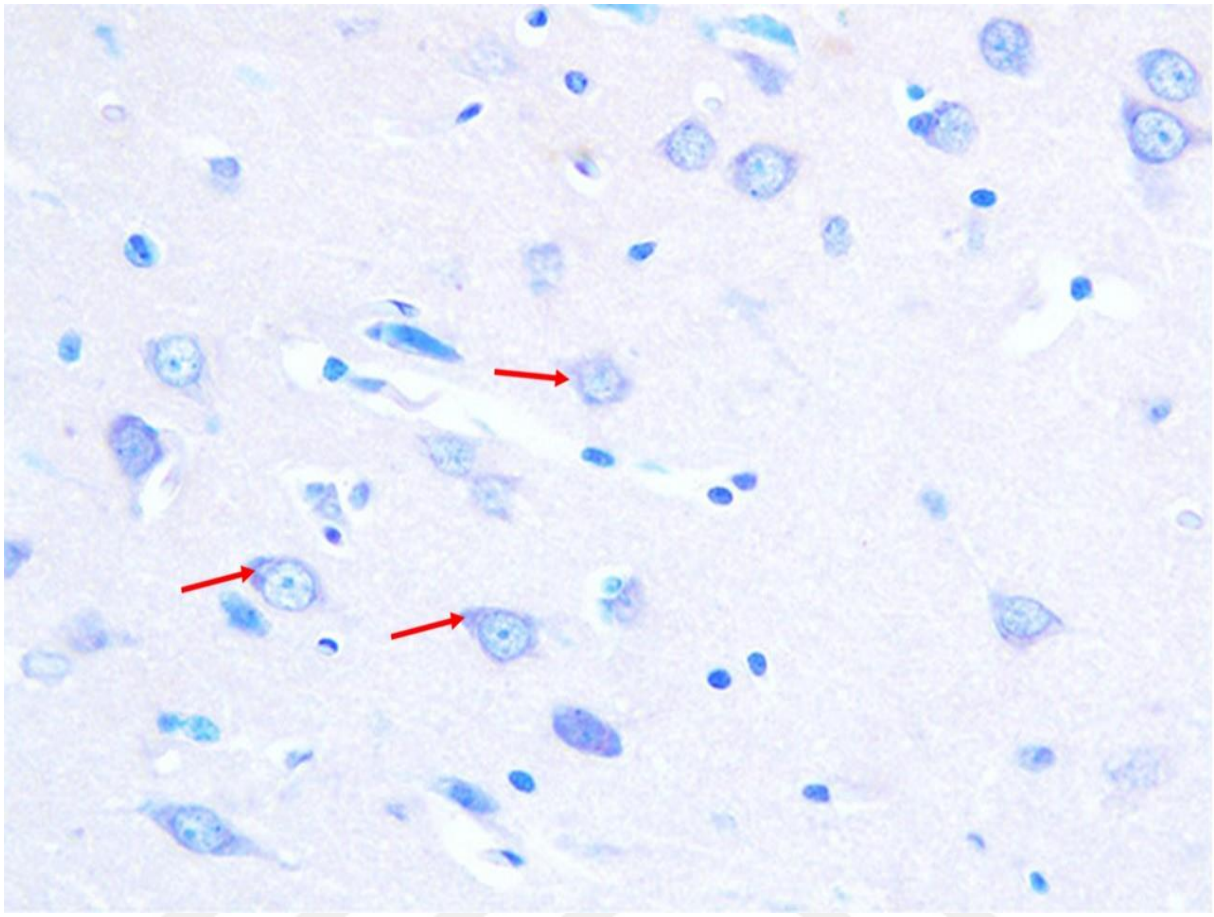
Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında ($p<0,05$).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında ($p<0,05$).



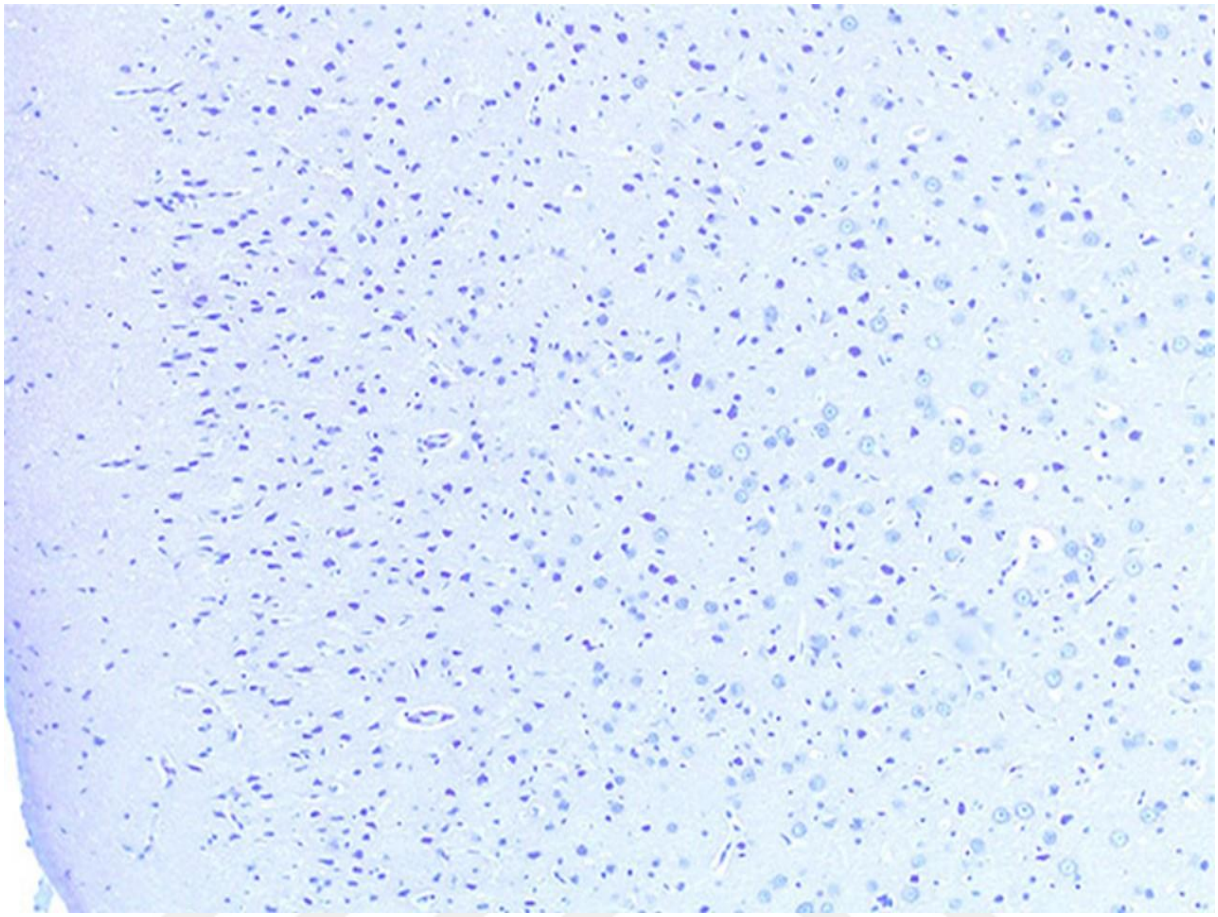
Görsel 4.50. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



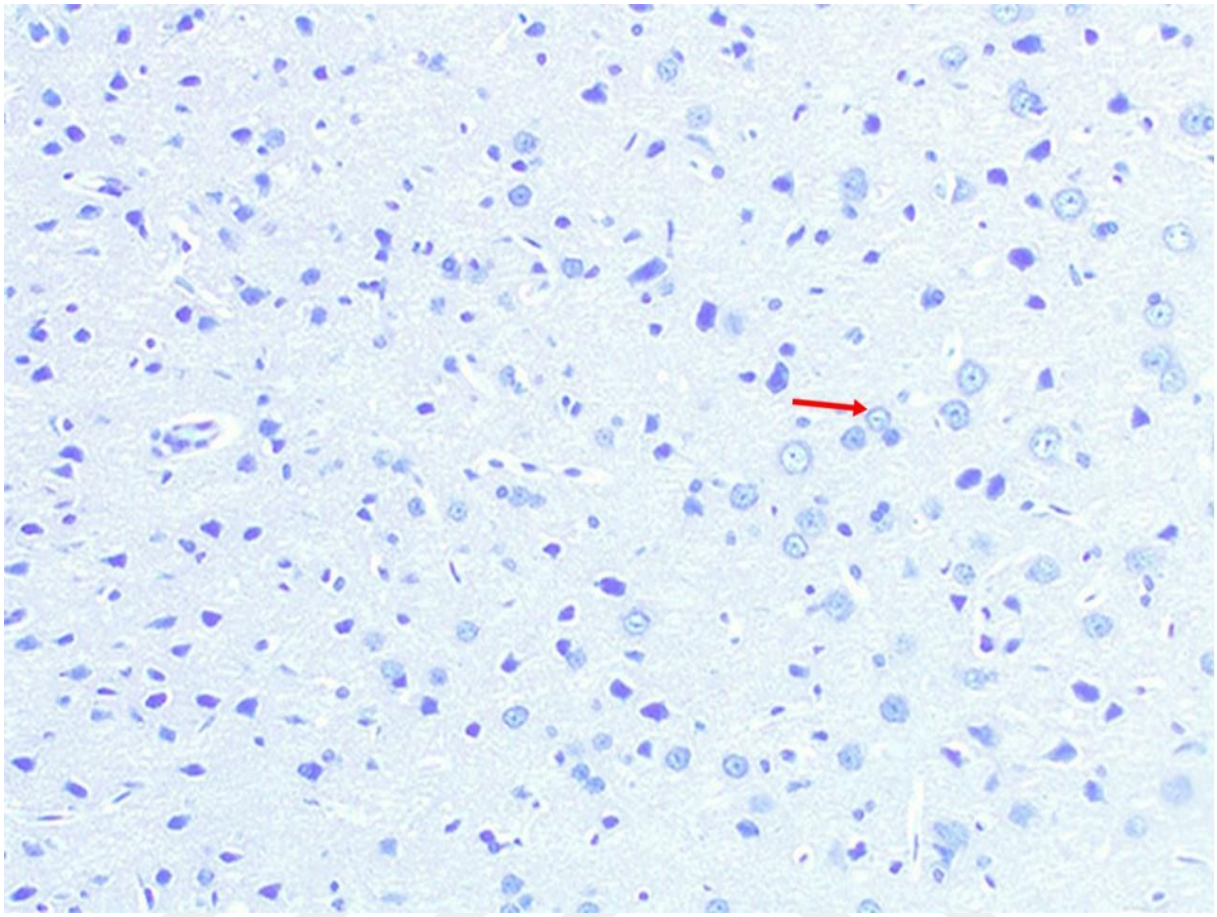
Görsel 4.51. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamine immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



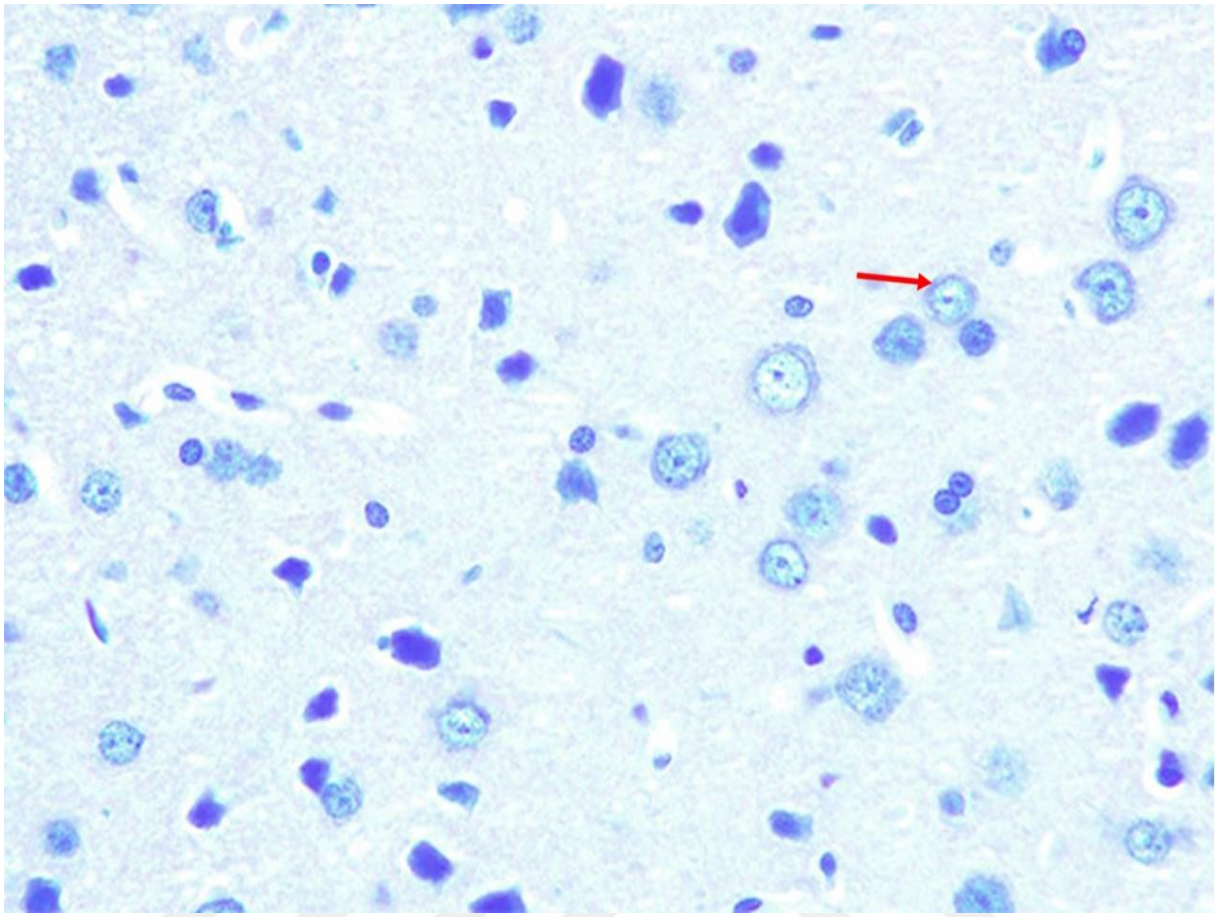
Görsel 4.52. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



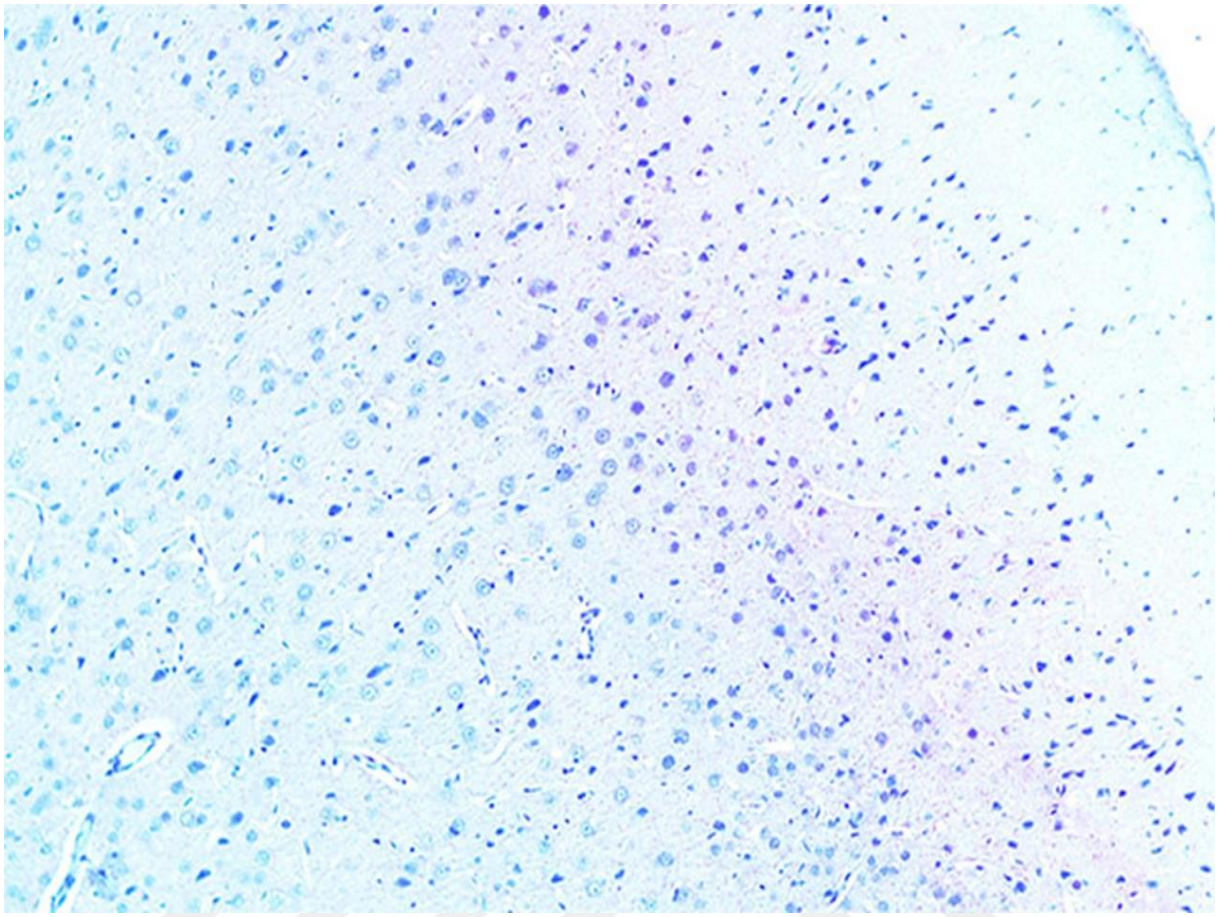
Görsel 4.53. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Dopamin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



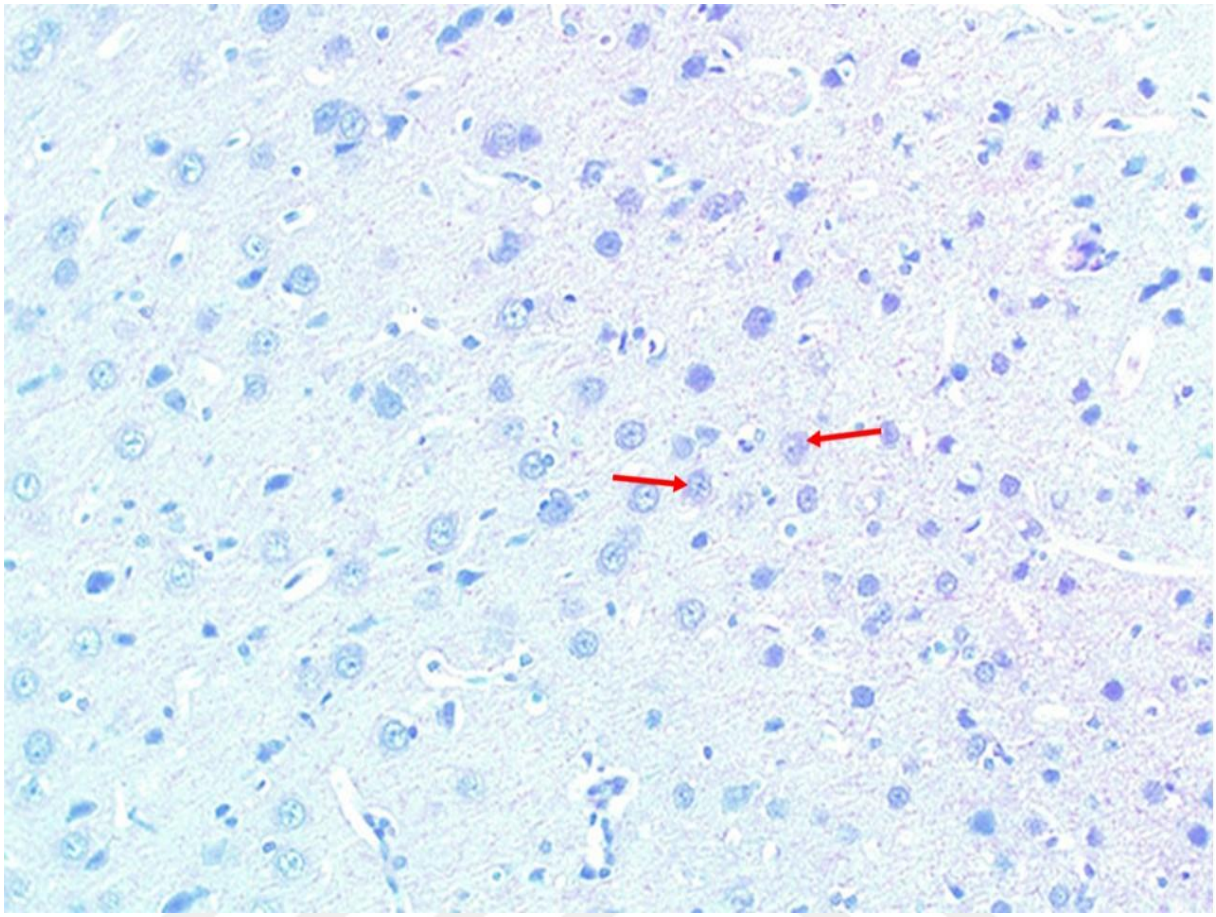
Görsel 4.54. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



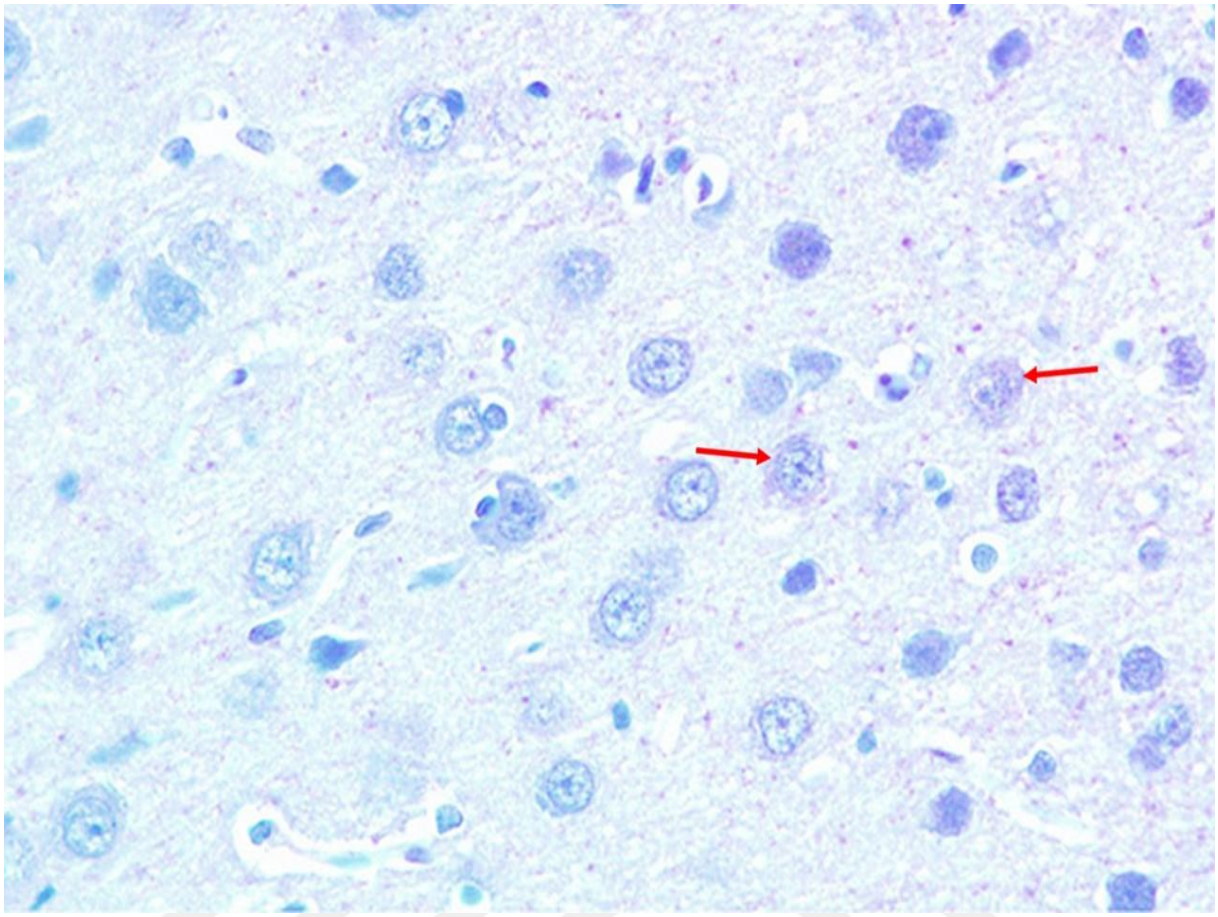
Görsel 4.55. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



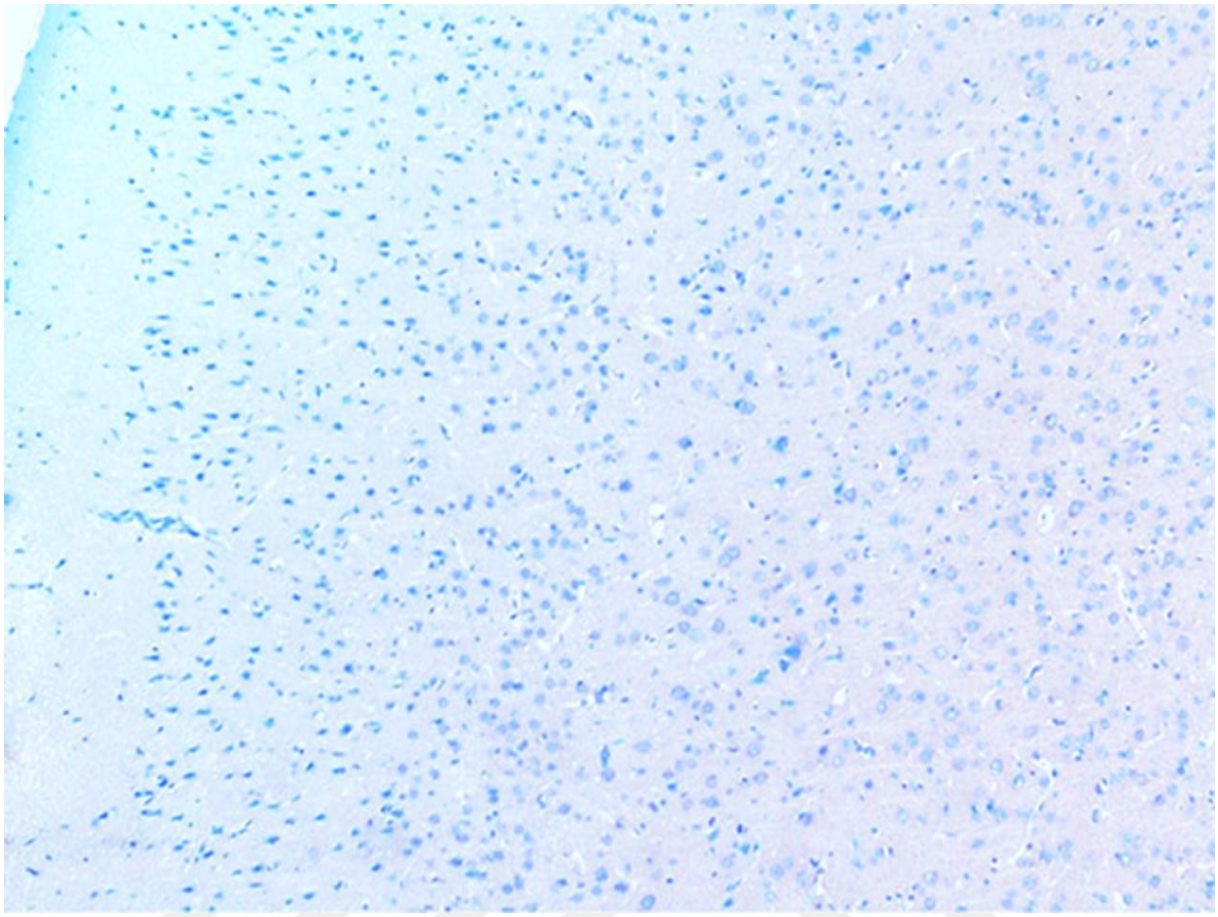
Görsel 4.56. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Dopamin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



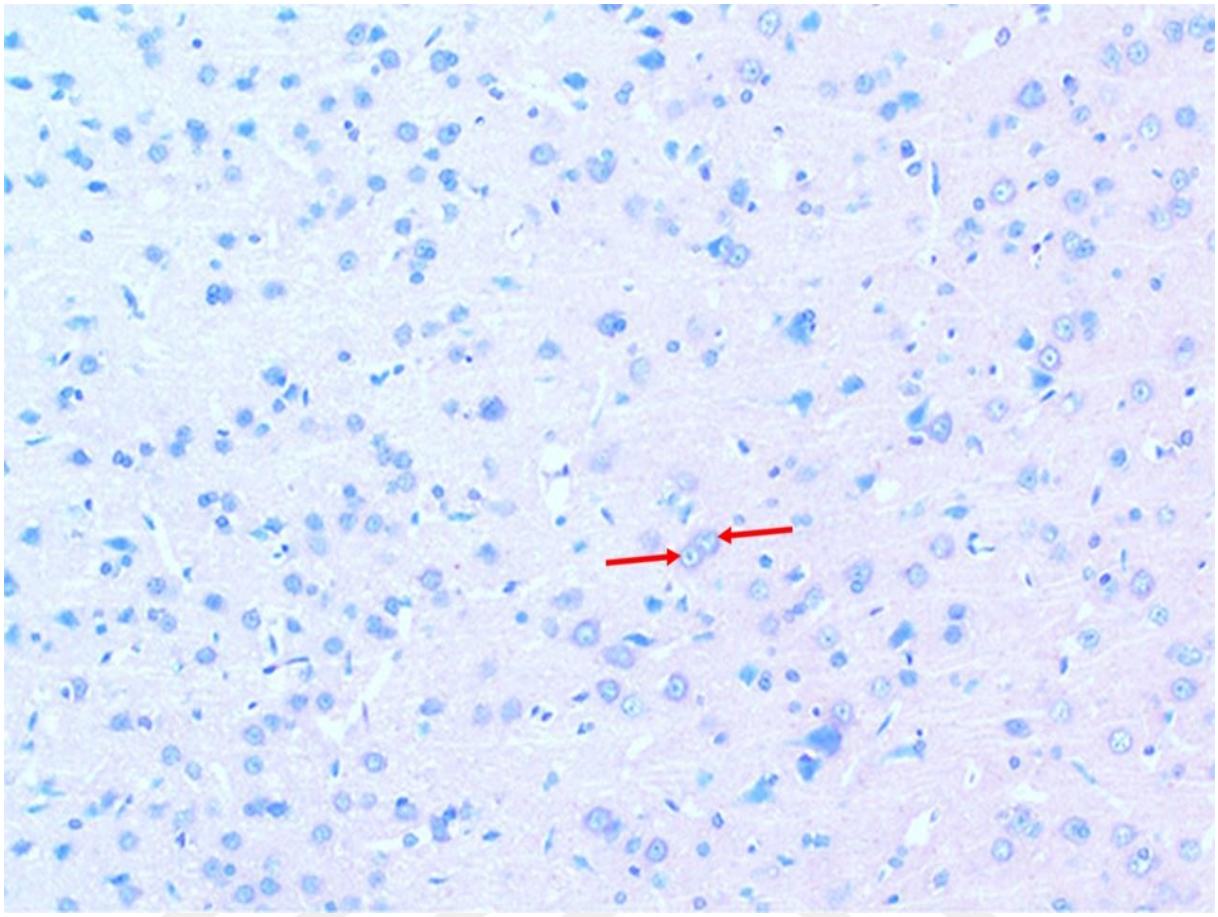
Görsel 4.57. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



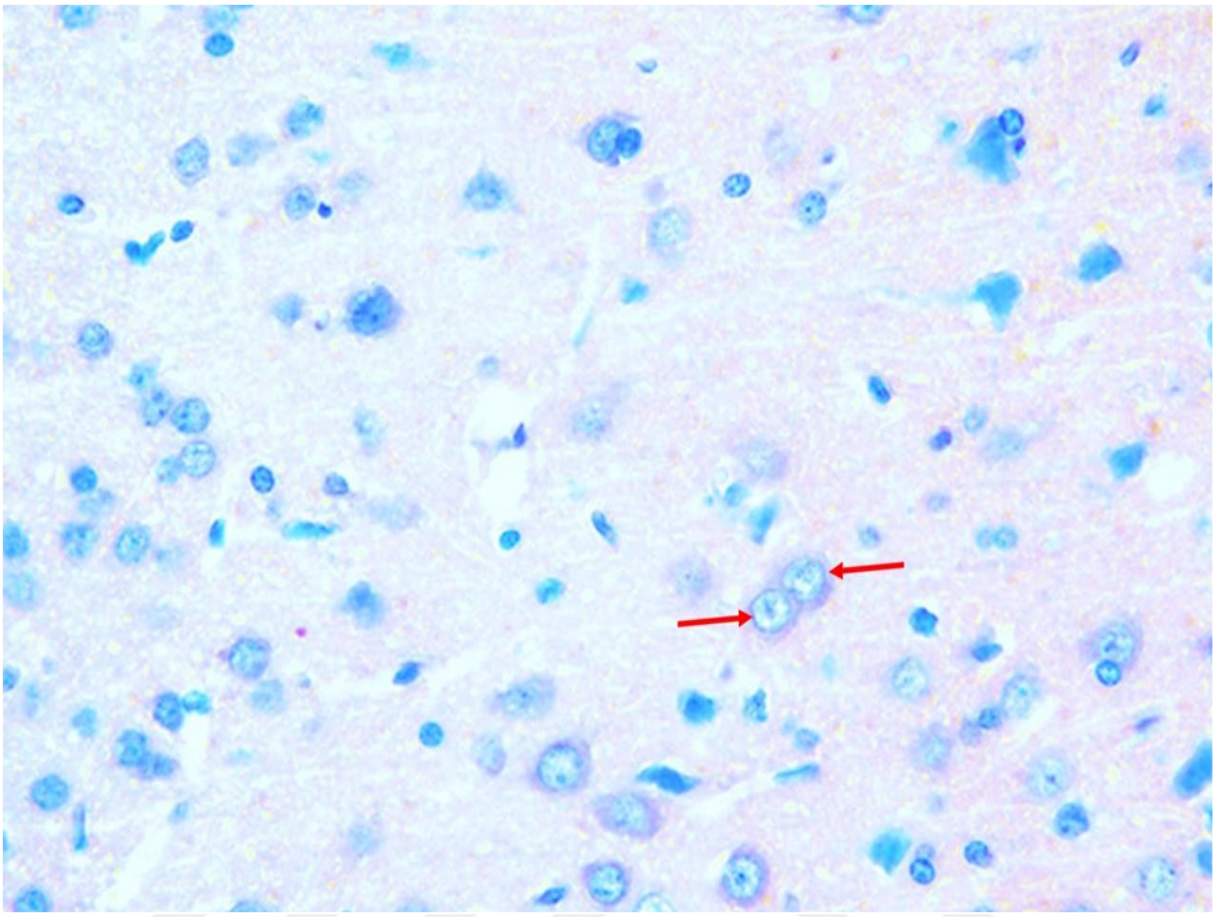
Görsel 4.58. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



Görsel 4.59. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi izlenmektedir. Dopamin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



Görsel 4.60. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



Görsel 4.61. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde dopamin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Dopamin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*

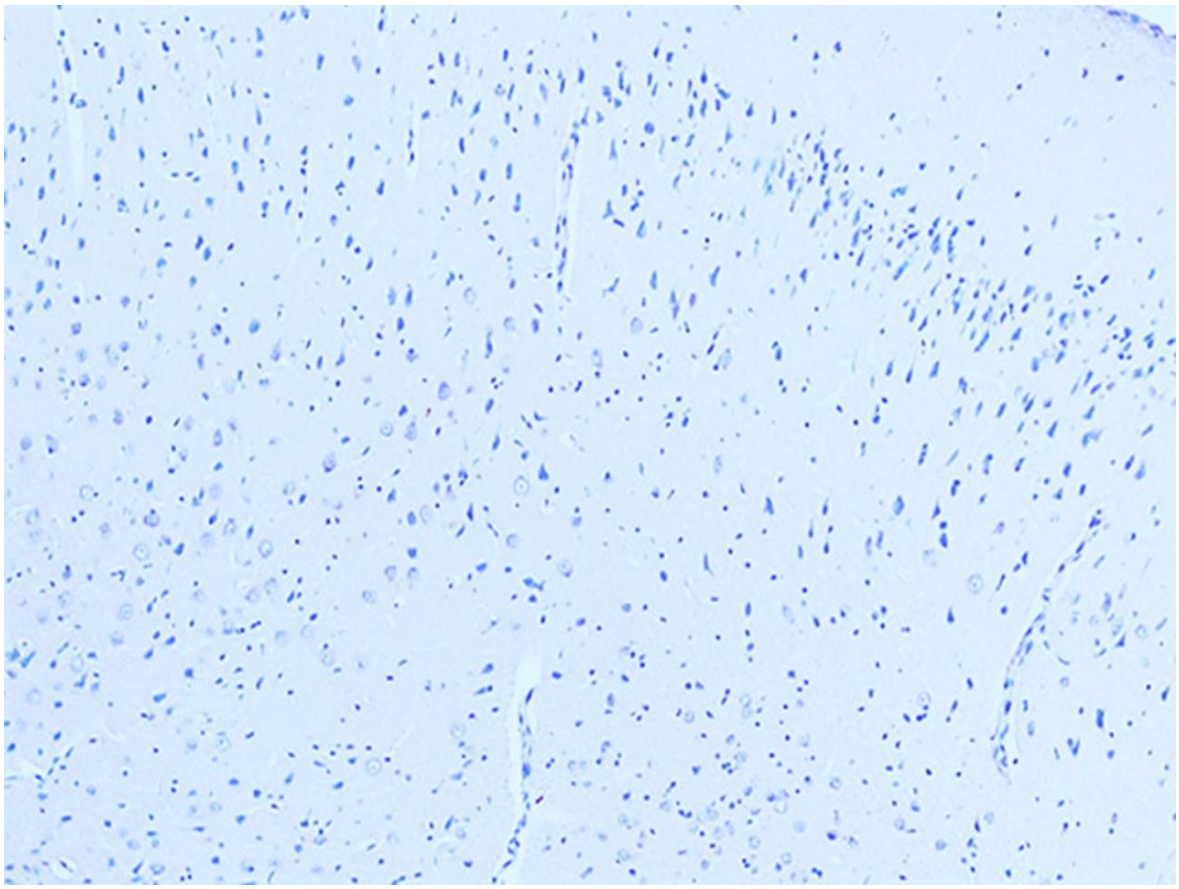
4.5.2. Dokuda kaspaz-3 düzeyleri

Cortex cerebrideki Kaspaz-3 immünreaktivitesinin histoskor değerleri Tablo 4.39.'da verilmiştir. Işık mikroskobu altında Kaspaz-3 immünreaktivitesi incelenmesi sonucu, Kontrol (Görsel 4.62., Görsel 4.63., Görsel 4.64.) ve Cortexin (Görsel 4.71., Görsel 4.72., Görsel 4.73.) gruplarında bulgular benzer bulundu ($p>0,05$). Kontrolle karşılaştırıldığında AH grubunda (Görsel 4.65., Görsel 4.66., Görsel 4.67.) Kaspaz-3 immünreaktivitesi anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,05$). AH+C grubu, AH grubu ile karşılaştırıldığında ise (Görsel 4.68., Görsel 4.69., Görsel 4.70.) Kaspaz-3 immünreaktivitesinin histoskorları anlamlı düzeyde azalmıştı ($p<0,05$).

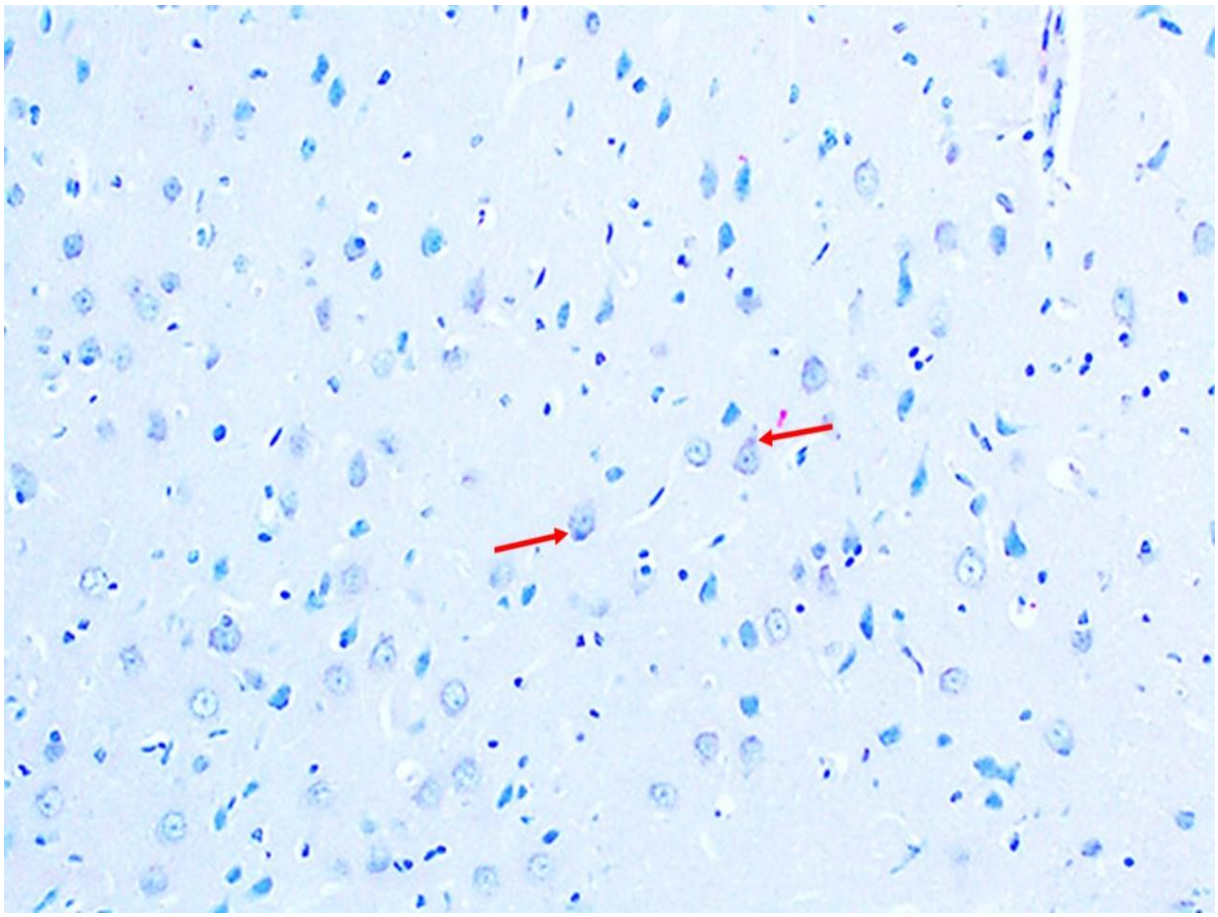
Tablo 4.39. *Cortex cerebrideki Kaspaz-3 immünreaktivitesi histoskor dağılımı*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**0,3(0,10- 0,50)**	
AH	**1,2(0,80- 1,20)[a]**	
AH+C	**0,6(0,40- 0,60)[b]**	
CORTEXİN	**0,3(0,20- 0,40)**	

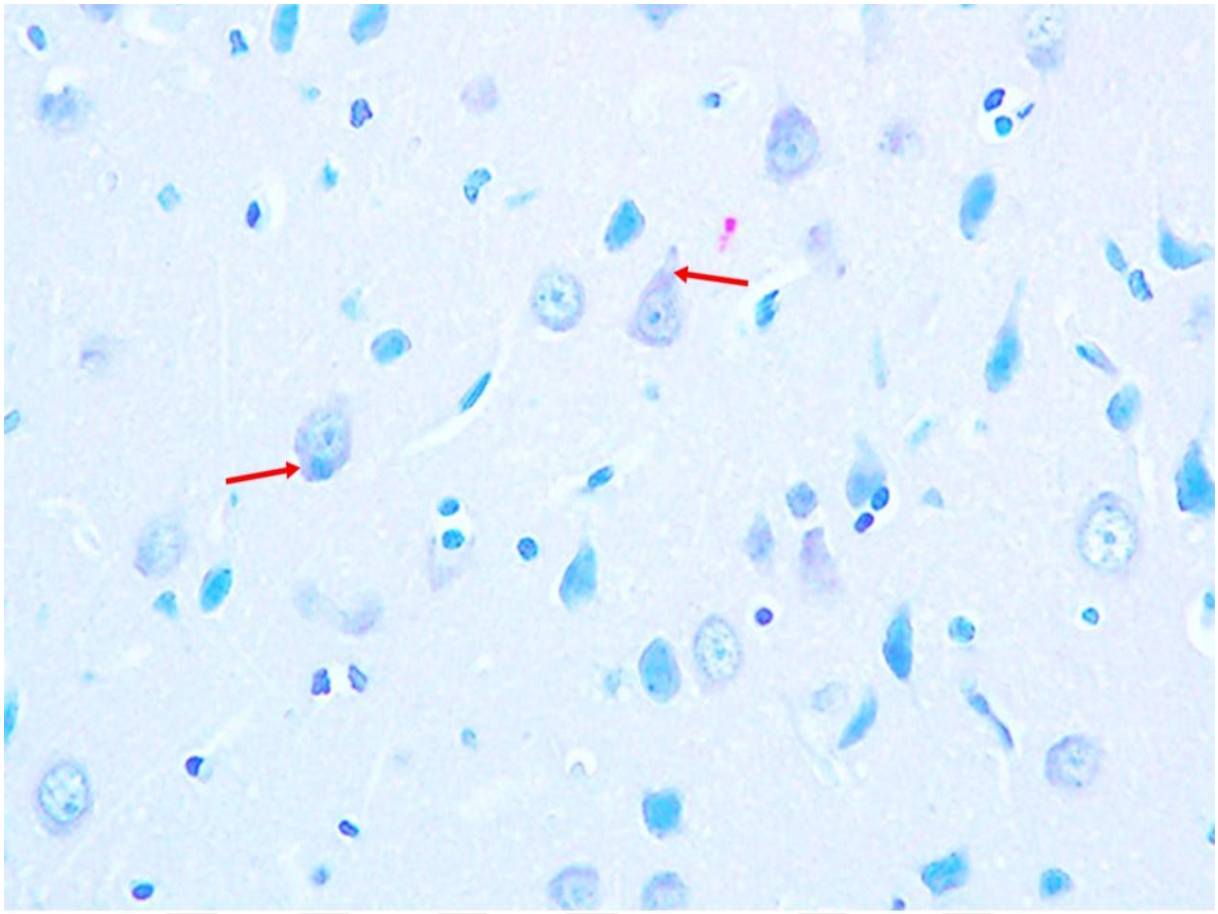
Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).



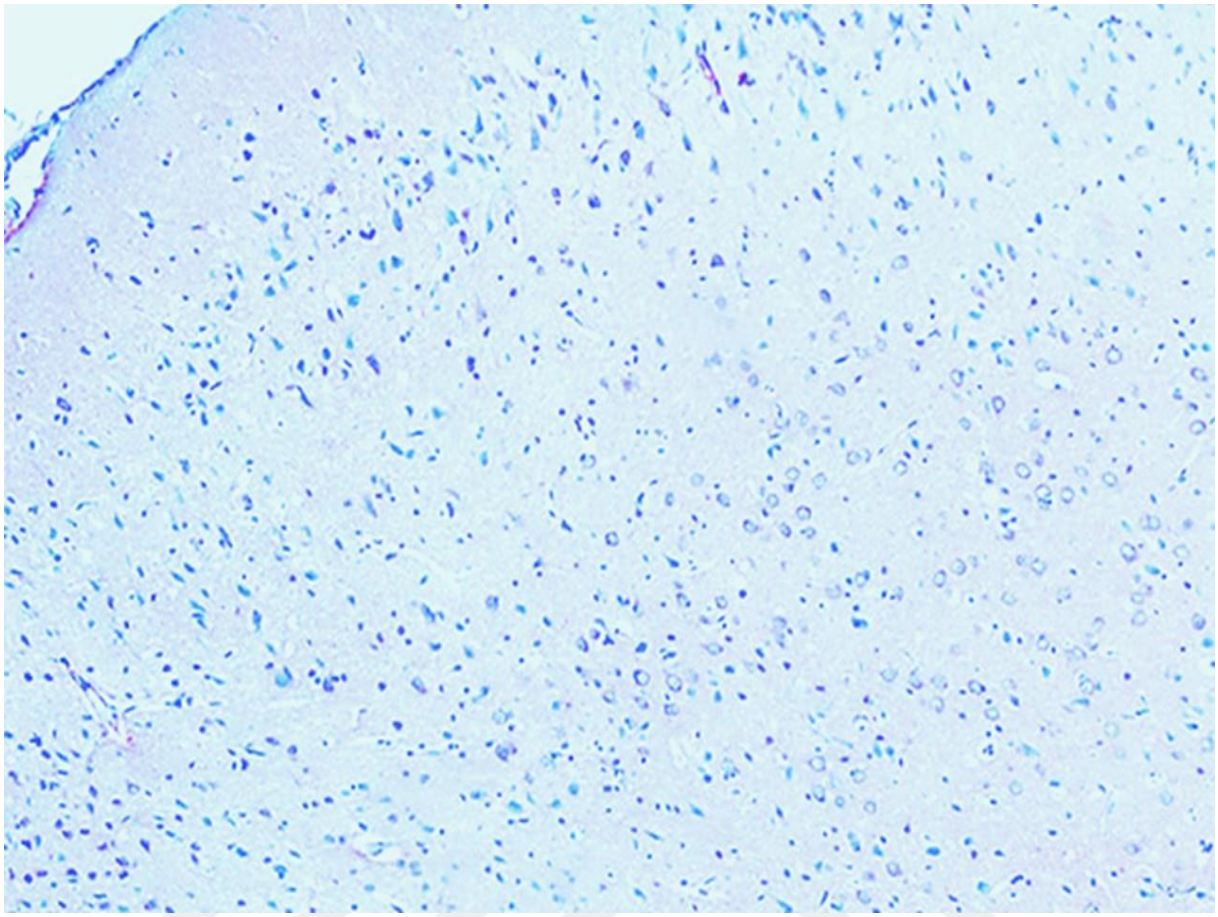
Görsel 4.62. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



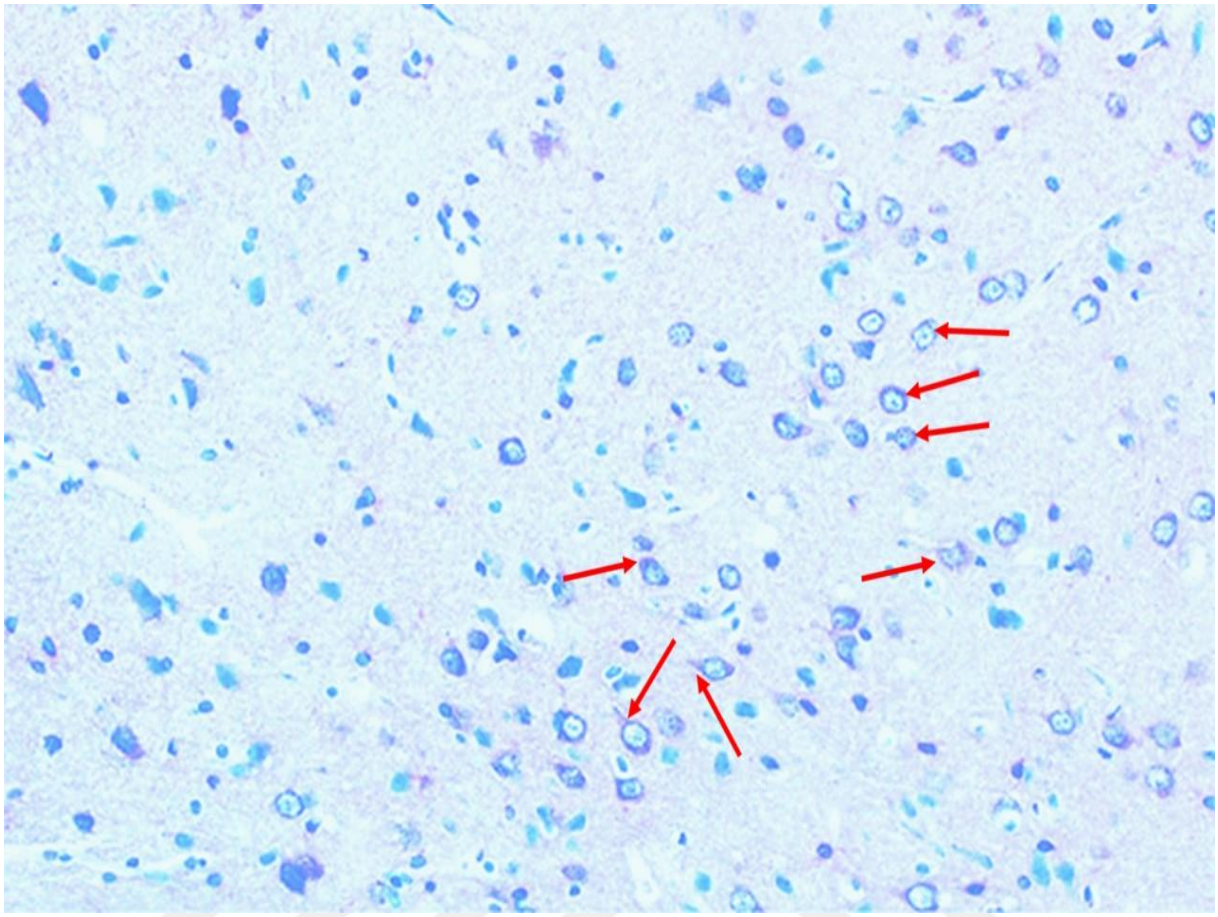
Görsel 4.63. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



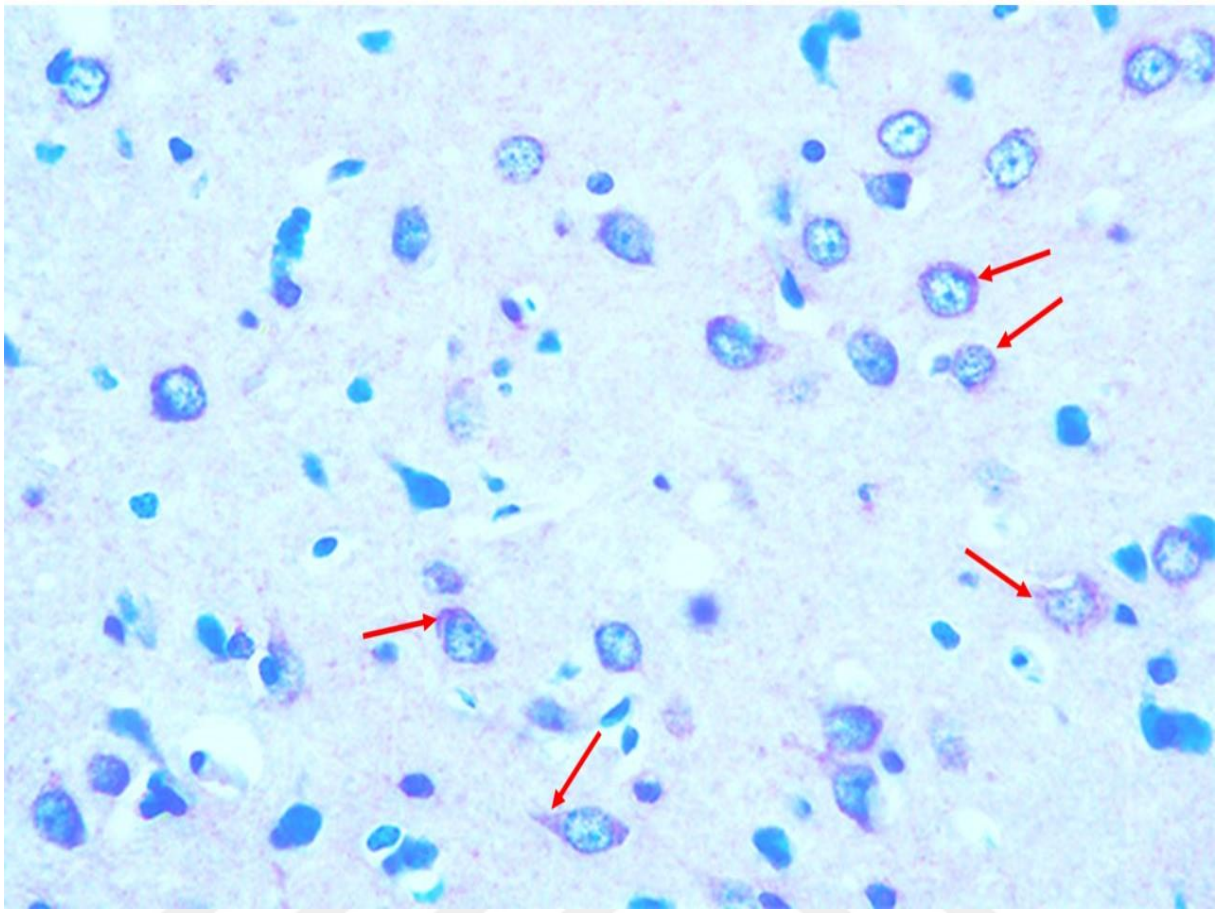
Görsel 4.64. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



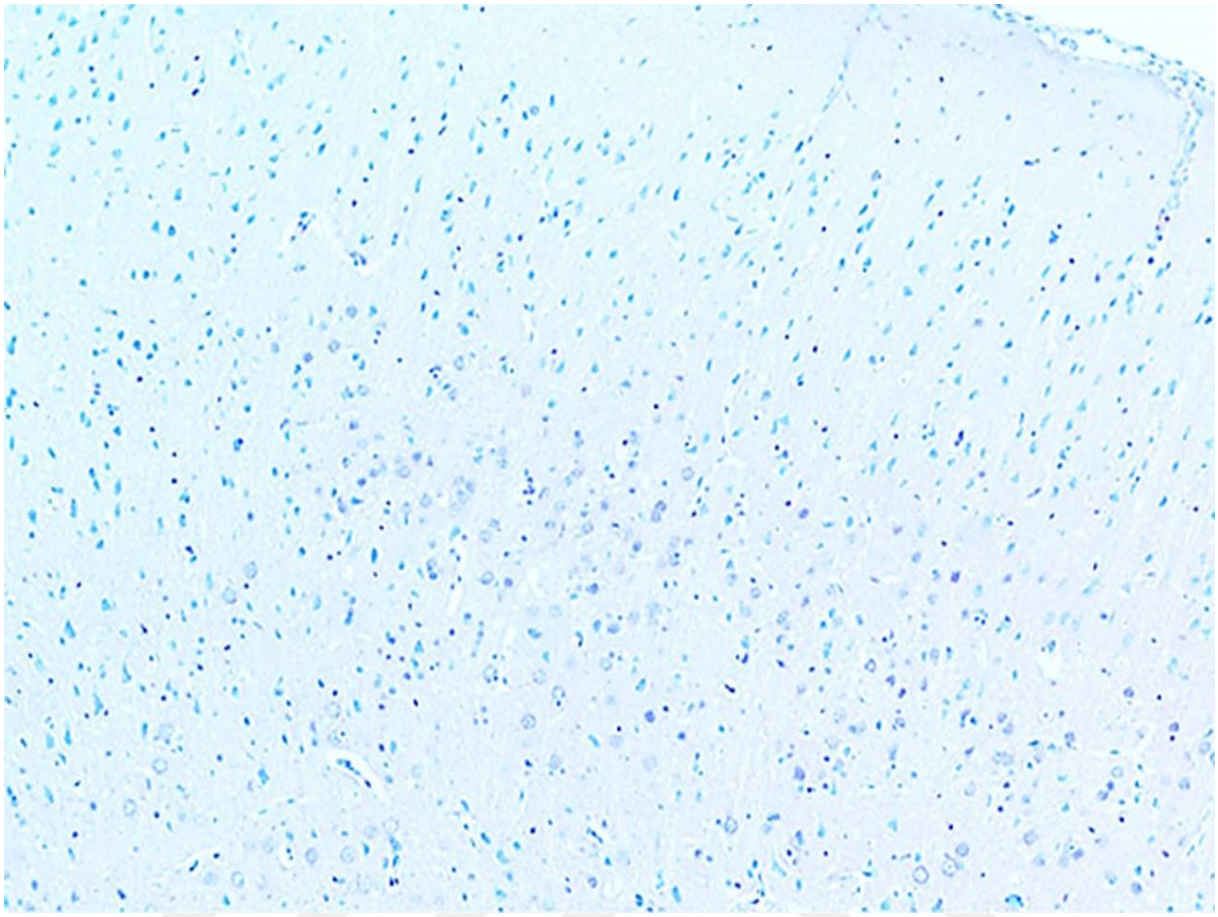
Görsel 4.65. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kaspaz-3 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (10X büyütme).*



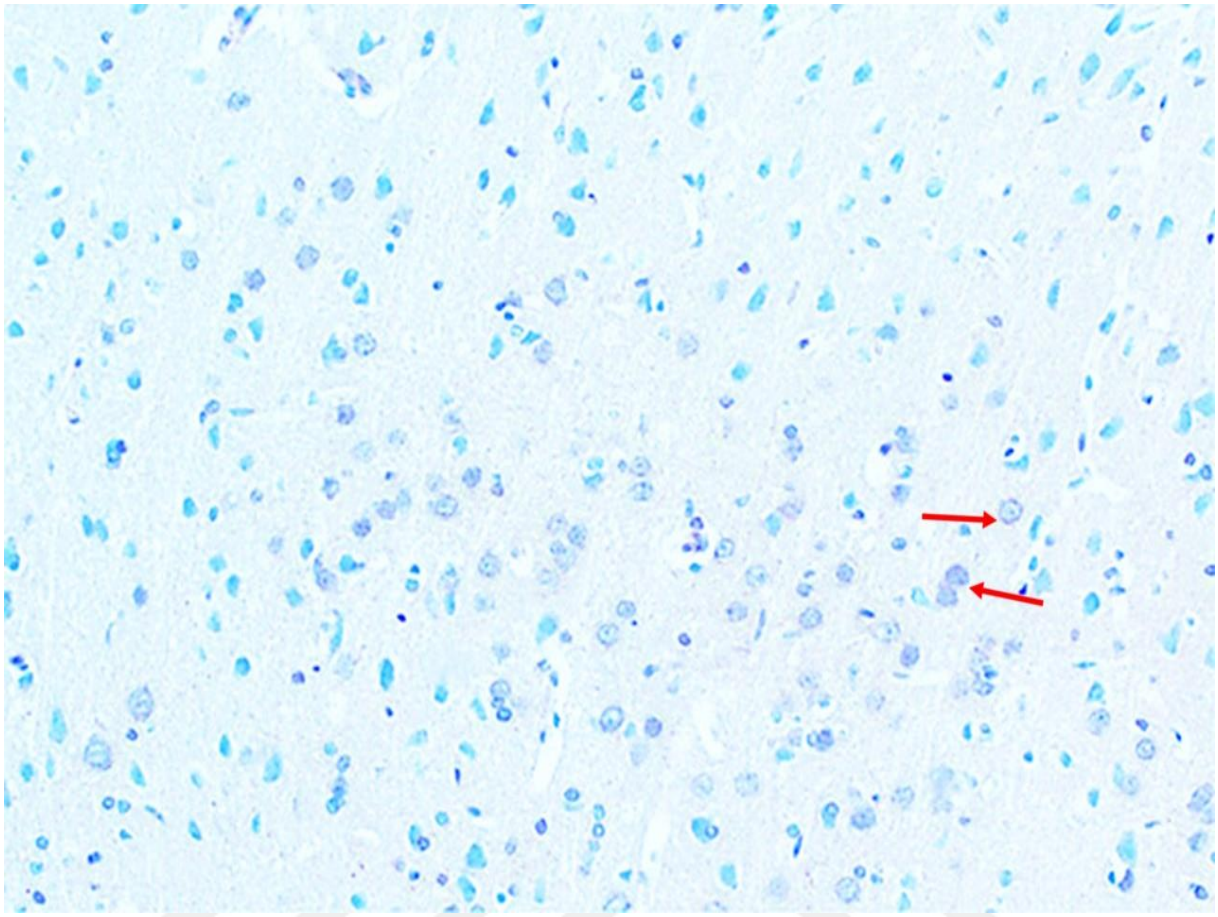
Görsel 4.66. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmzı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



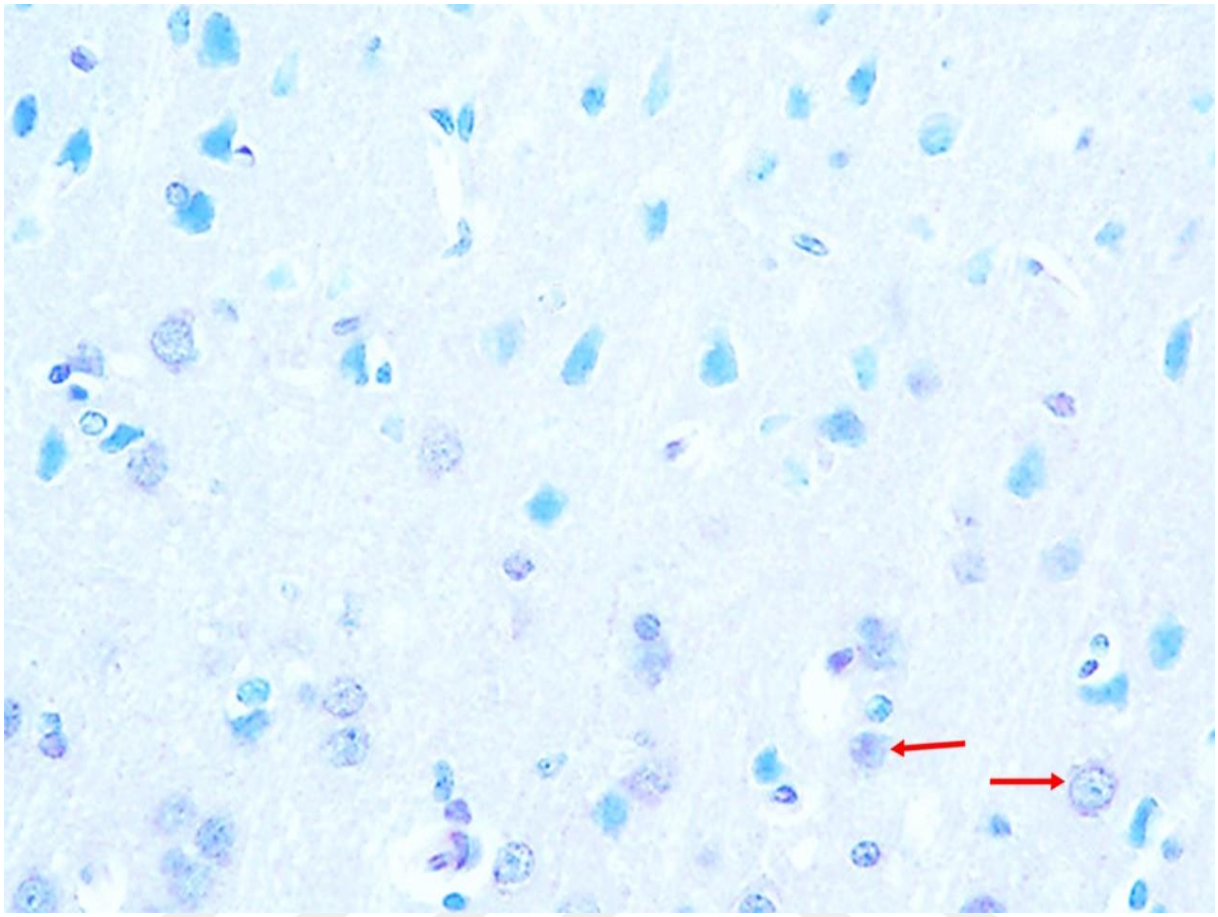
Görsel 4.67. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



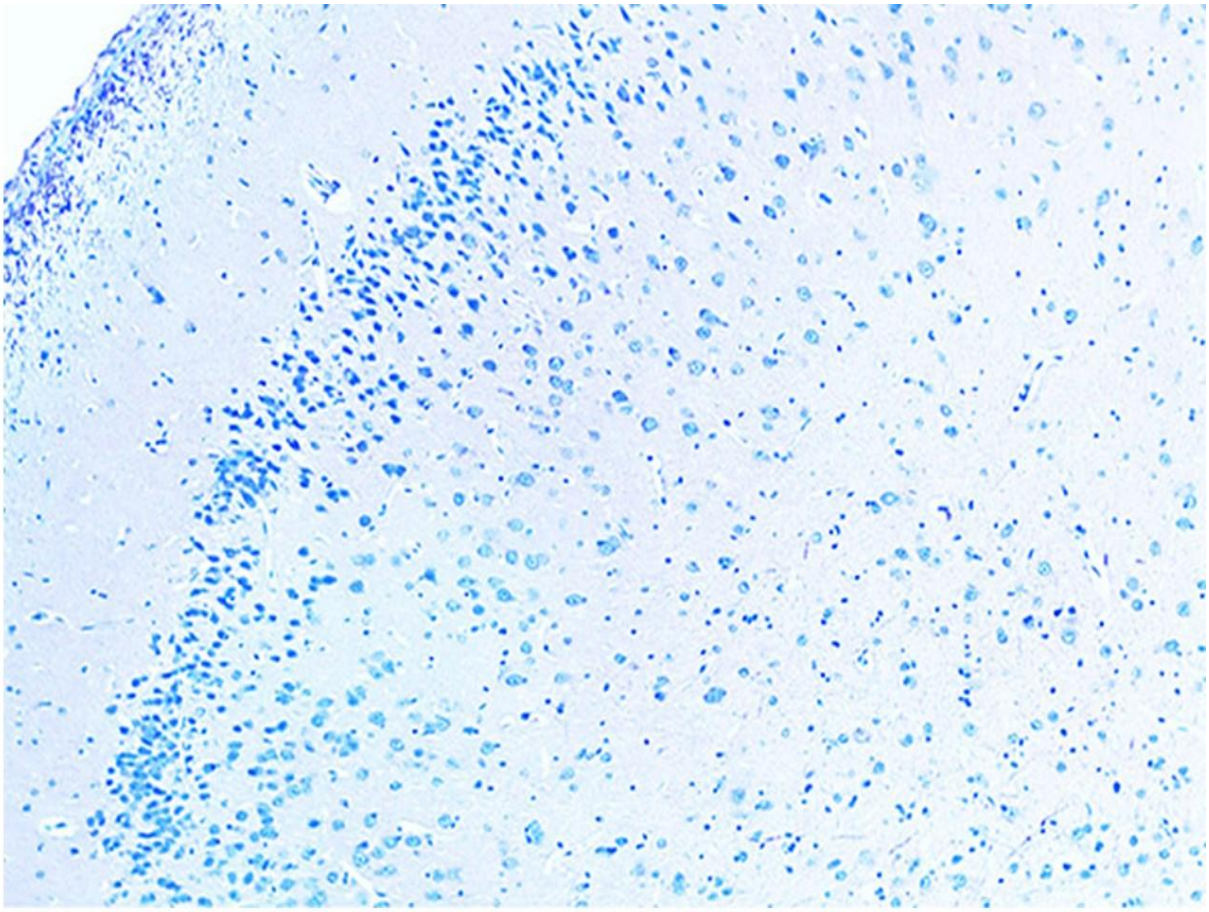
Görsel 4.68. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi. Kaspaz-3 immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



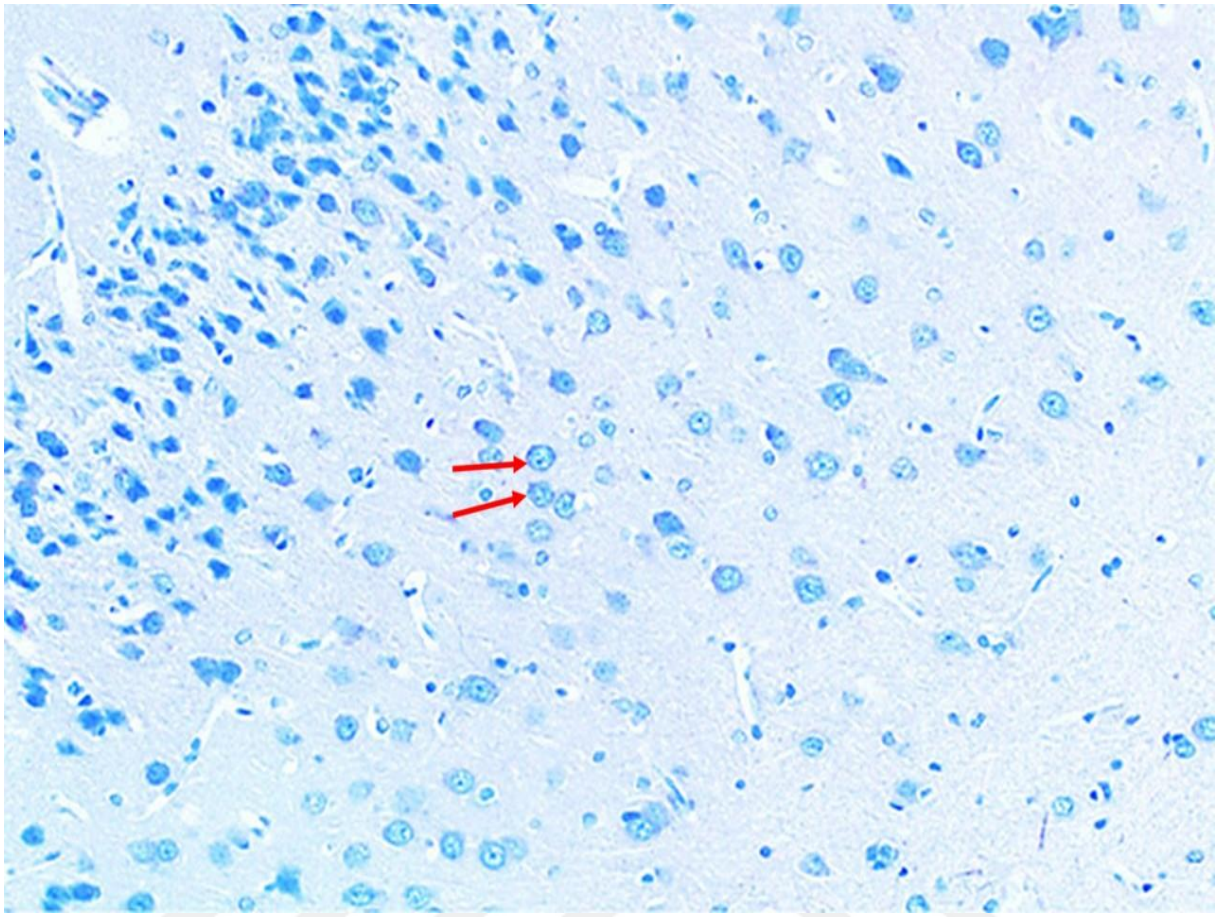
Görsel 4.69. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



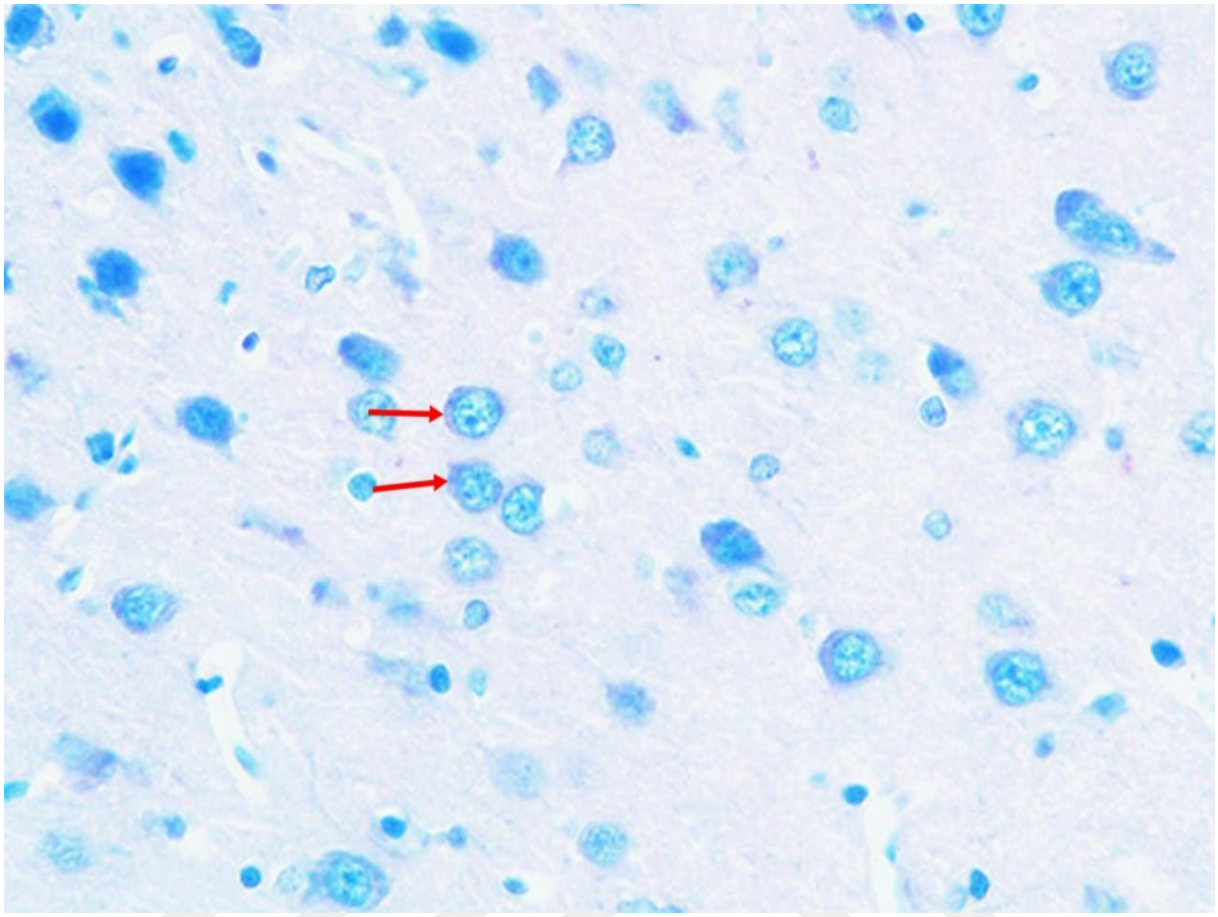
Görsel 4.70. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup(kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



Görsel 4.71. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



Görsel 4.72. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



Görsel 4.73. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde kaspaz-3 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup (kırmızı ok), Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*

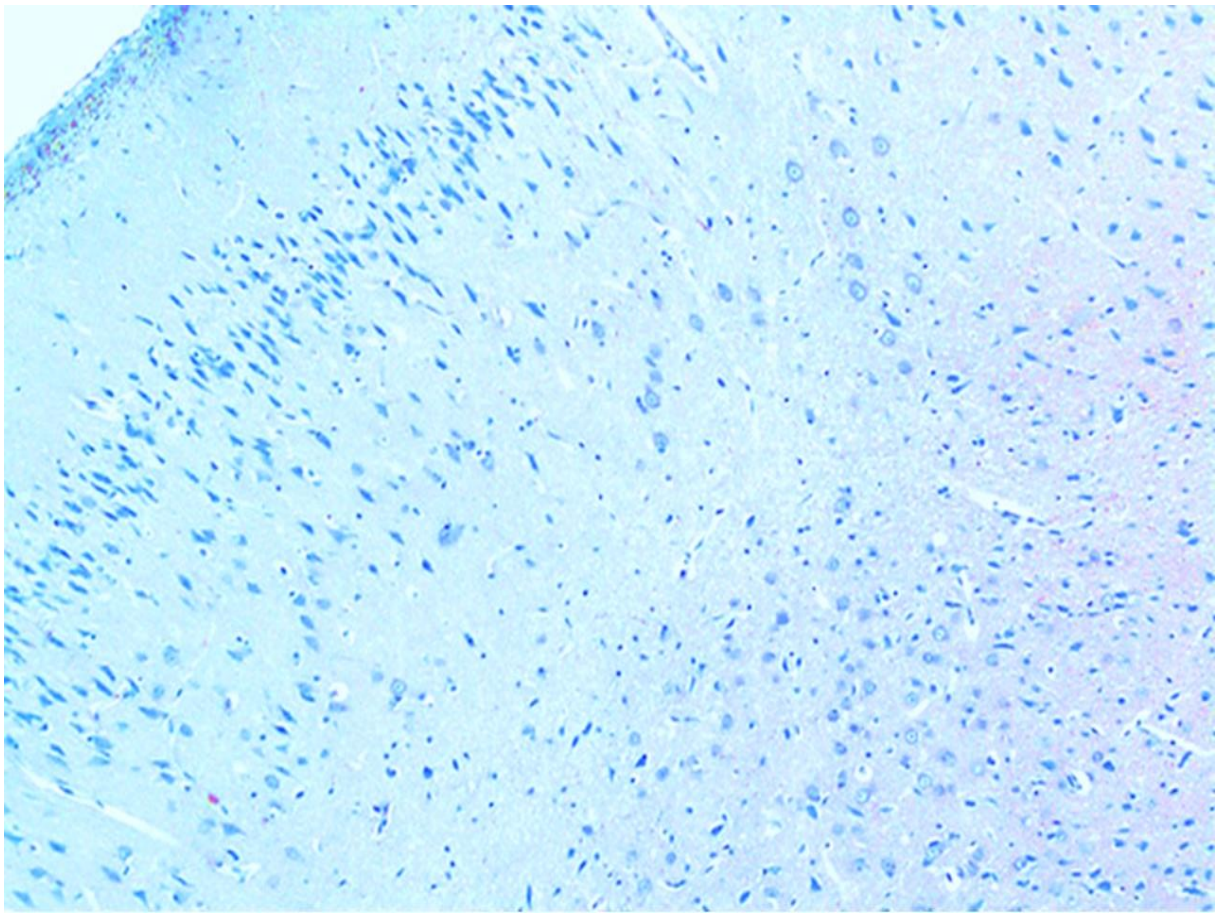
4.5.3. Dokuda serotonin düzeyleri

Işık mikroskobu altında Serotonin immünoreaktivitesinin histoskor değerlendirmesi sonucunda; cortex cerebrideki bulgular Tablo 4.40.'ta gösterilmiştir. Bulgular incelendiğinde, kontrol (Görsel 4.74., Görsel 4.75., Görsel 4.76.) ile Cortexin (Görsel 4.83., Görsel 4.84., Görsel 4.85.) grupları arasında benzerlik izlenirken ($p>0,05$); AH grubunda (Görsel 4.77., Görsel 4.78., Görsel 4.79.) kontrol grubuna kıyasla serotonin immünreaktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p<0,05$). AH+C grubundaki (Görsel 4.80., Görsel 4.81., Görsel 4.82.) bulgular ise, AH grubuyla karşılaştırıldığında bu grupta serotonin immünreaktivitesinin yükseldiğini göstermekteydi ($p<0,05$).

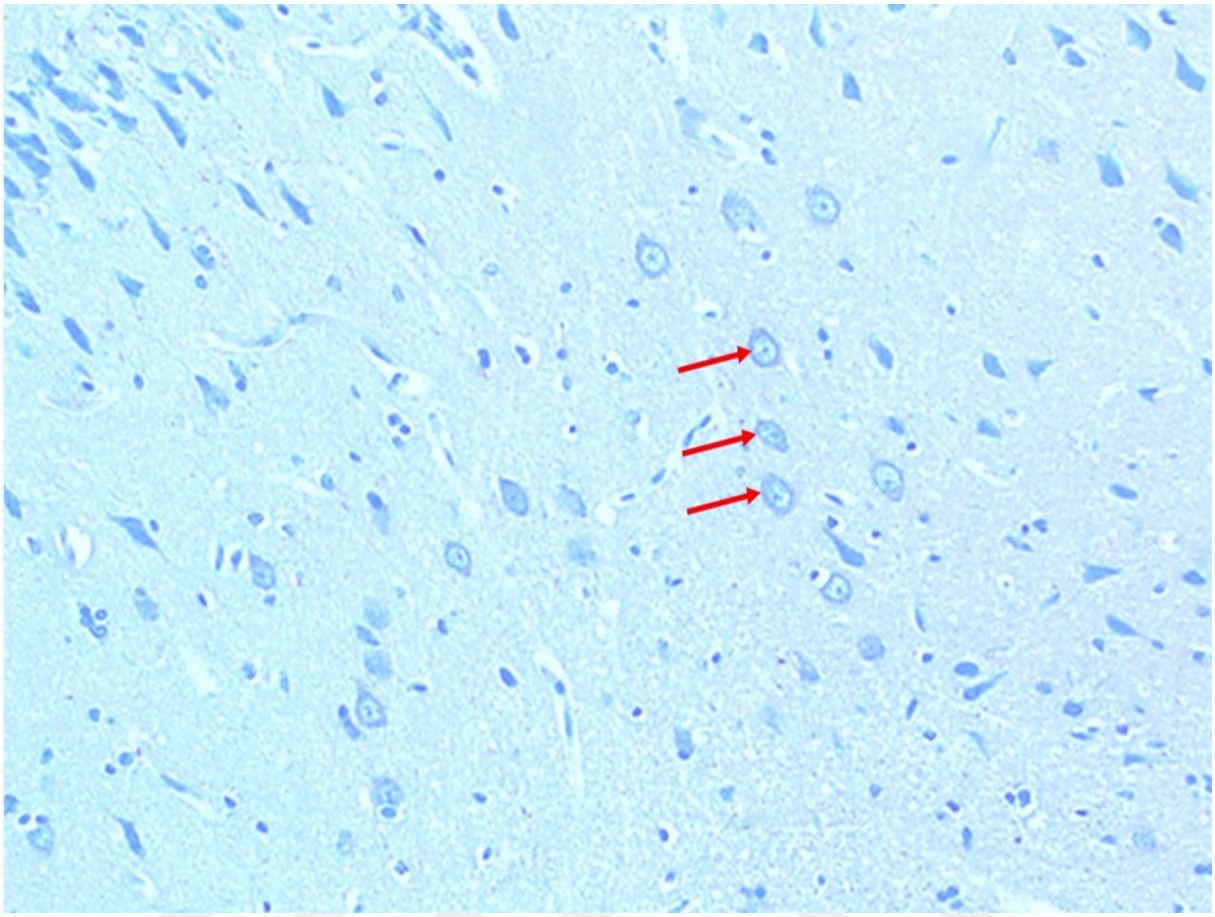
Tablo 4.40. *Cortex cerebrideki Serotonin immünreaktivitesi histoskor dağılımı*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**0,9 (0,80- 0,90)**	
AH	**0,2 (0,10- 0,20)[a]**	
AH+C	**0,6 (0,40- 0,80)[b]**	
CORTEXİN	**0,8 (0,60- 0,90)**	

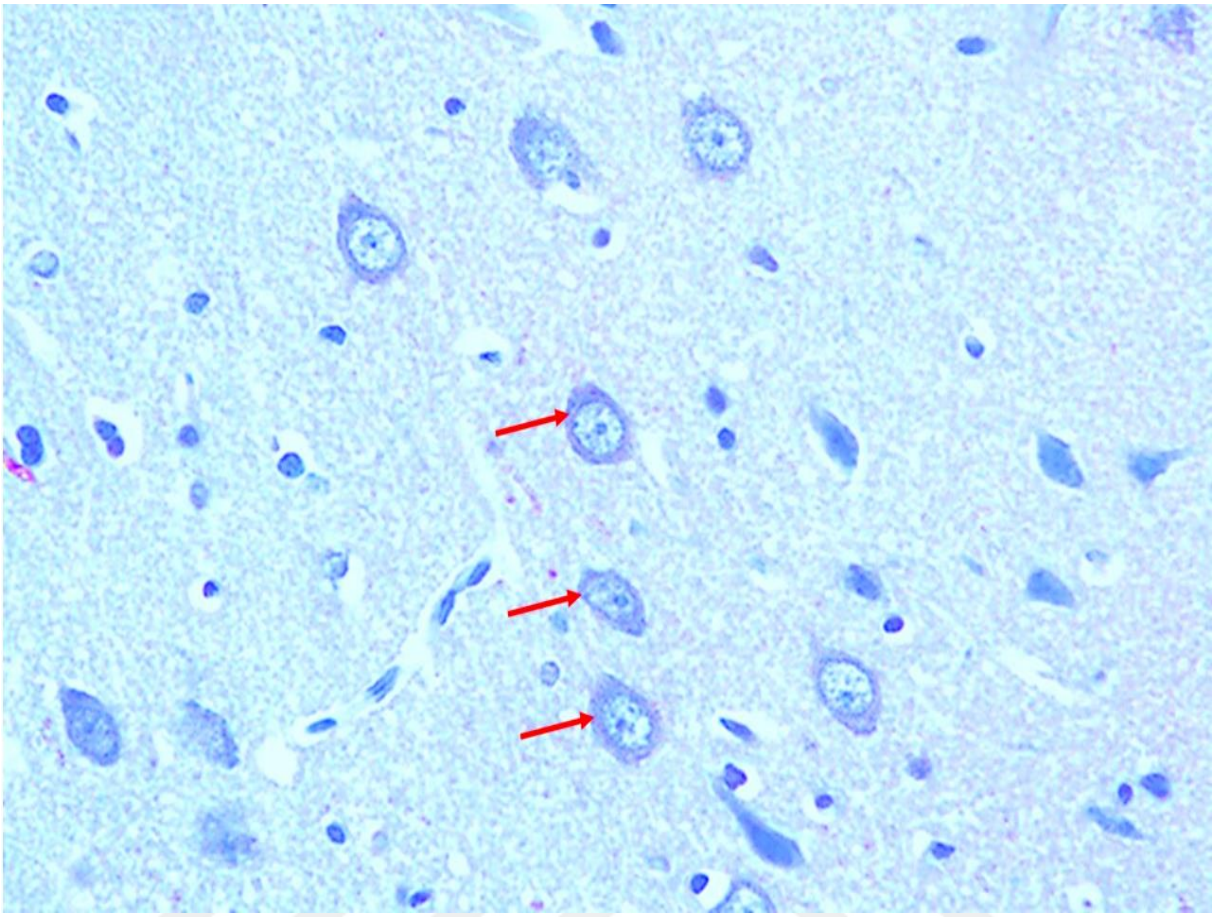
Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).



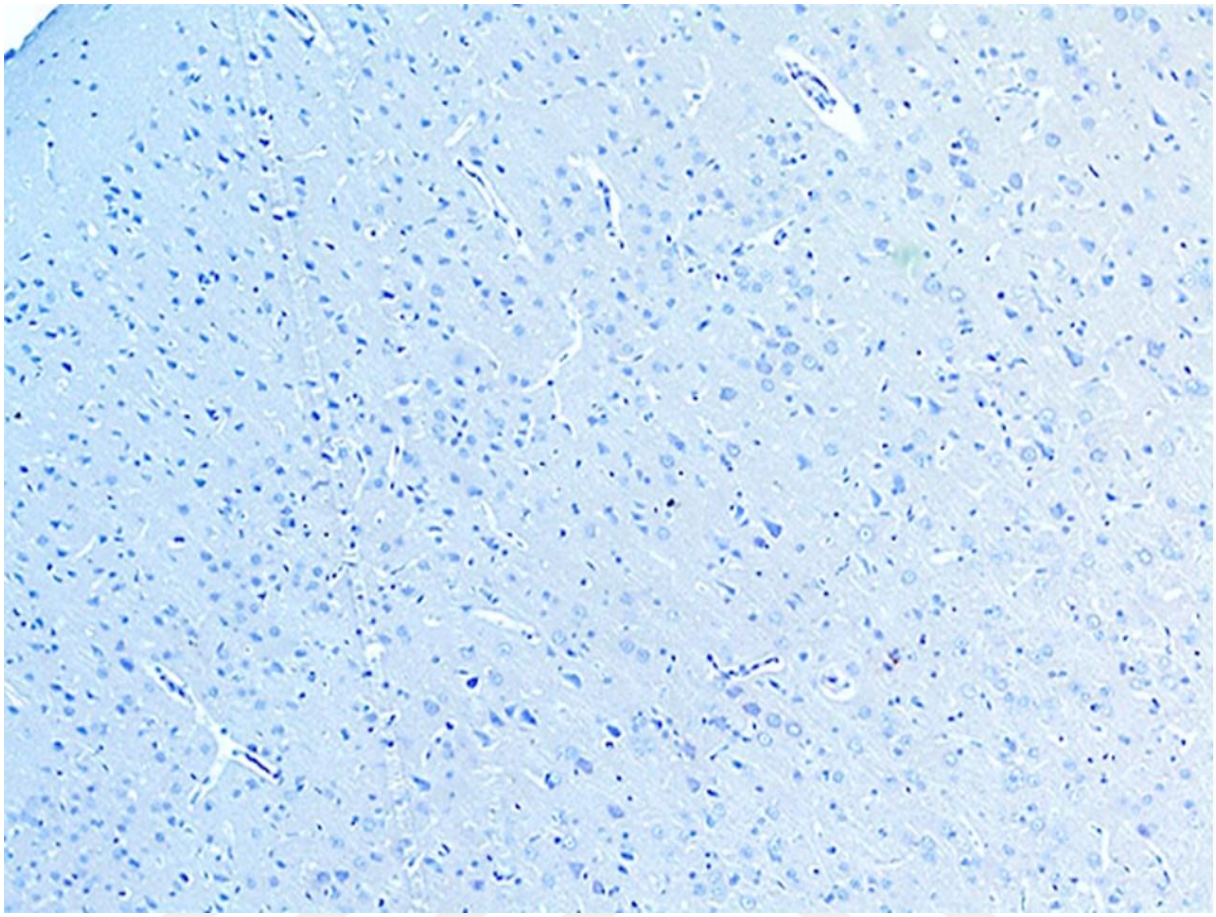
Görsel 4.74. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



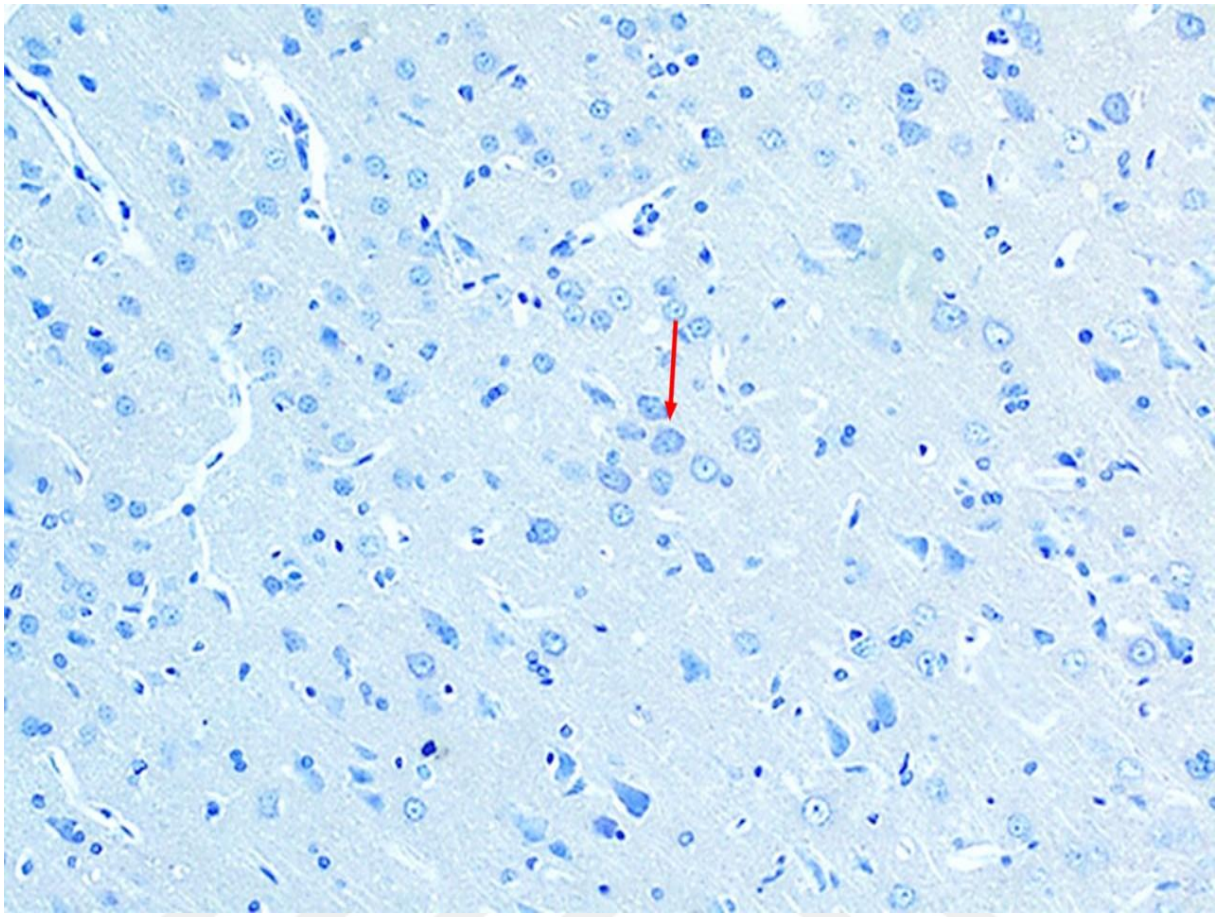
Görsel 4.75. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



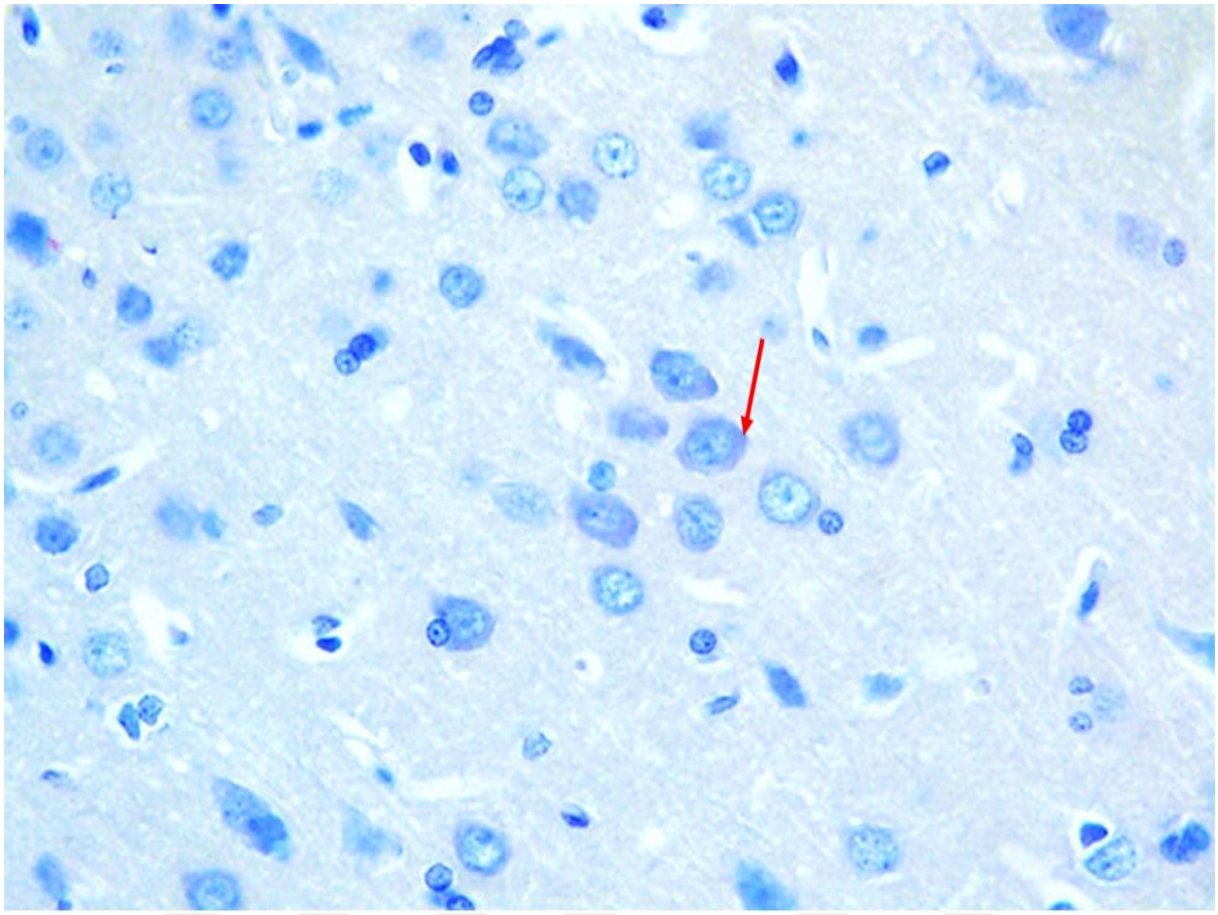
Görsel 4.76. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



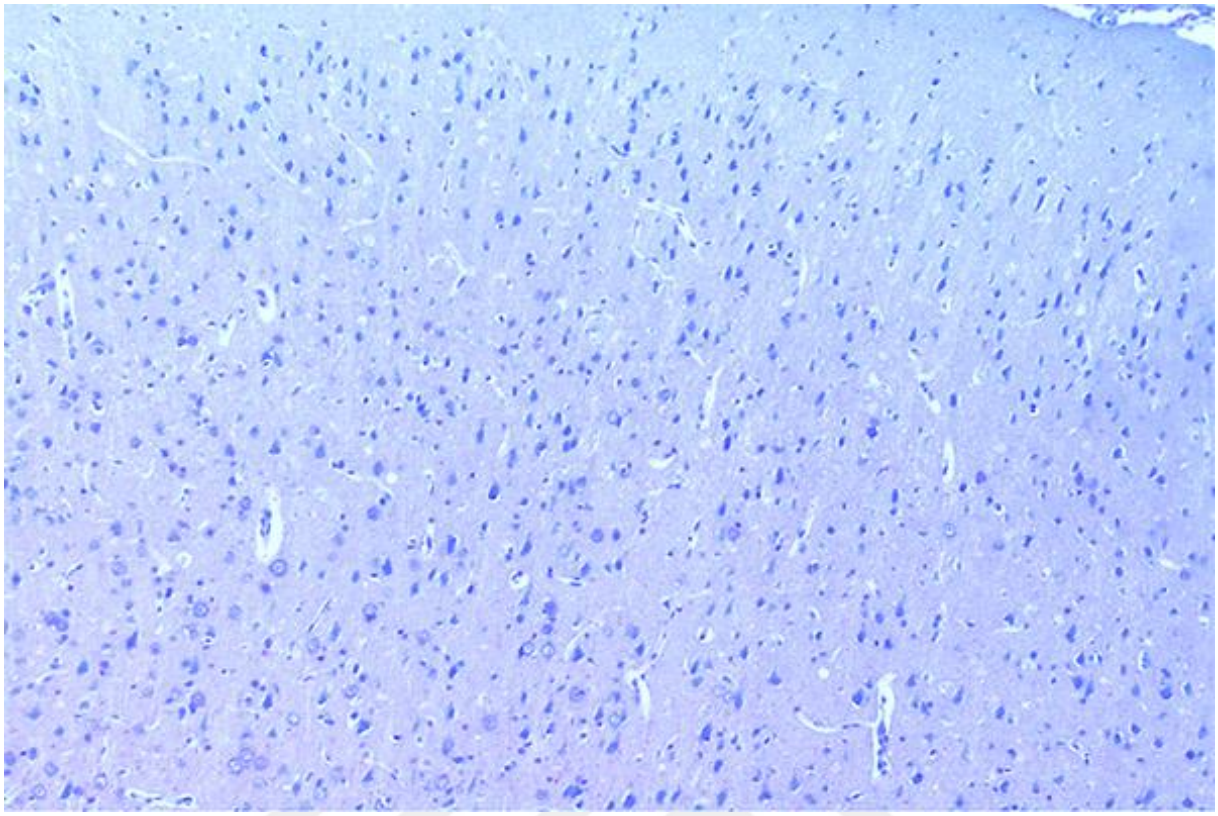
Görsel 4.77. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde serotonin immünreaktivitesi izlenmektedir. Serotonin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



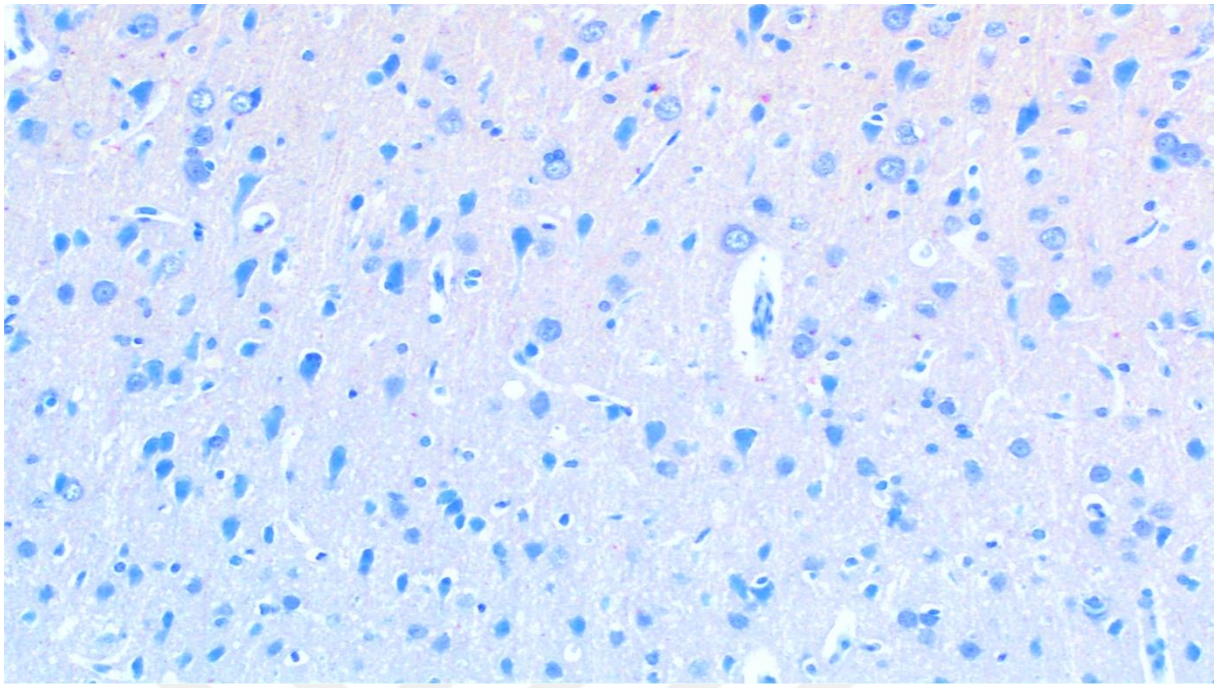
Görsel 4.78. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde serotonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Serotonin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



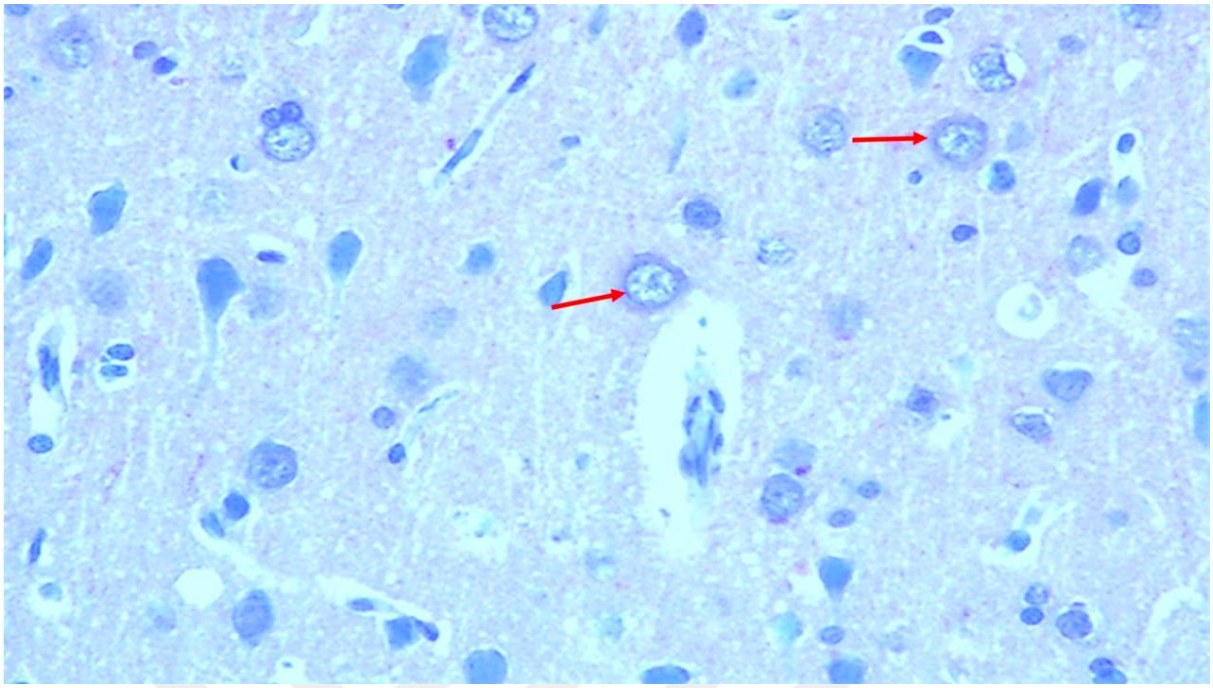
Görsel 4.79. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde serotonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Serotonin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



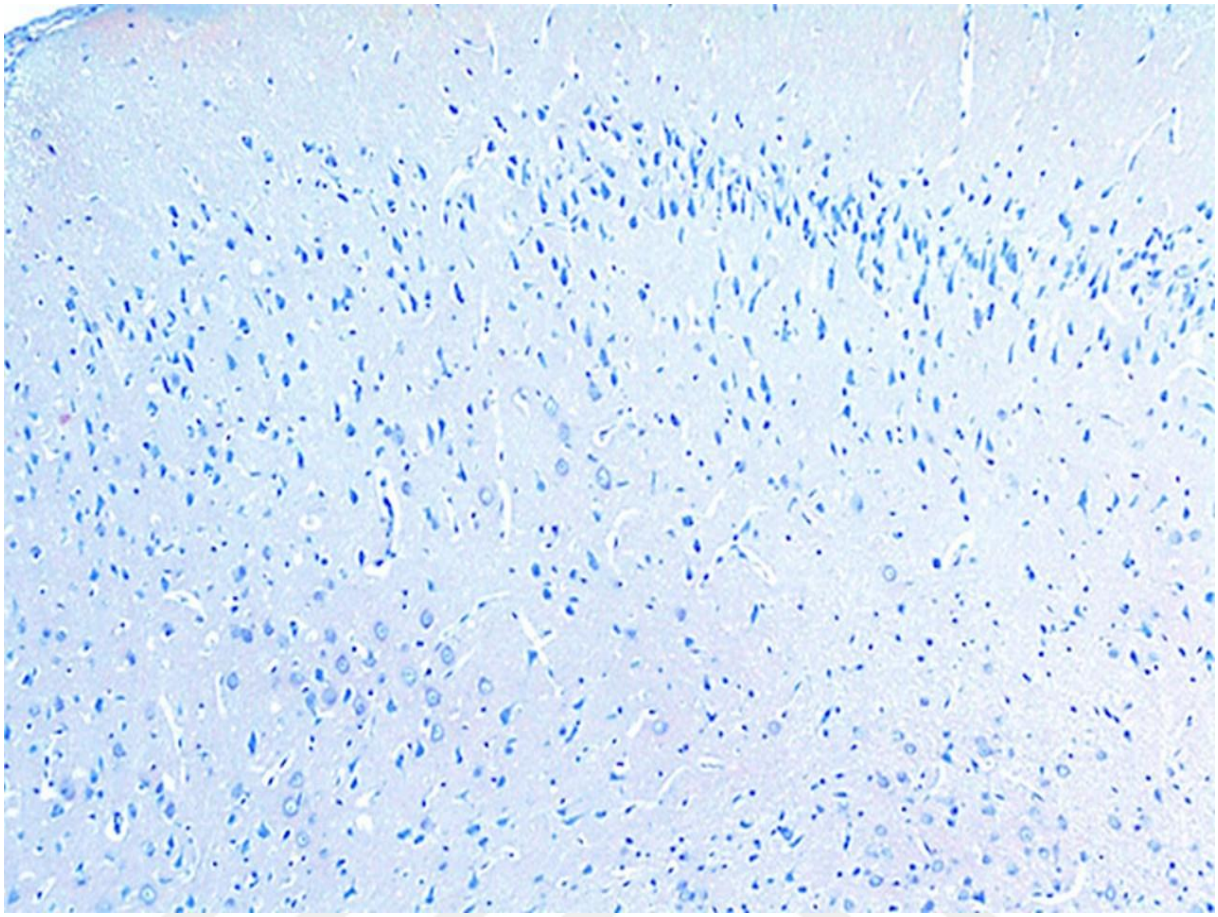
Görsel 4.80. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi izlenmektedir. seratonin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



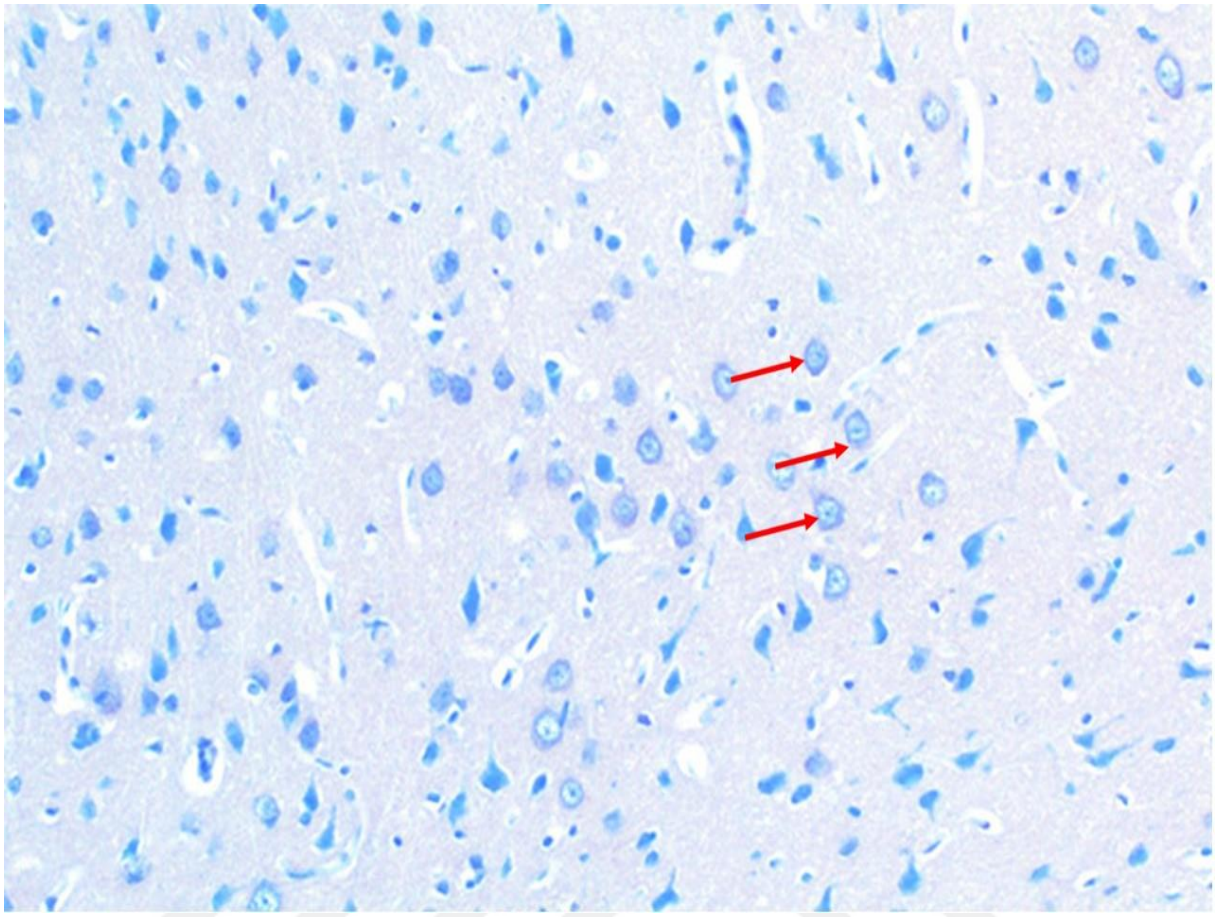
Görsel 4.81. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



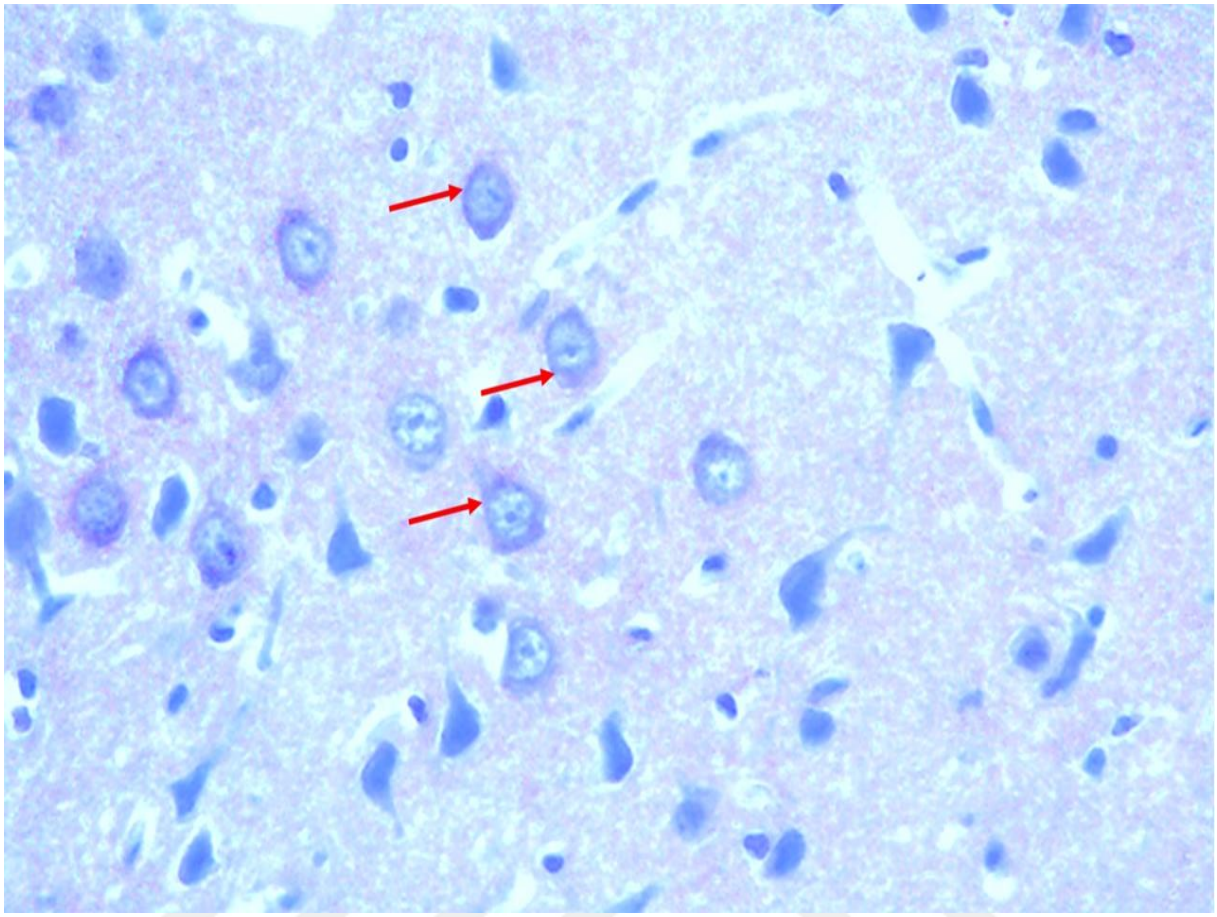
Görsel 4.82. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



Görsel 4.83. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi izlenmektedir. Seratonin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



Görsel 4.84. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



Görsel 4.85. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde seratonin immünreaktivitesi (kırmızı ok). Seratonin immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*

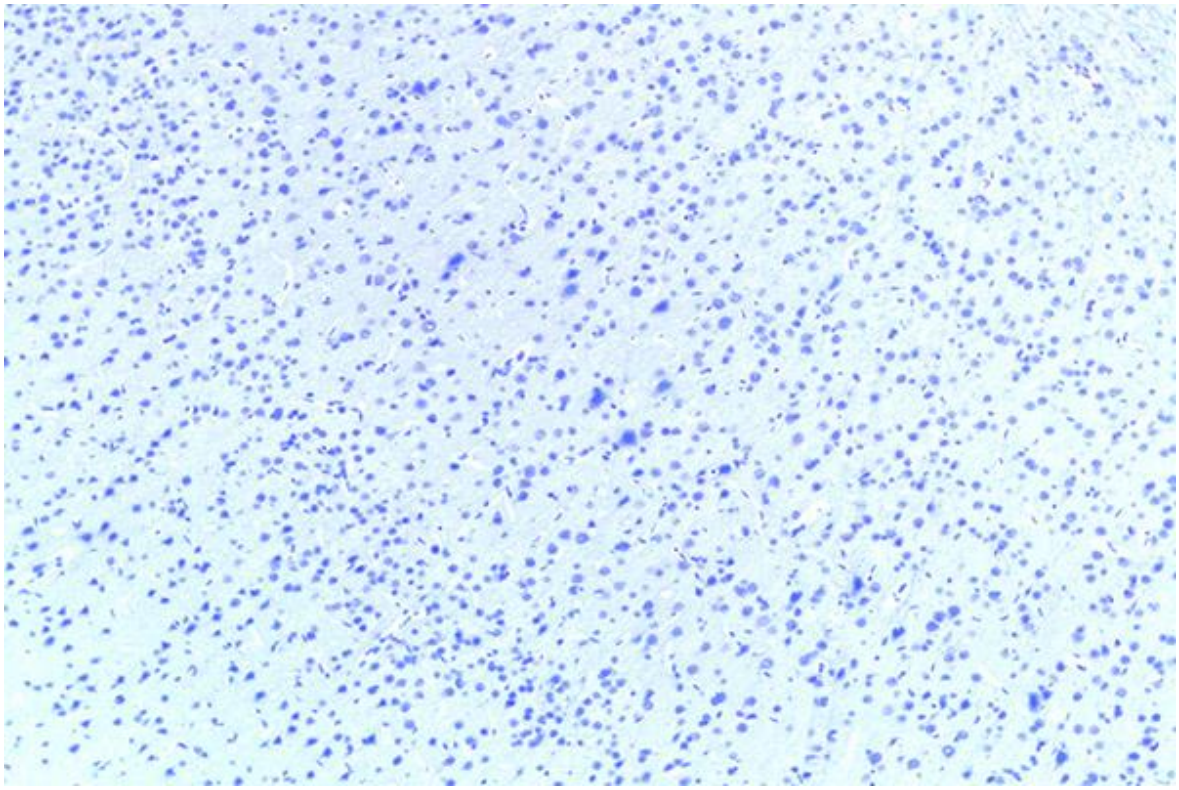
4.5.4. Dokuda ptau düzeyleri

Ptau immünreaktivitesini gözlemlemek amacıyla uygulanan immünohistokimyasal boyamaların ışık mikroskobunda incelenmesi sonucunda; cortex cerebrideki Ptau immünreaktivitesi gözlemlendi. Tablo 4.41.'deki bulgular Kontrol (Görsel 4.86., Görsel 4.87., Görsel 4.88.) ve Cortexin (Görsel 4.95., Görsel 4.96., Görsel 4.97.) gruplarında benzerlik gösteriyordu ($p>0,05$). Kontrol grubuna kıyasla AH grubunda (Görsel 4.89., Görsel 4.90., Görsel 4.91.) Ptau immünreaktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı görüldü ($p<0,05$). AH+C grubunda (Görsel 4.92., Görsel 4.93., Görsel 4.94.), AH grubuna göre, Ptau immünreaktivitesinin azaldığı görüldü ($p<0,05$).

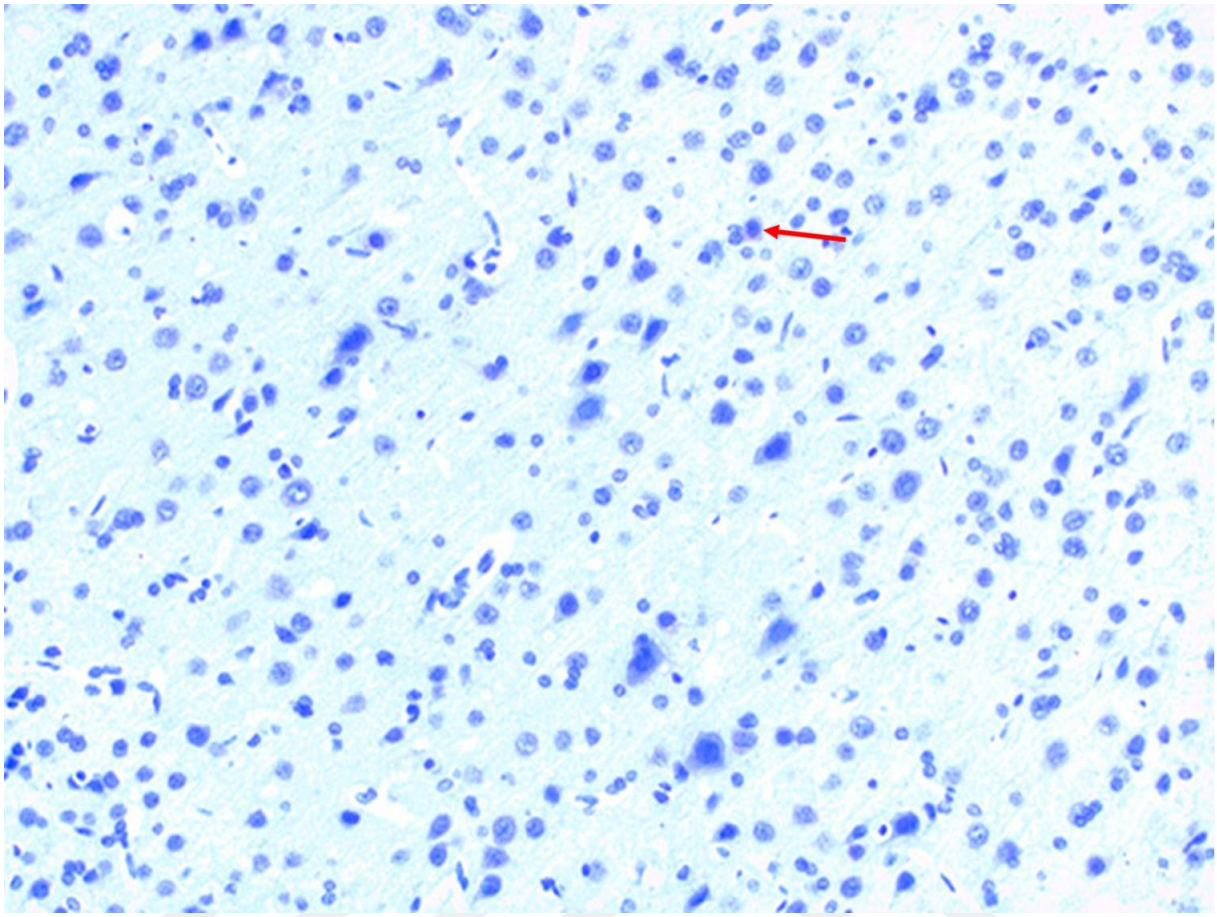
Tablo 4.41. *Cortex cerebrideki Ptau immünreaktivite histoskor dağılımı*

GRUPLAR	Median (mean-max)	<0.05
KONTROL	**0,4(0,30- 0,50)**	
AH	**1,2(0,90- 1,20)[a]**	
AH+C	**0,3(0,20- 0,40)[b]**	
CORTEXİN	**0,4(0,40- 0,50)**	

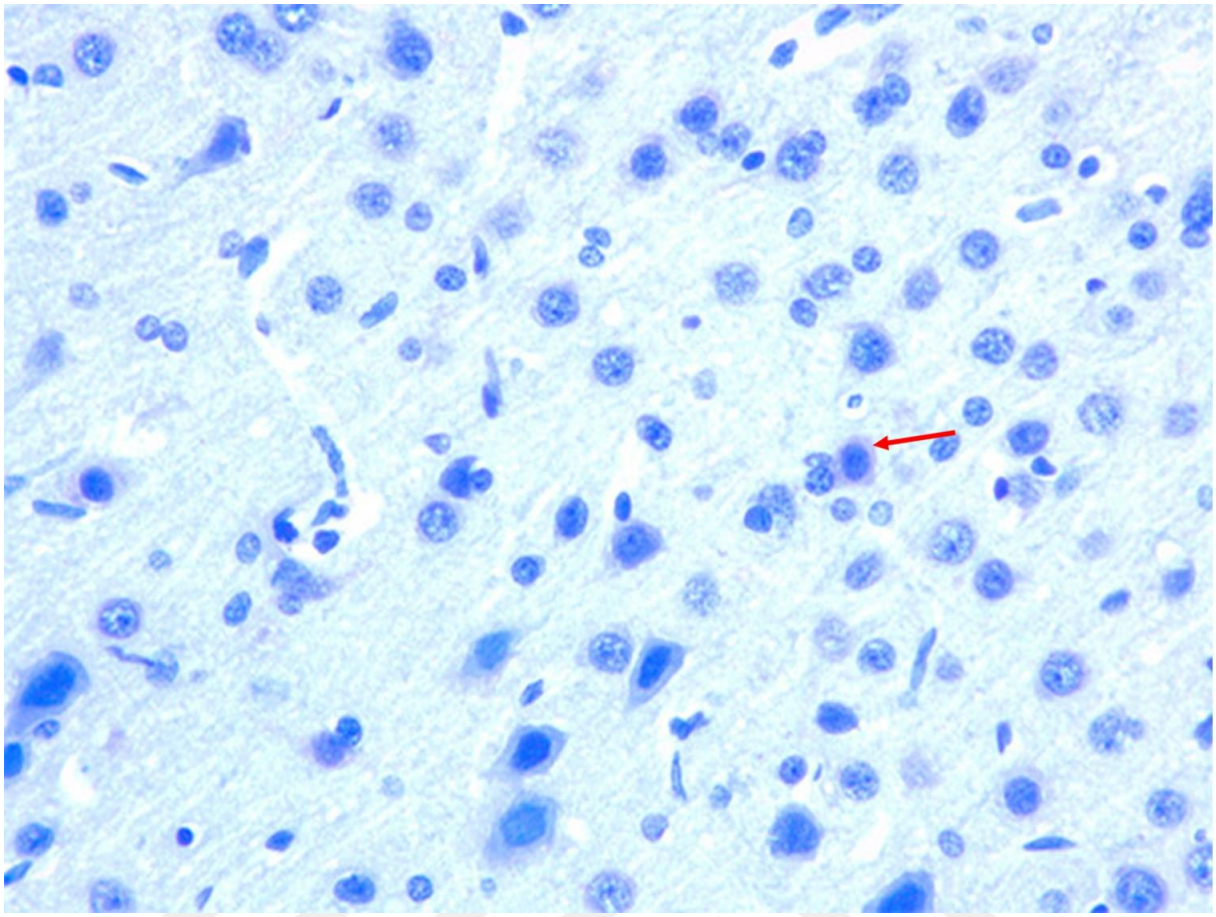
Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).



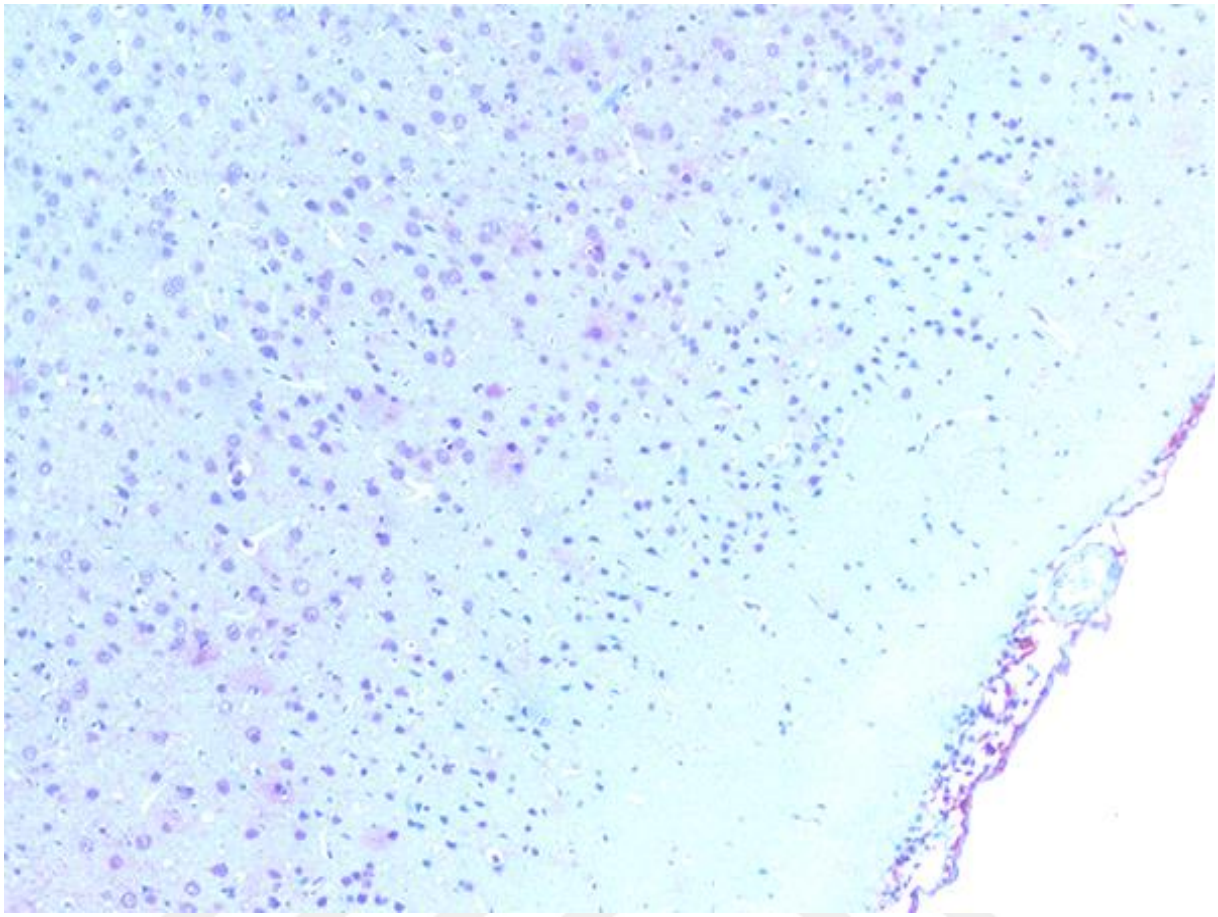
Görsel 4.86. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



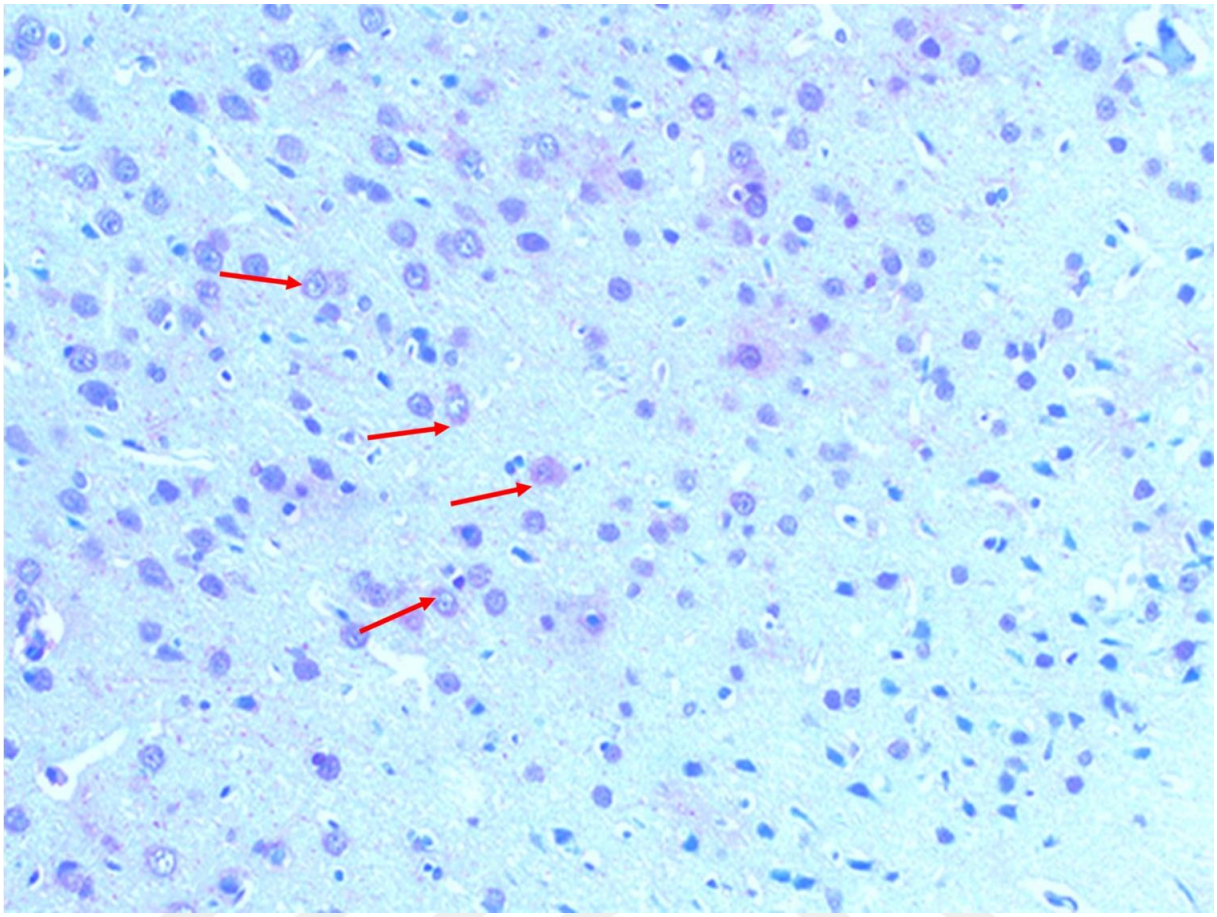
Görsel 4.87. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



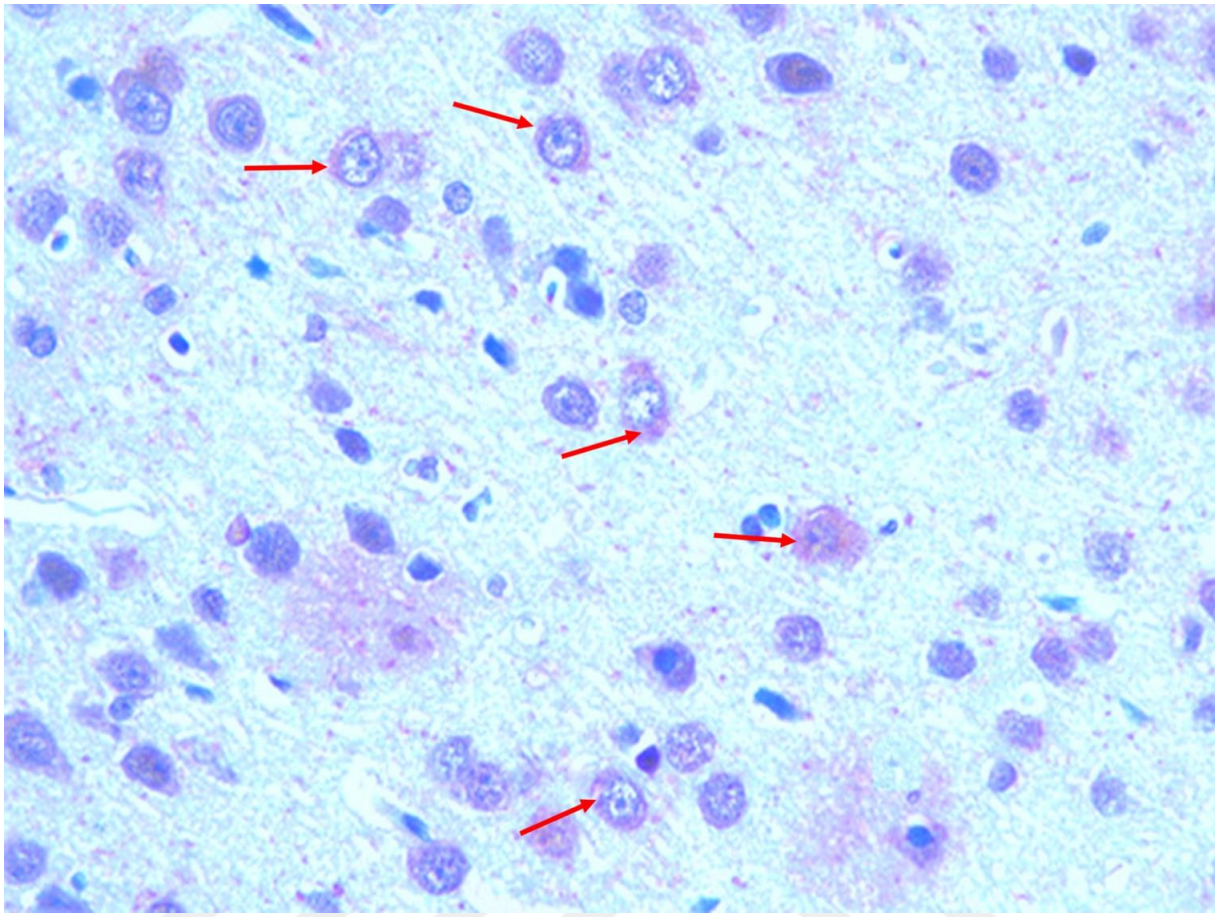
Görsel 4.88. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok) Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



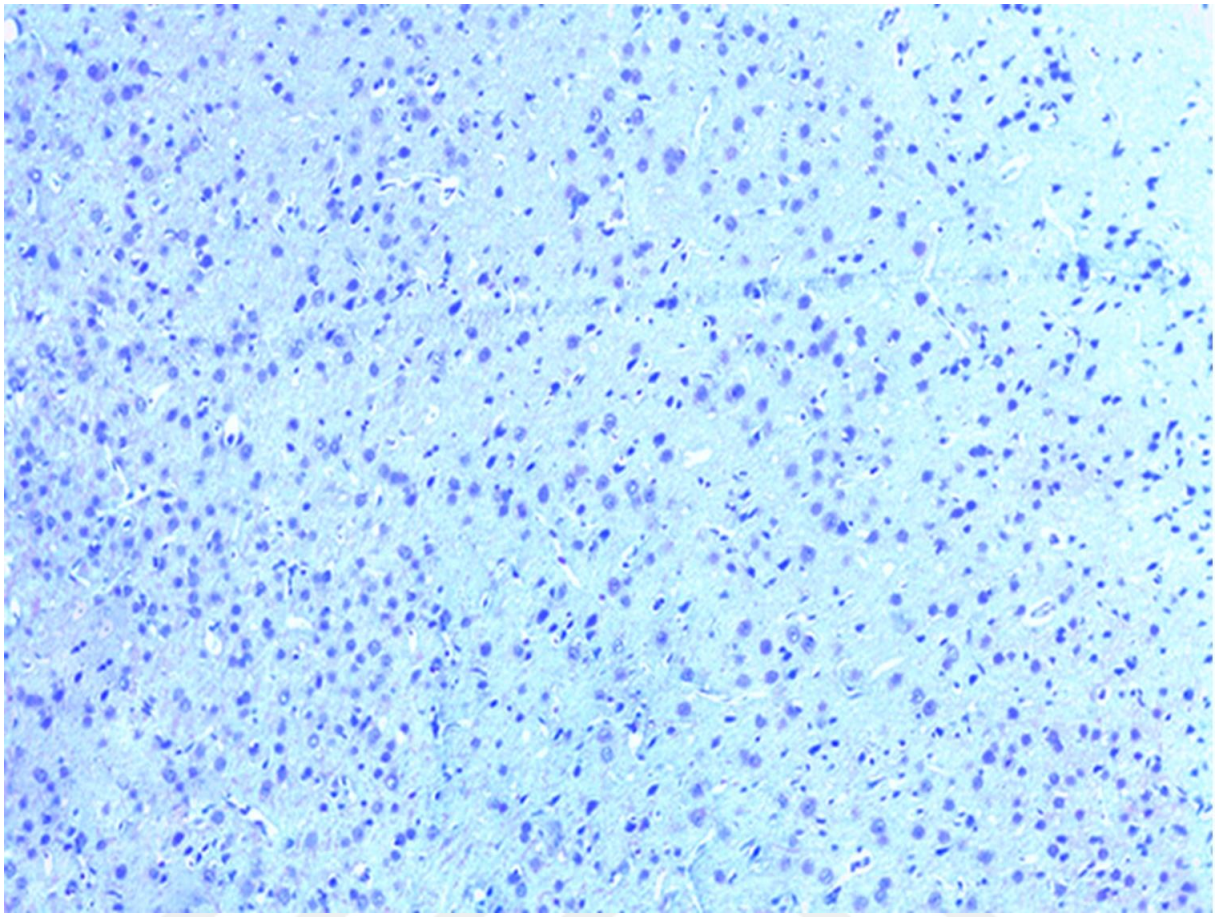
Görsel 4.89. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi izlenmektedir. Ptau immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



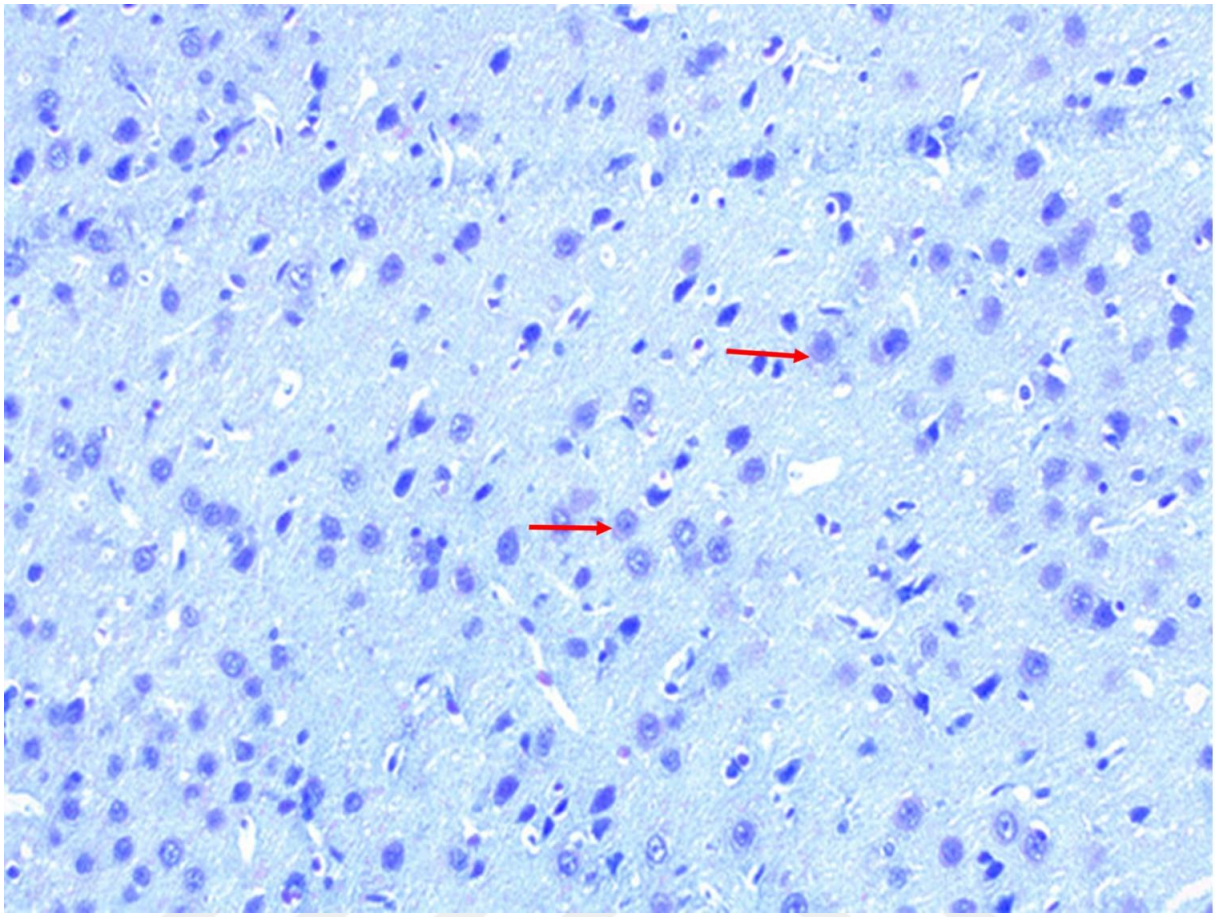
Görsel 4.90. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



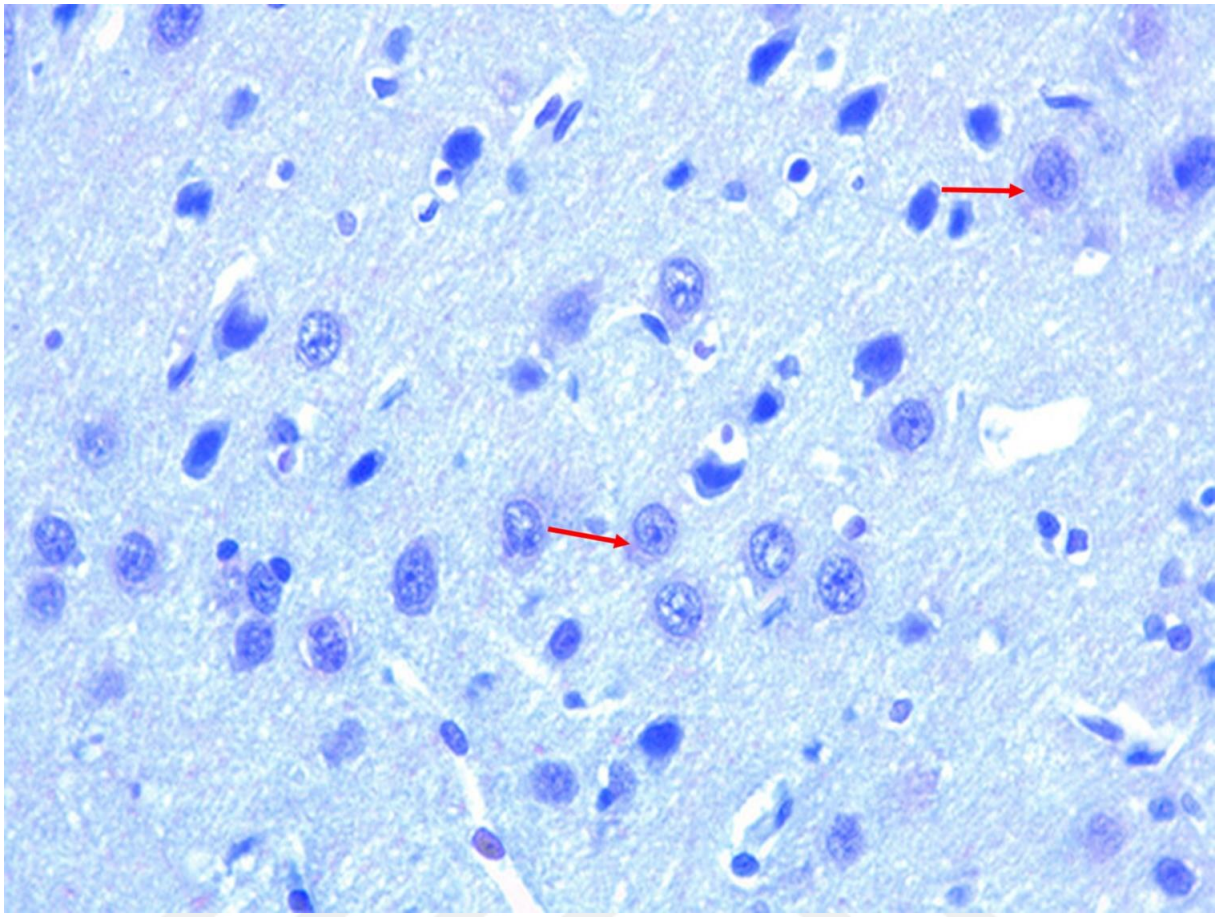
Görsel 4.91. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



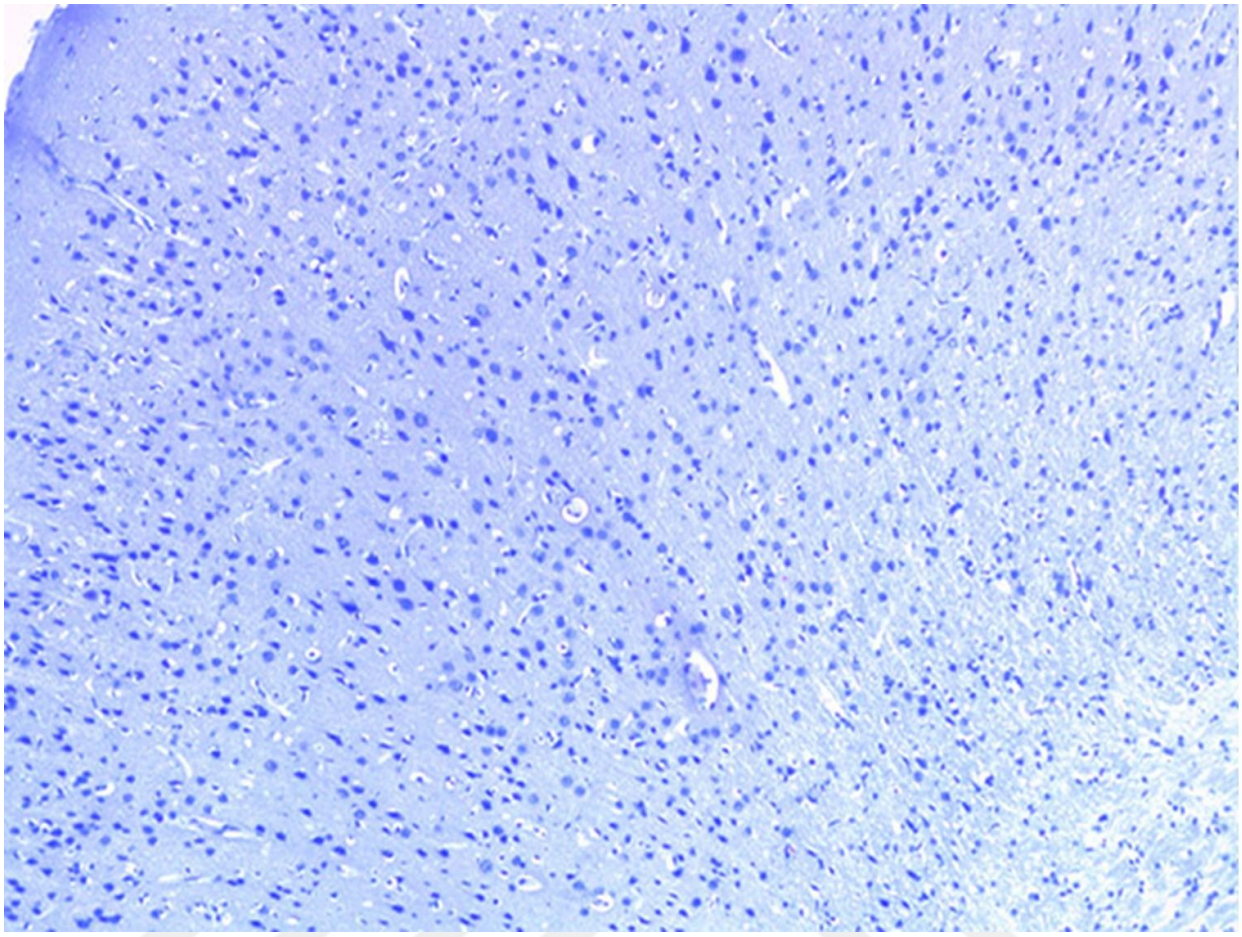
Görsel 4.92. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi izlenmektedir. Ptau immünreaktivitesi AH+C grubuna göre azaldığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



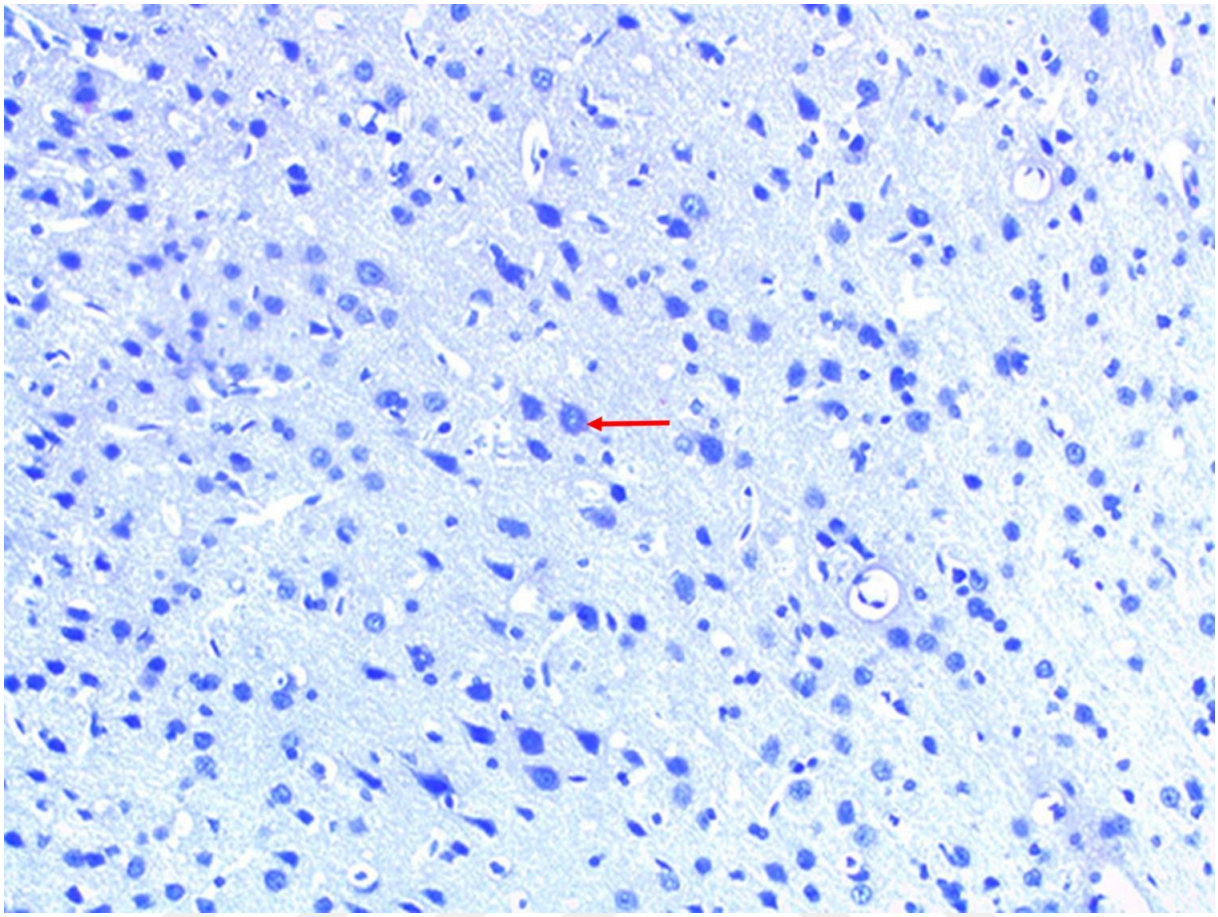
Görsel 4.93. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi AH+C grubuna göre azaldığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



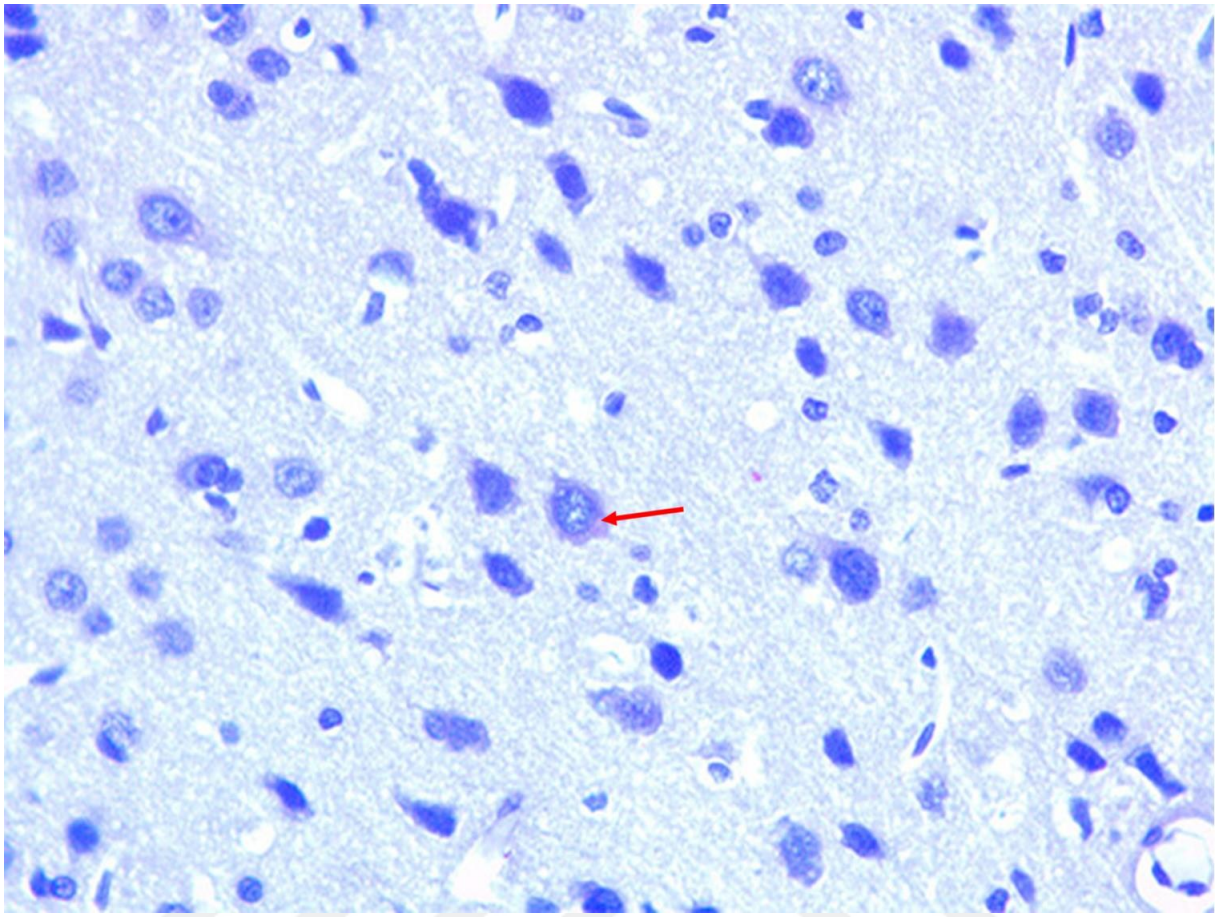
Görsel 4.94. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi (kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesi AH+C grubuna göre azaldığı görüldü. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



Görsel 4.95. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi. Ptau immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



Görsel 4.96. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi. (Kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



Görsel 4.97. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Ptau immünreaktivitesi. (Kırmızı ok). Ptau immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*

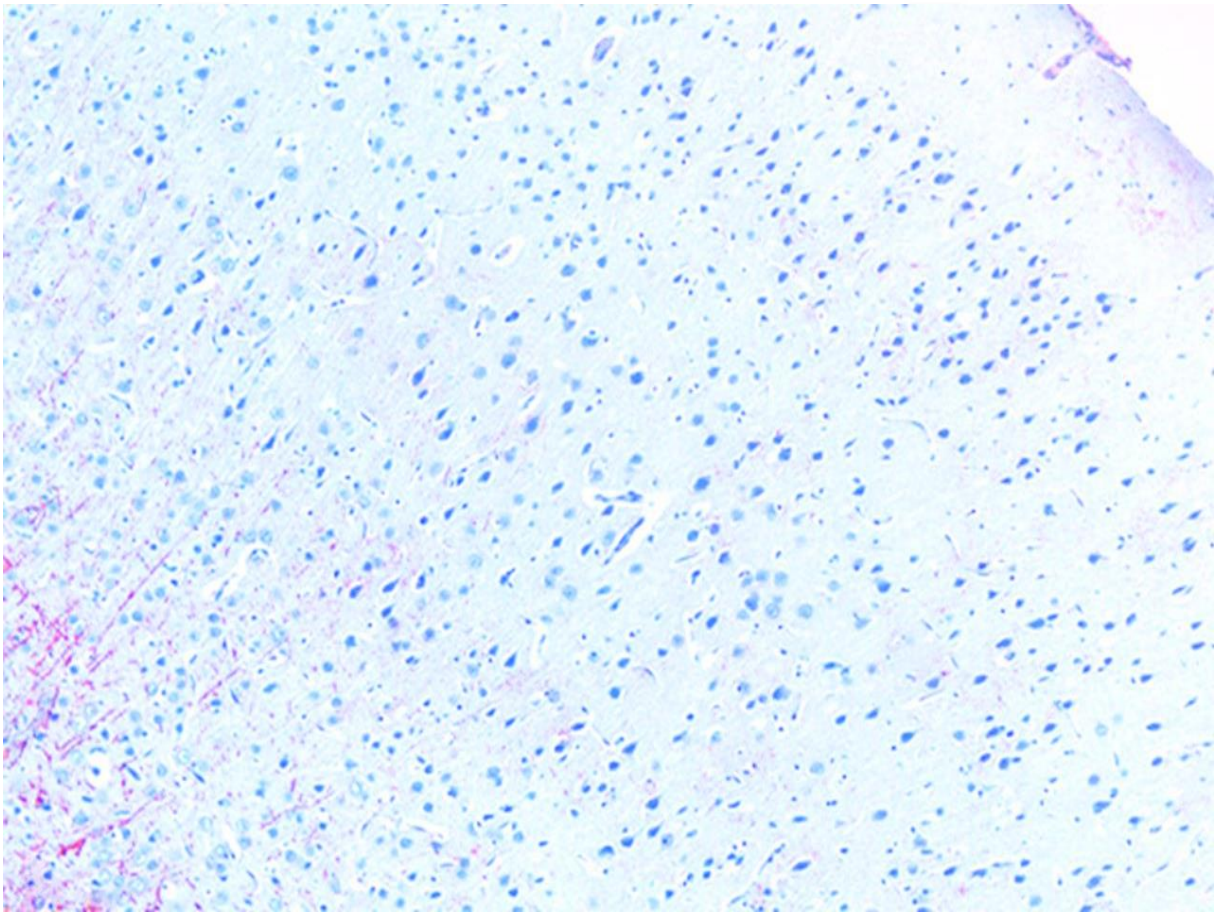
4.5.5. Doku Aβ Plak Düzeyleri

Cortex cerebrideki Aβ immünoreaktivitesinin histoskor değerleri Tablo 4.42.'de verilmiştir. Buna göre Kontrol (Görsel 4.98., Görsel 4.99., Görsel 4.100.) ve Cortexin (Görsel 4.107., Görsel 4.108., Görsel 4.109.) gruplarının sonuçları benzer görünmektedir (p:0,741). AH grubu (Görsel 4.101., Görsel 4.102., Görsel 4.103.), Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; Aβ plak düzeyleri istatistiksel fark olacak şekilde artmış izlendi (p<0,05). AH grubu ile kıyaslandığında, AH+C grubunda (Görsel 4.104., Görsel 4.105., Görsel 4.106.), Aβ plak düzeyleri anlamlı şekilde azalmış gözlendi (p<0,05.).

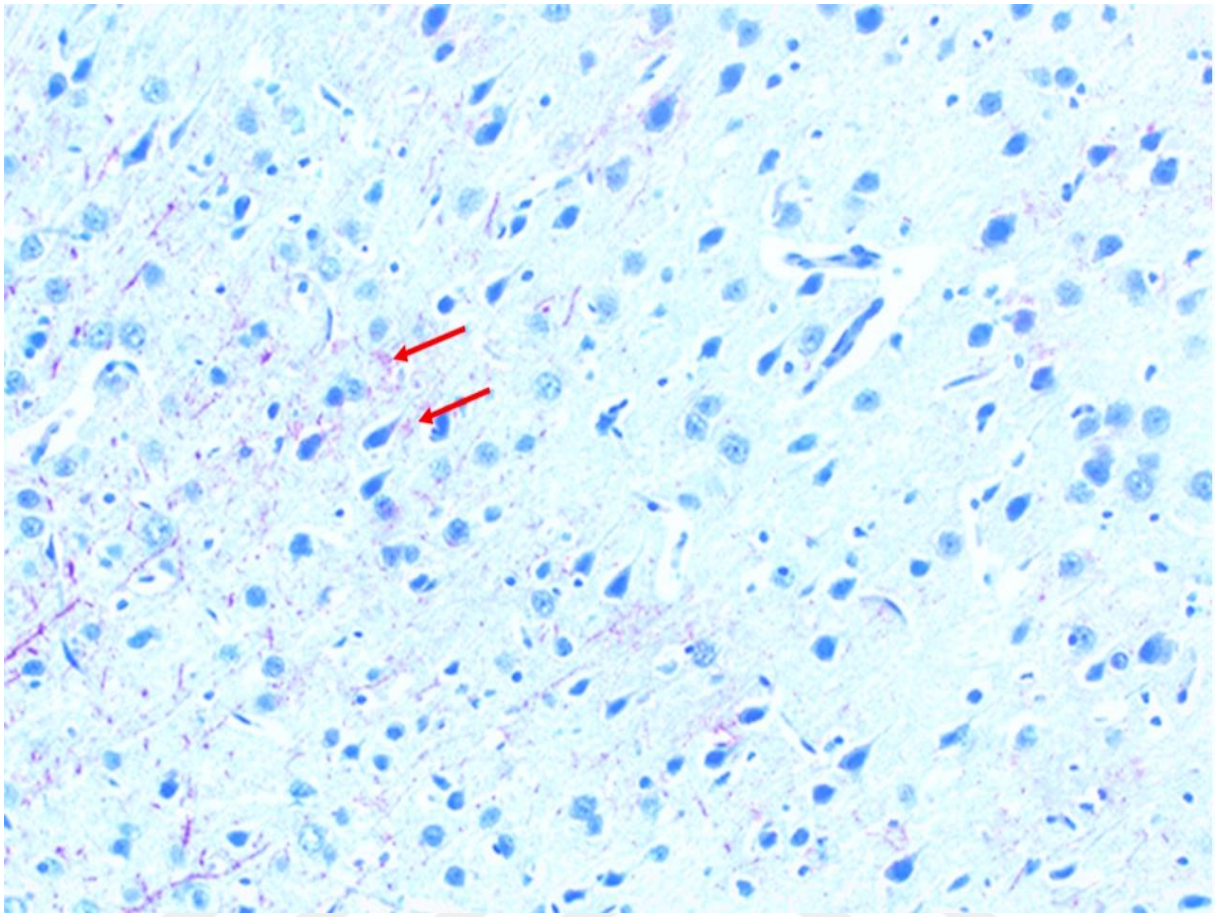
Tablo 4.42. *Cortex cerebrideki Aβ plak histoskor dağılımı*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P<0,05
KONTROL	**0,2000 (0,10-0,30)**	
AH	**2,4000 (1,80-2,40)[a]**	
AH+C	**0,6000 (0,40-0,60)[b]**	
CORTEXİN	**0,3000 (0,10-0,40)**	

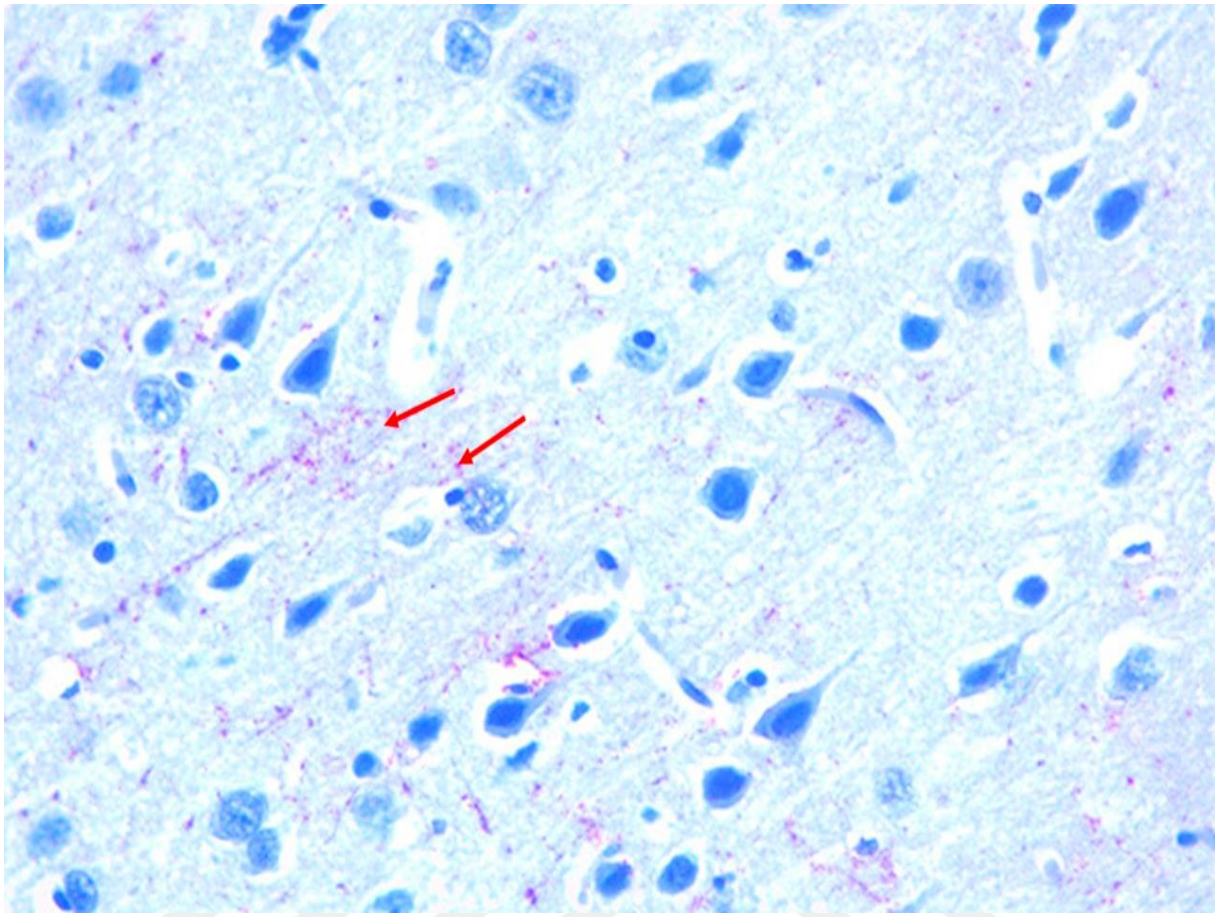
Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).



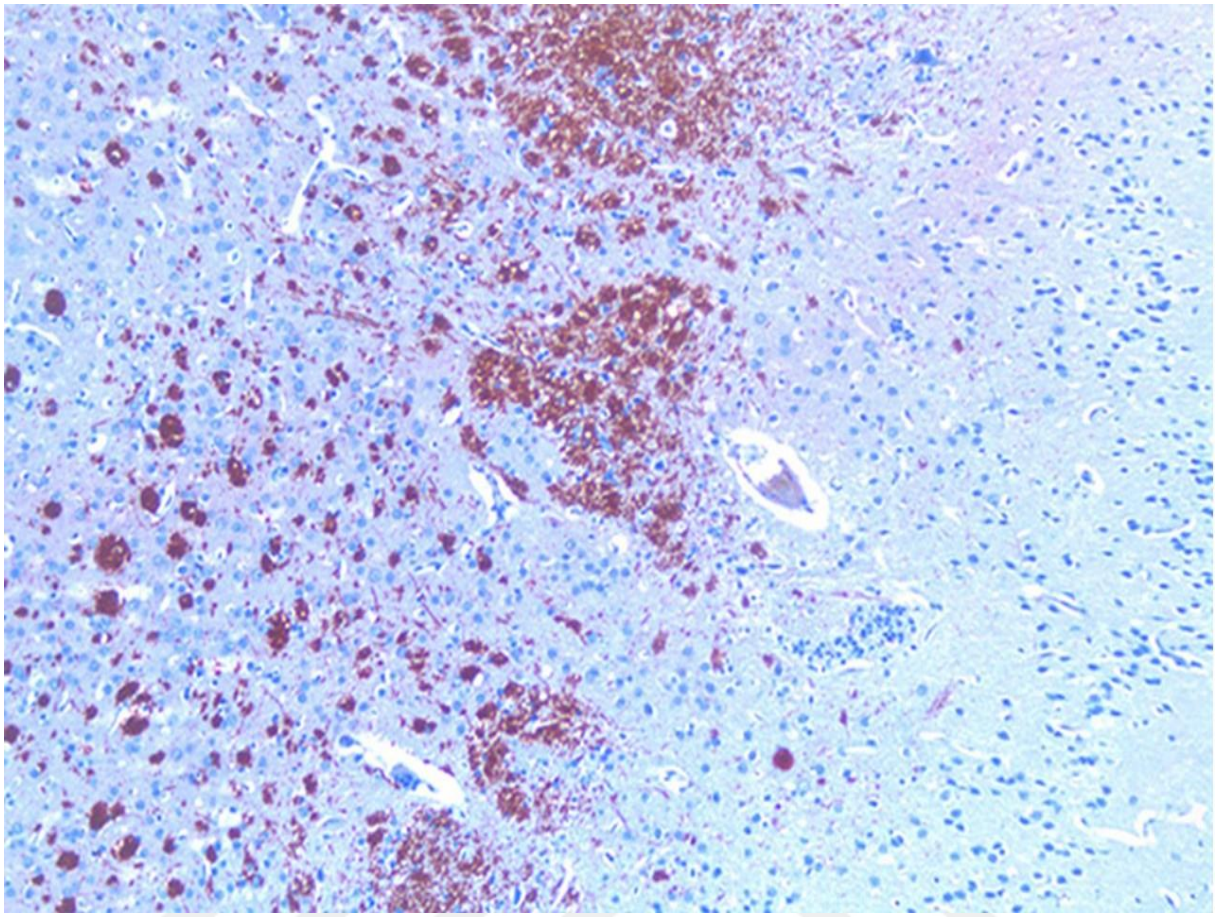
Görsel 4.98. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



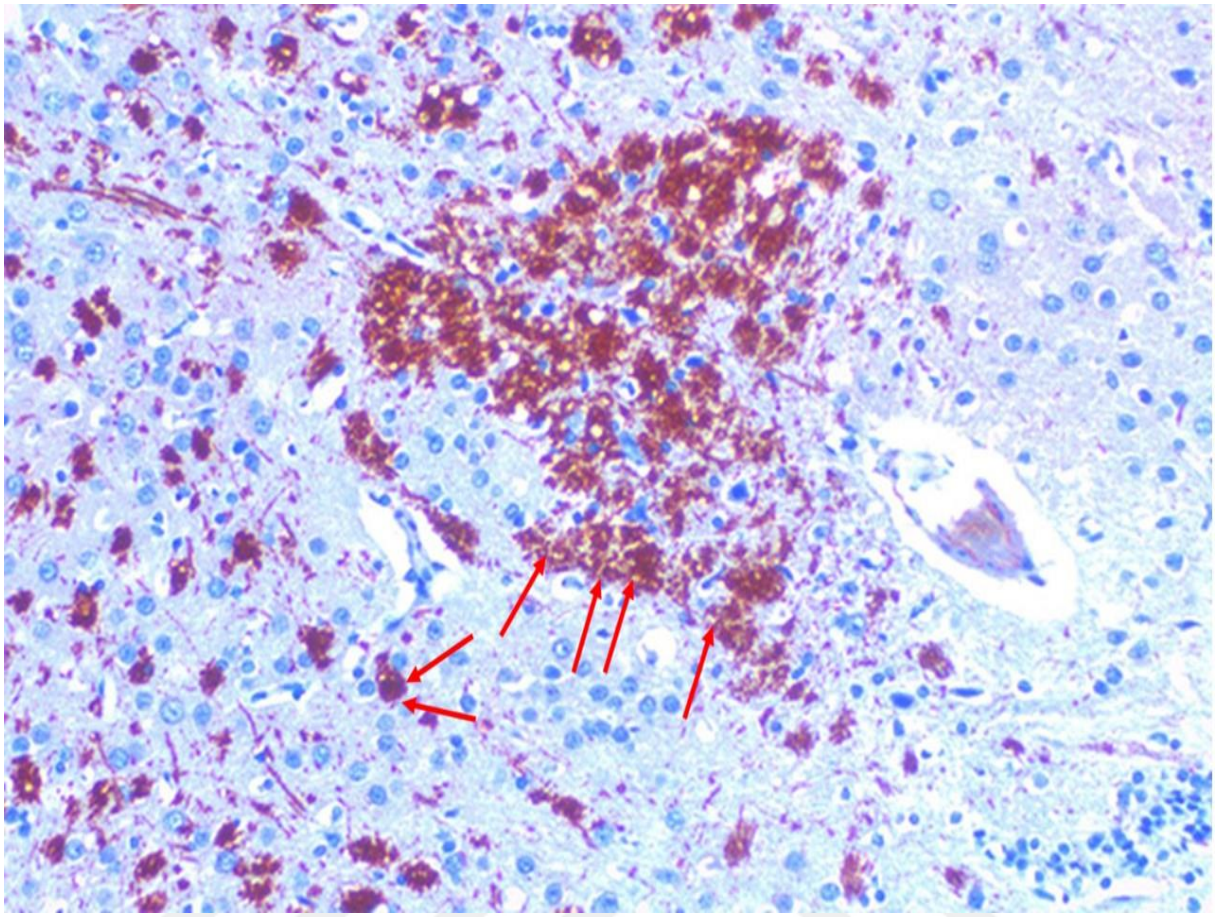
Görsel 4.99. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



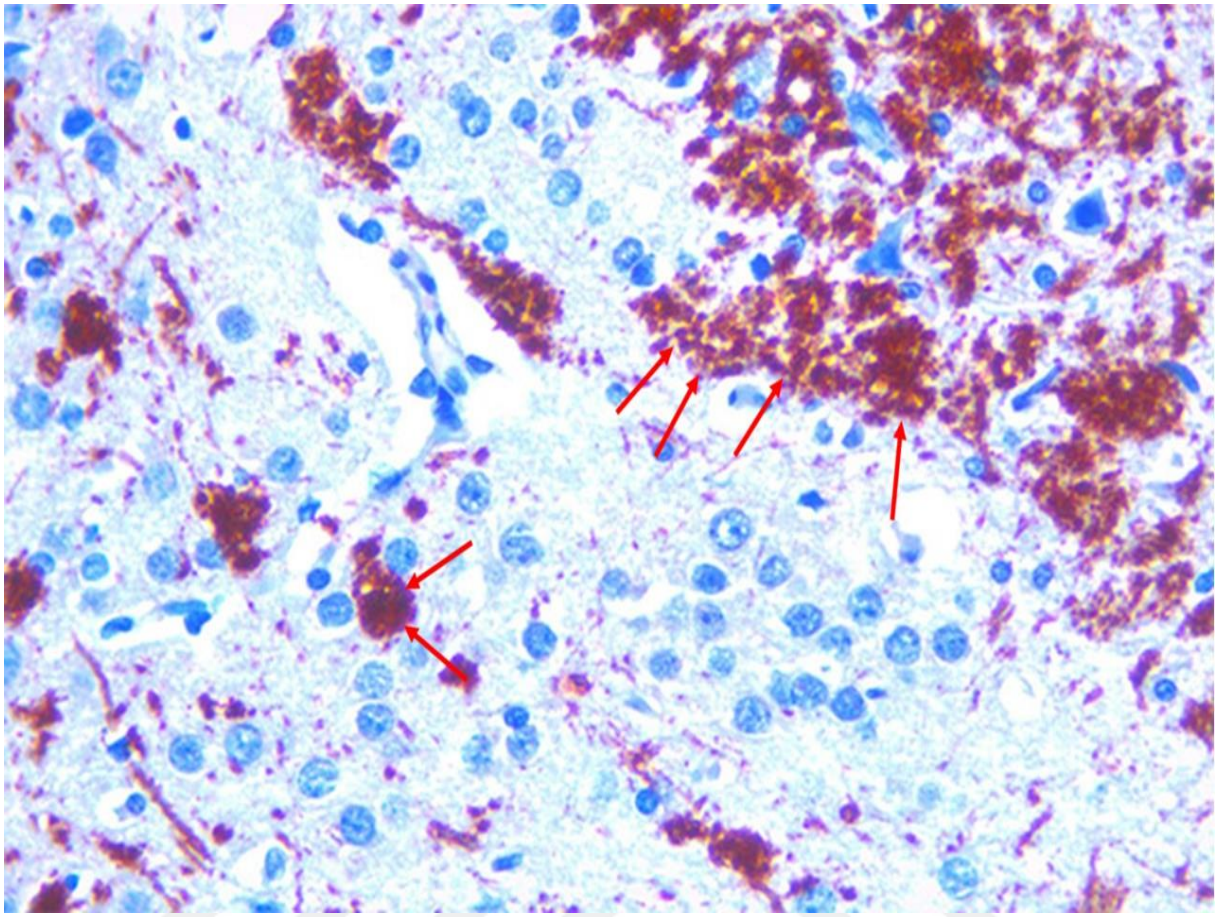
Görsel 4.100. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



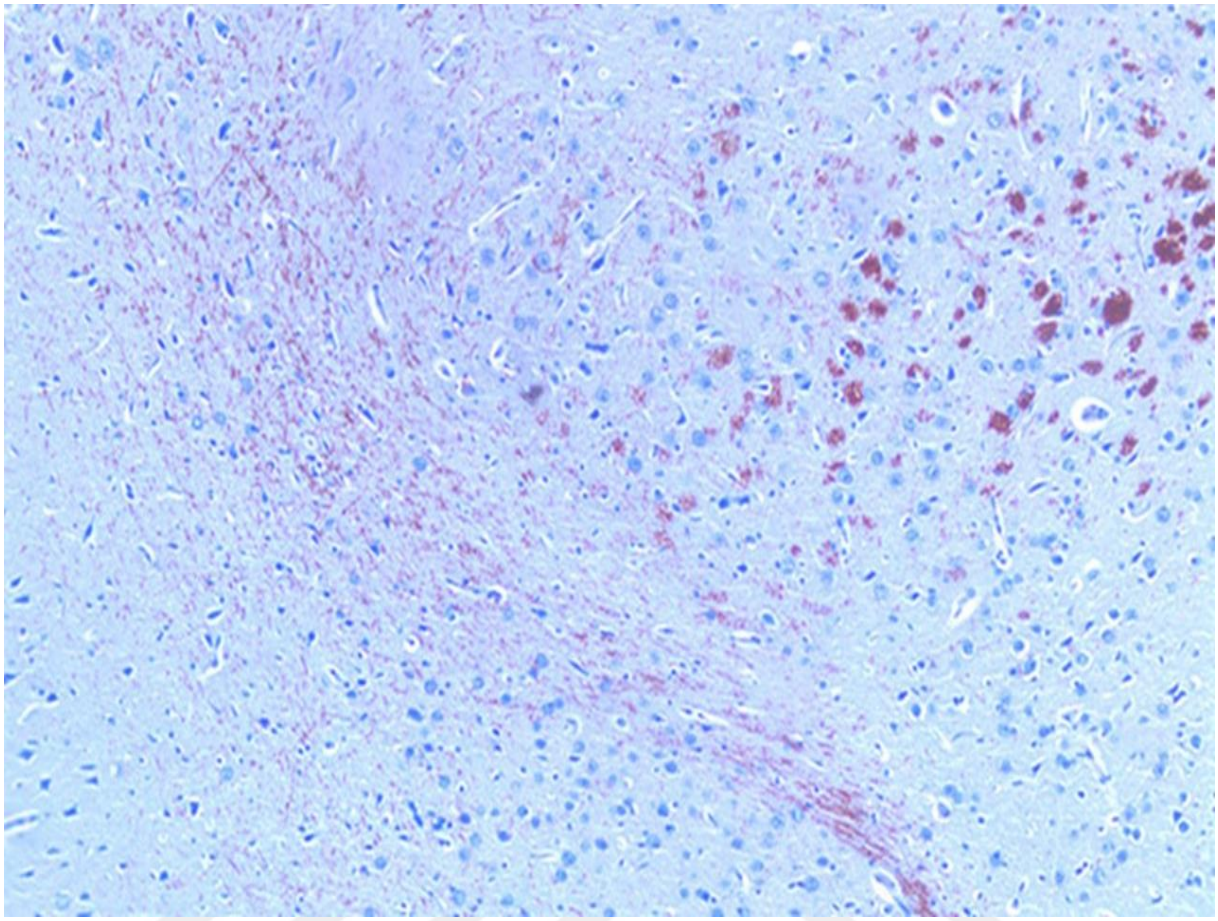
Görsel 4.101. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



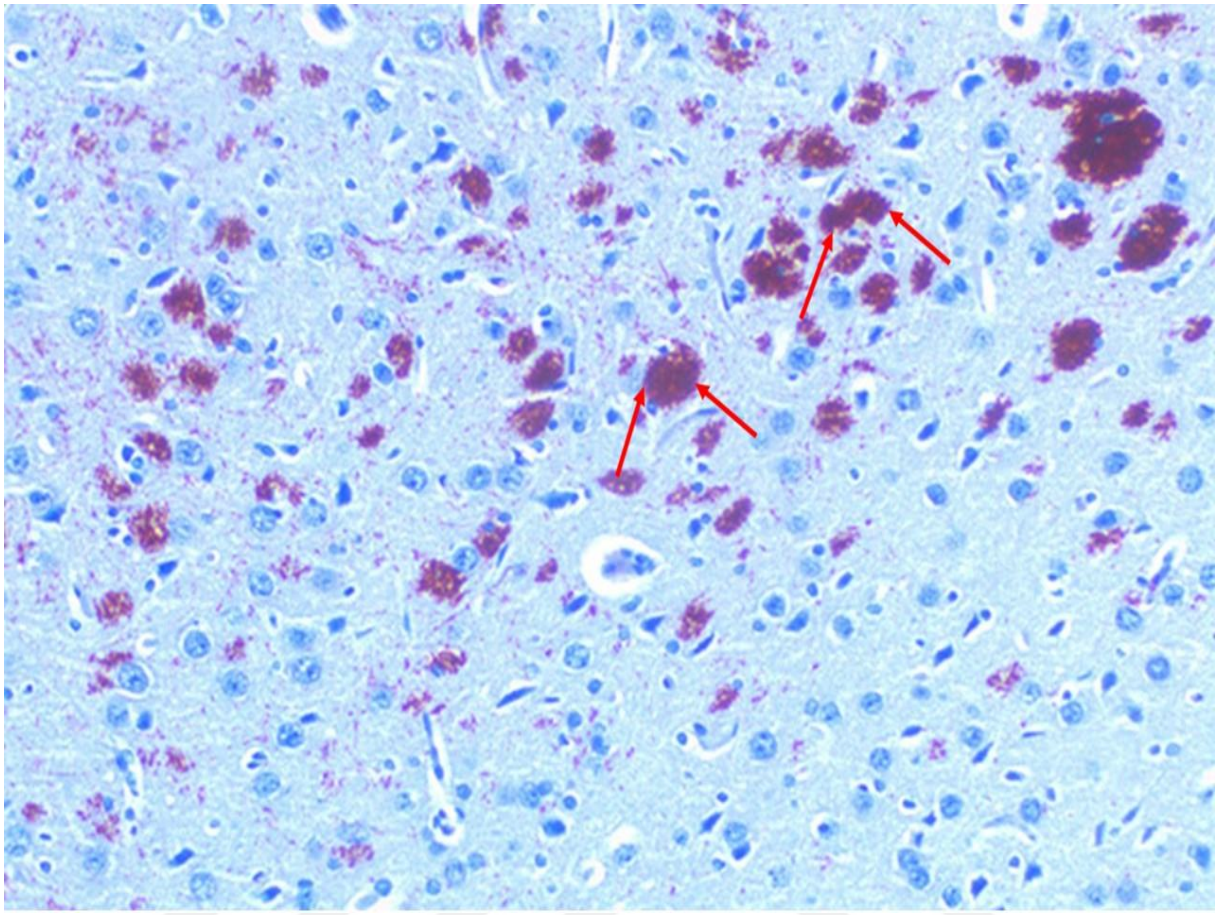
Görsel 4.102. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir.Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



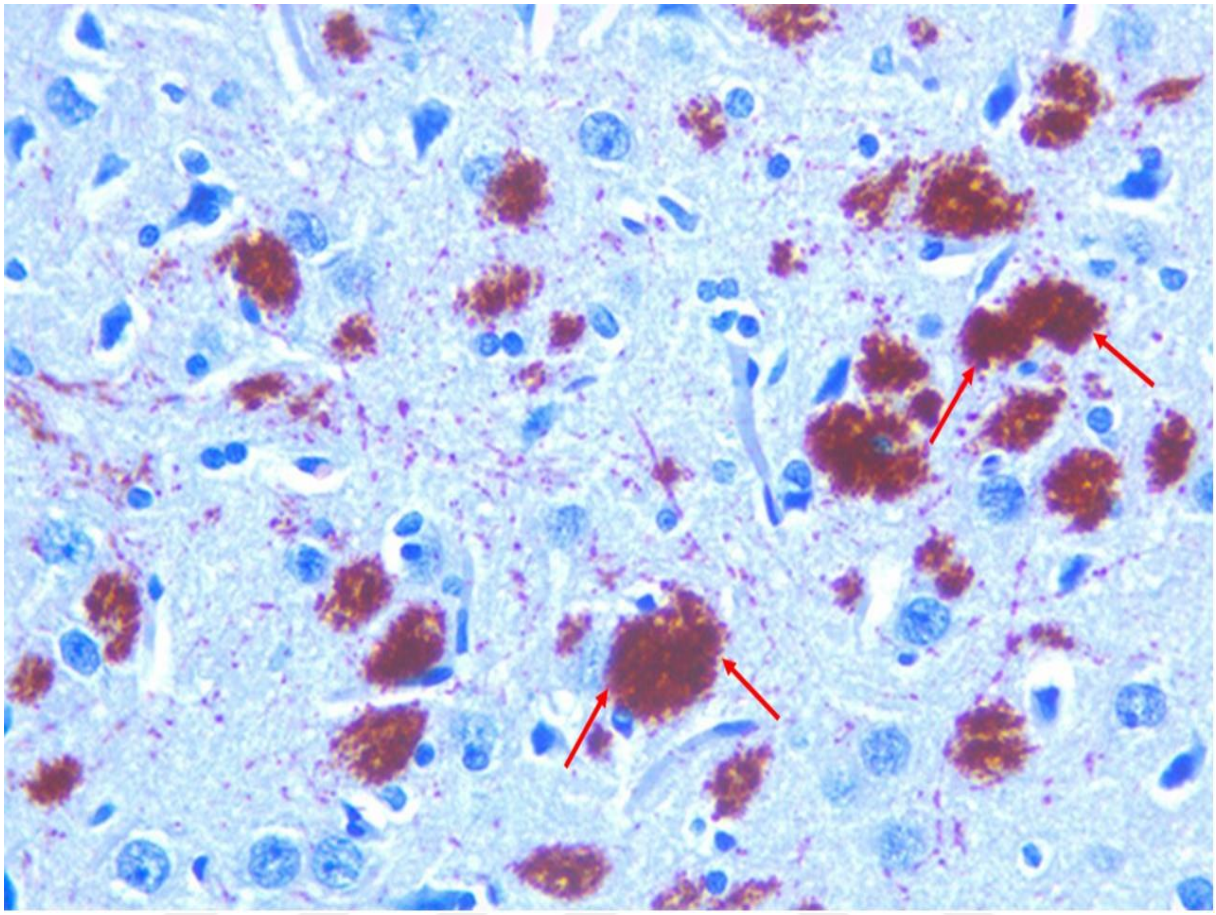
Görsel 4.103. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi kontrol grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



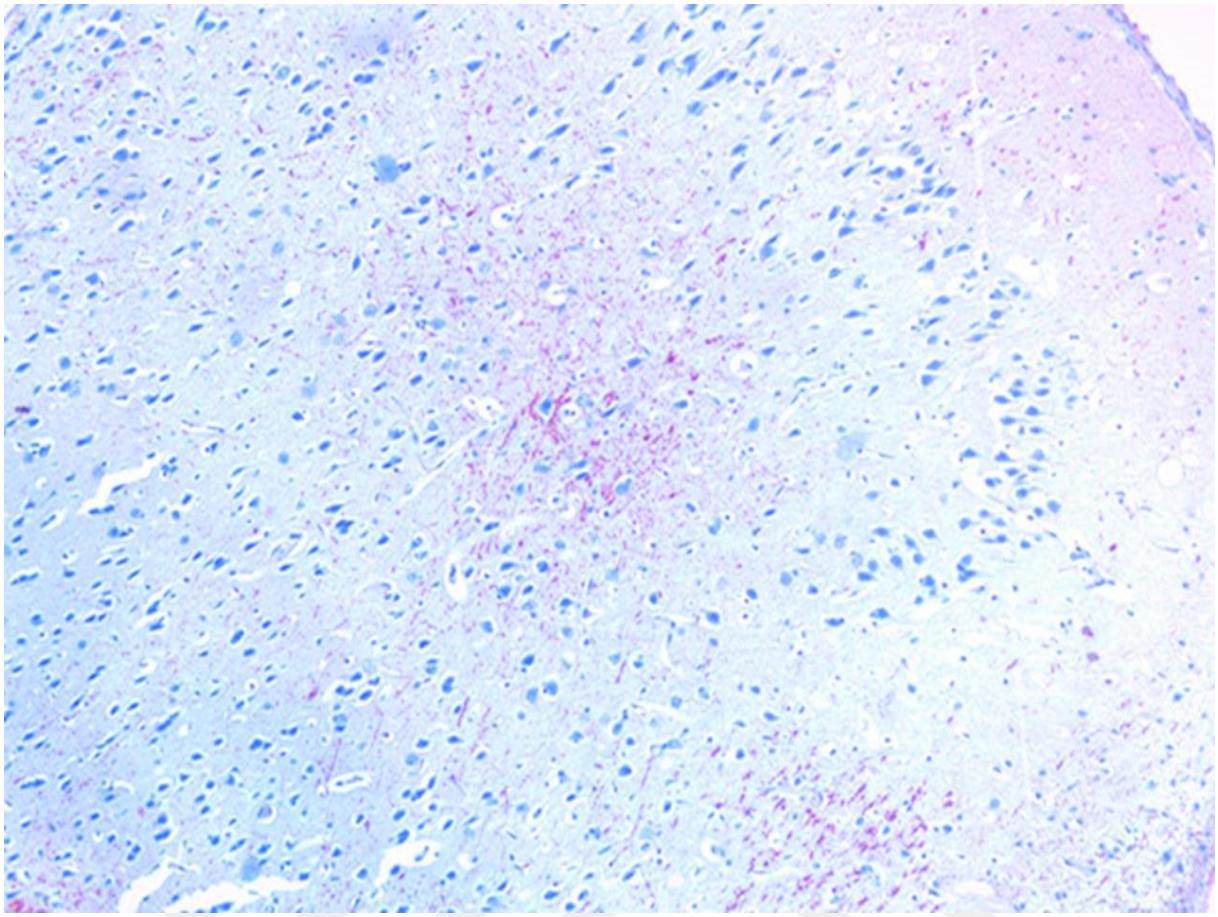
Görsel 4.104. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



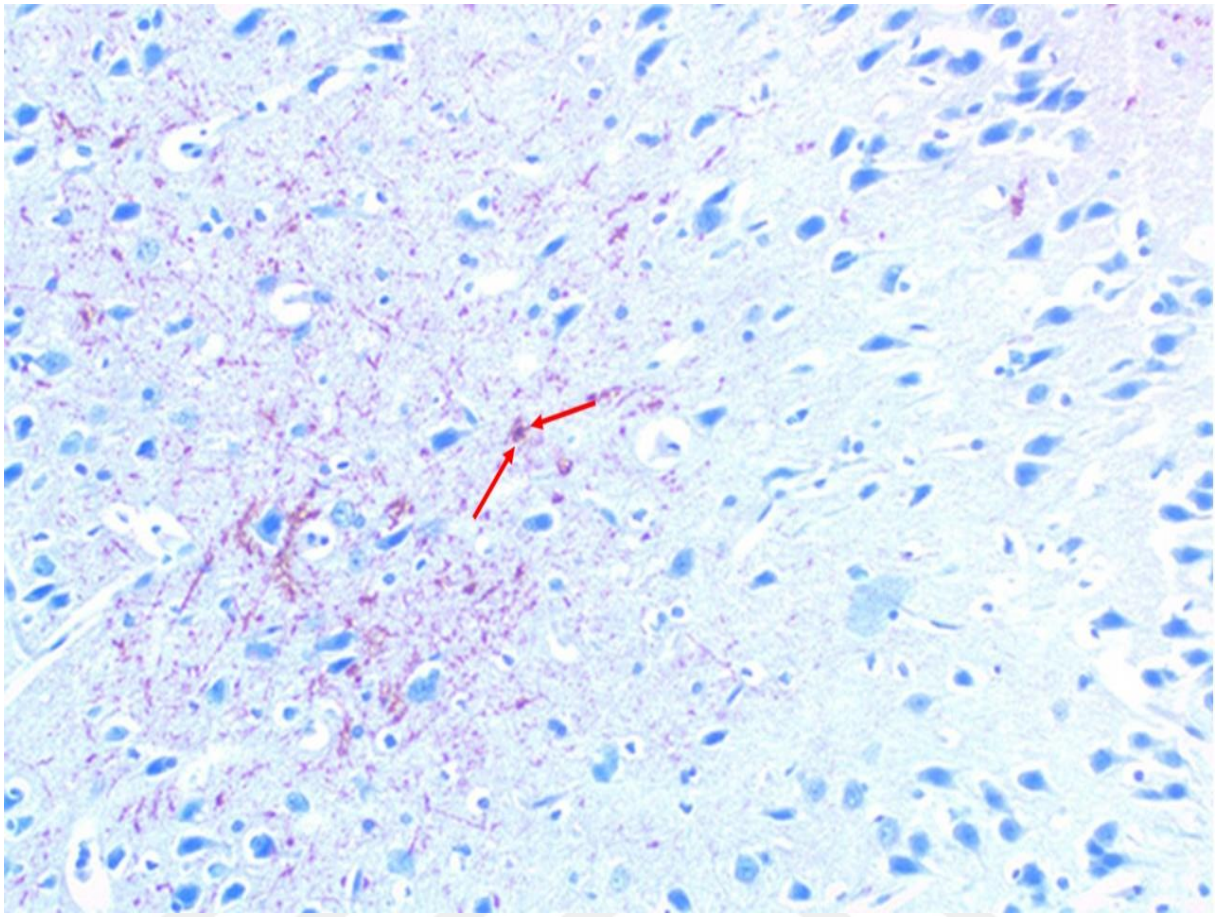
Görsel 4.105. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



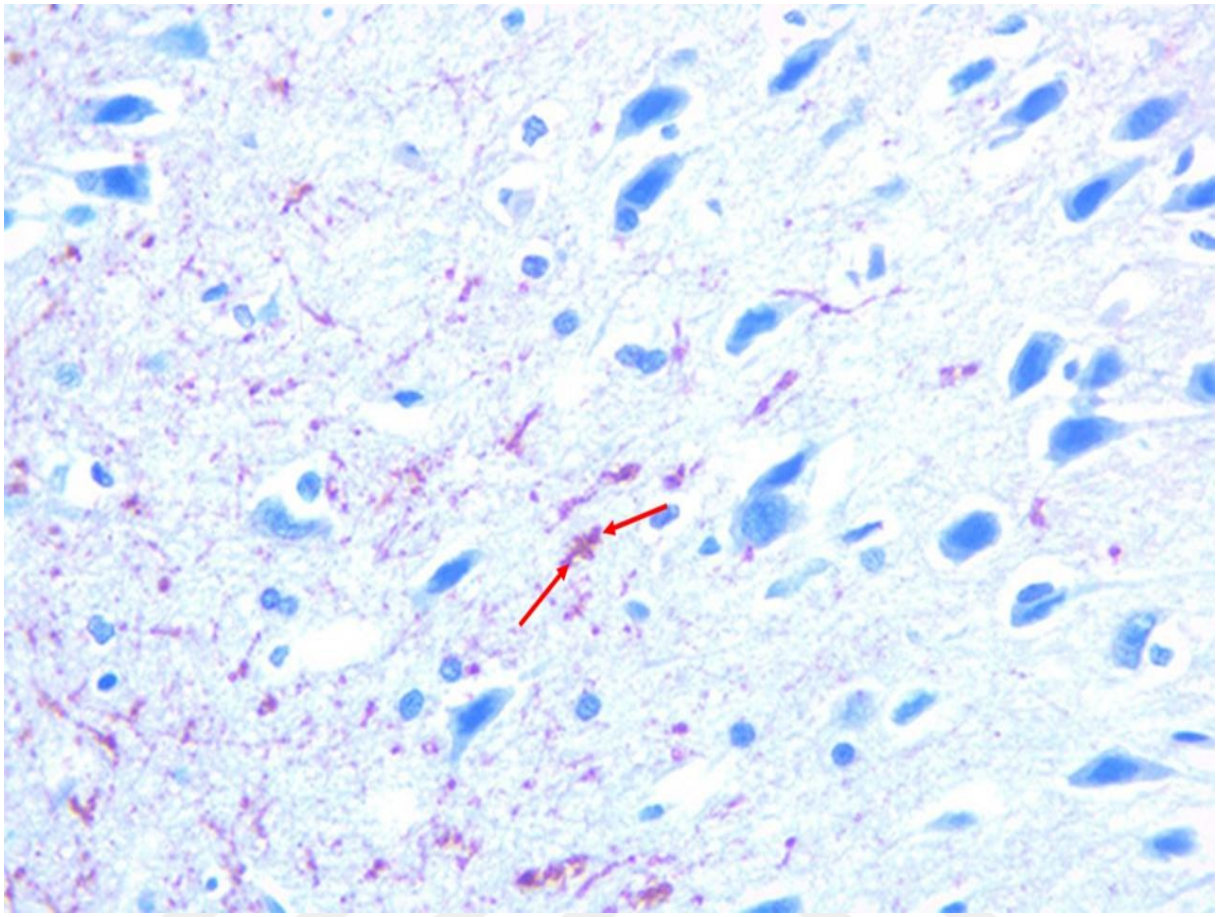
Görsel 4.106. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesi AH grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



Görsel 4.107. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



Görsel 4.108. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



Görsel 4.109. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde Aβ immünreaktivitesi (kırmızı ok). Aβ immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*

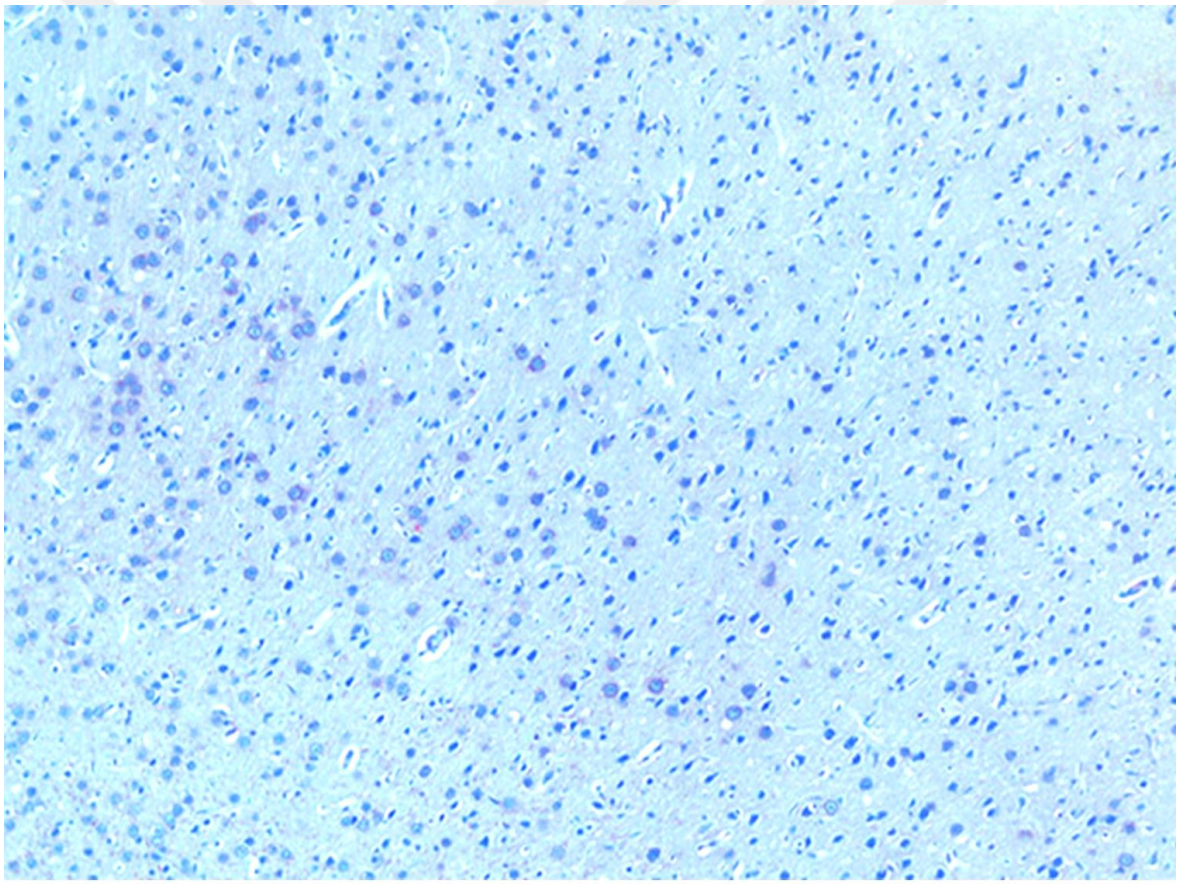
4.5.6. Dokuda CTTNBP2 düzeyleri

CTTNBP2 immünreaktivitesi için yapılan histoskor değerleri Tablo 4.43.'te verilmiştir. Cortex cerebride CTTNBP2 immünreaktivitesi; Kontrol (Görsel 4.110., Görsel 4.111., Görsel 4.112.) ve Cortexin (Görsel 4.119., Görsel 4.120., Görsel 4.121.) gruplarında benzerdi ($p>0,05$). Kontrol grubuyla kıyaslandığında AH grubunda (Görsel 4.113., Görsel 4.114., Görsel 4.115.) CTTNBP2 immünreaktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı bulundu ($p<0,05$). AH grubu ile AH+C grubu karşılaştırıldığında (Görsel 4.116., Görsel 4.117., Görsel 4.118.) CTTNBP2 immünreaktivitesi artmıştı ($p<0,05$).

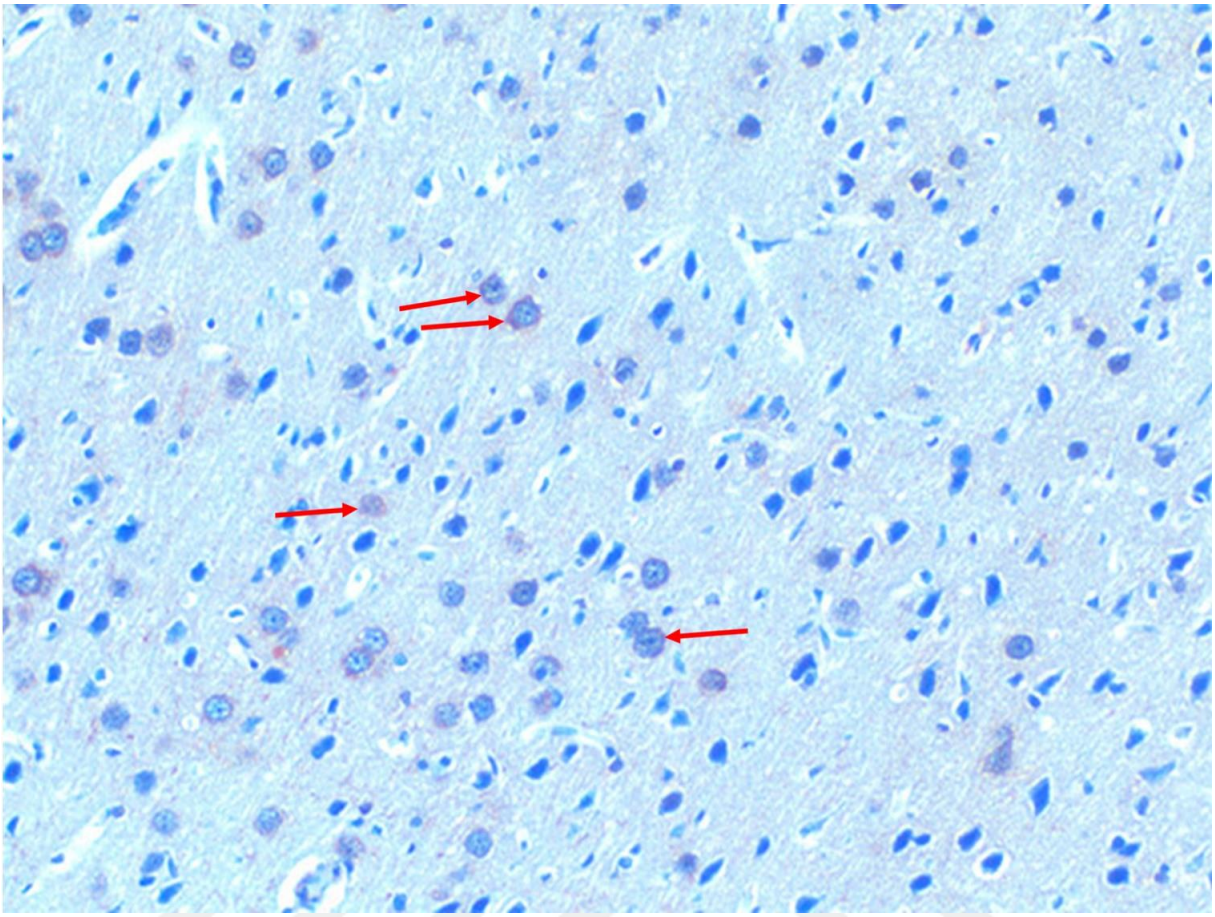
Tablo 4.43. *Cortex cerebride CTTNBP2 immünreaktivitesi (Histoskor)*

GRUPLAR	Median (mean-max)	P<0,05
KONTROL	**0,8(0,60- 0,90)**	
AH	**0,2(0,10- 0,30)[a]**	
AH+C	**0,6(0,50- 0,80)[b]**	
CORTEXİN	**0,7(0,60- 0,80)**	

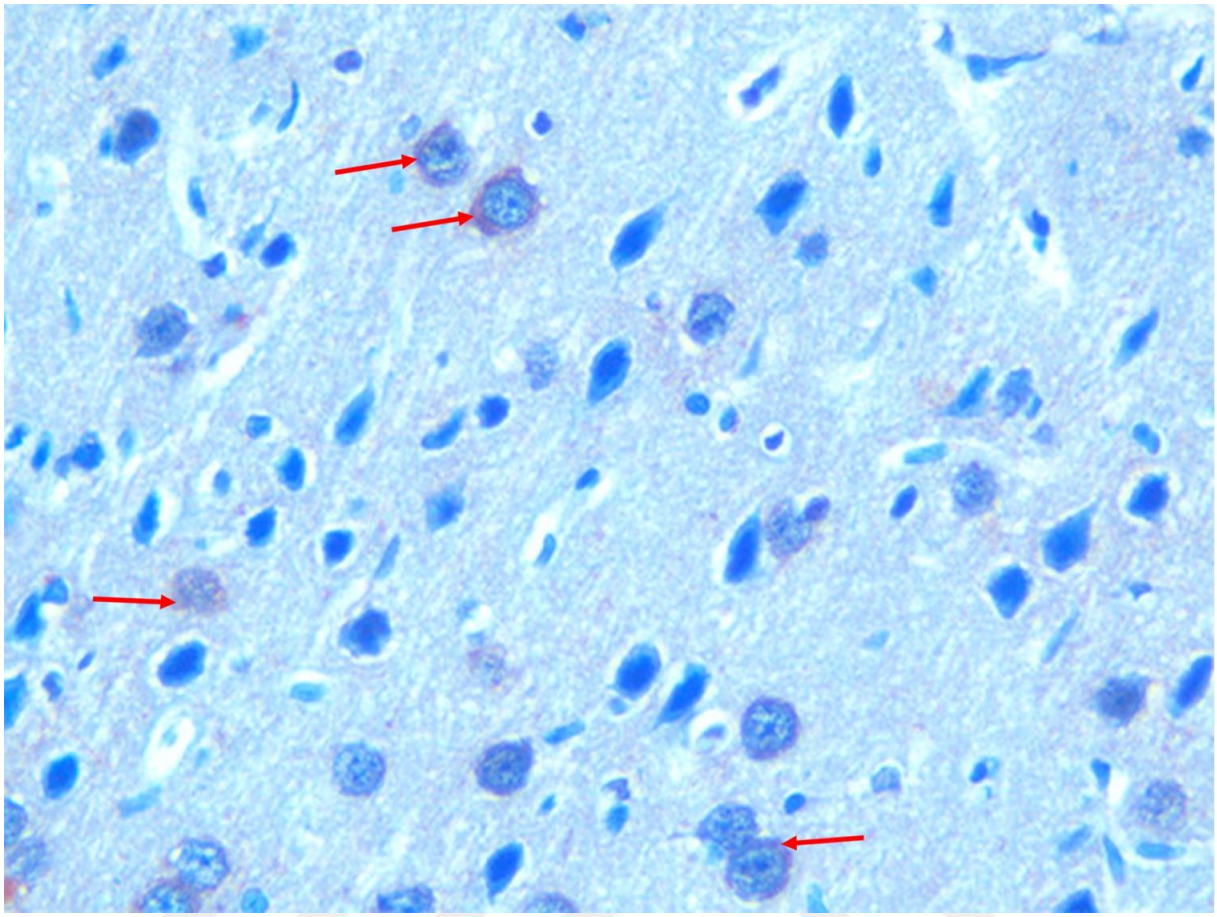
Median(min-max) olarak değerler verilmiştir.
[a]Kontrol grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).
[b]AH grubuyla kıyaslandığında (p<0,05).



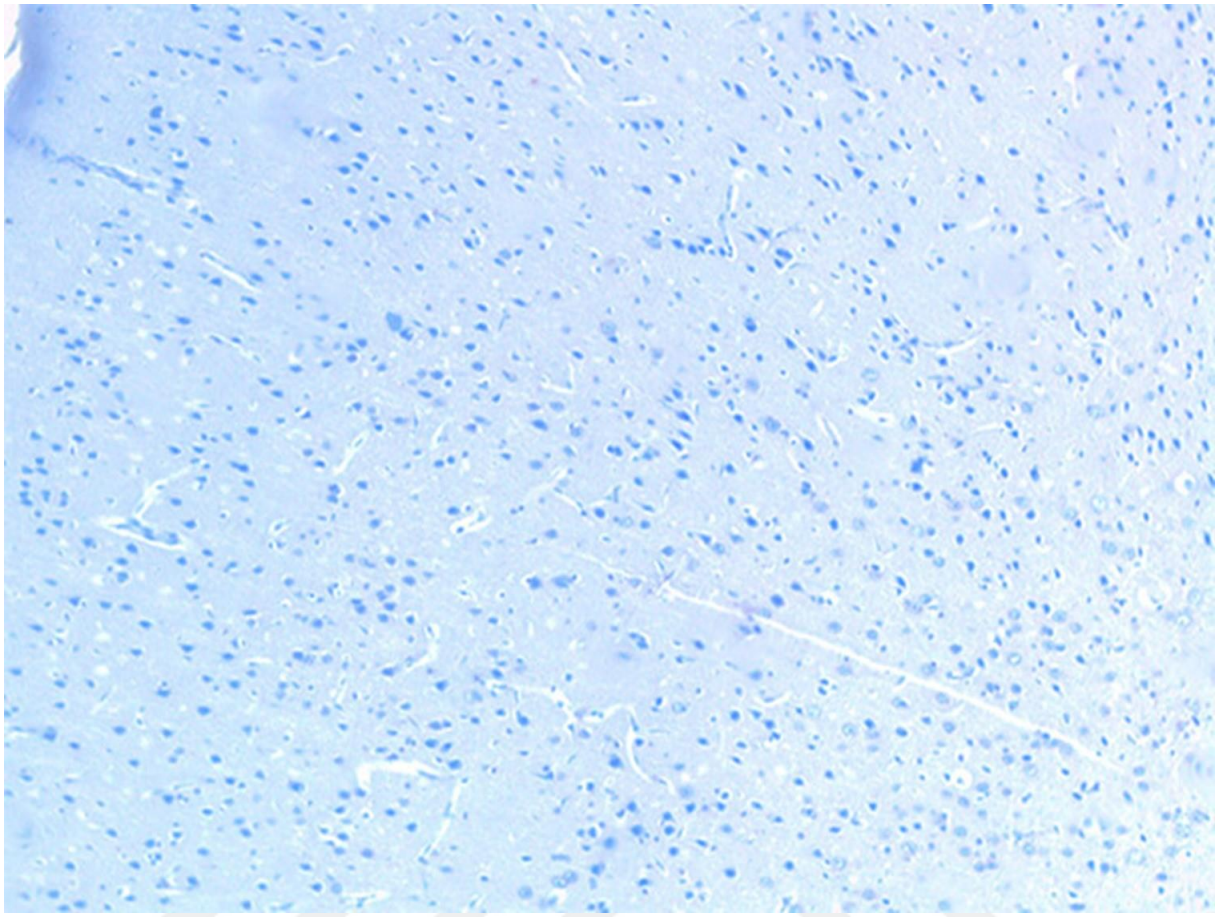
Görsel 4.110. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



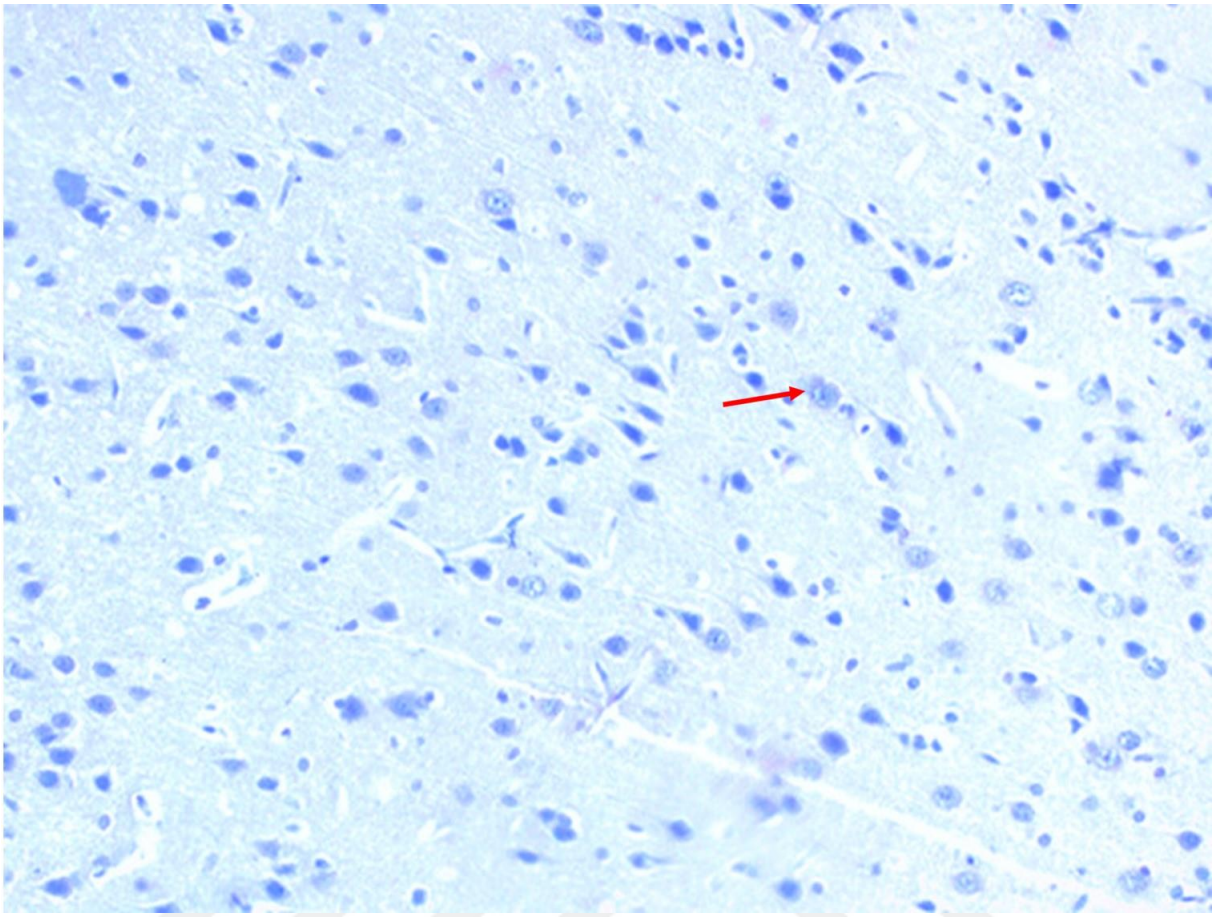
Görsel 4.111. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



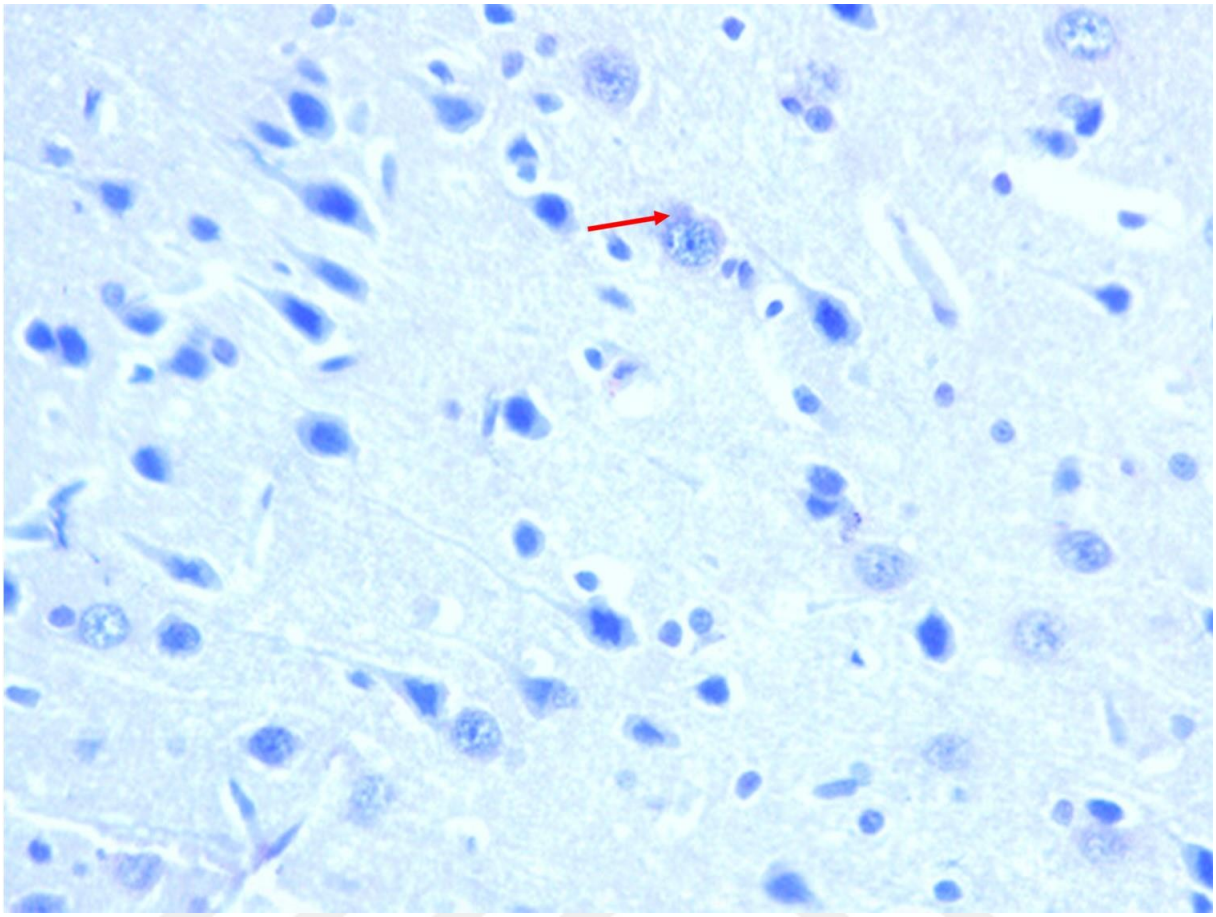
Görsel 4.112. *Kontrol grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme)*



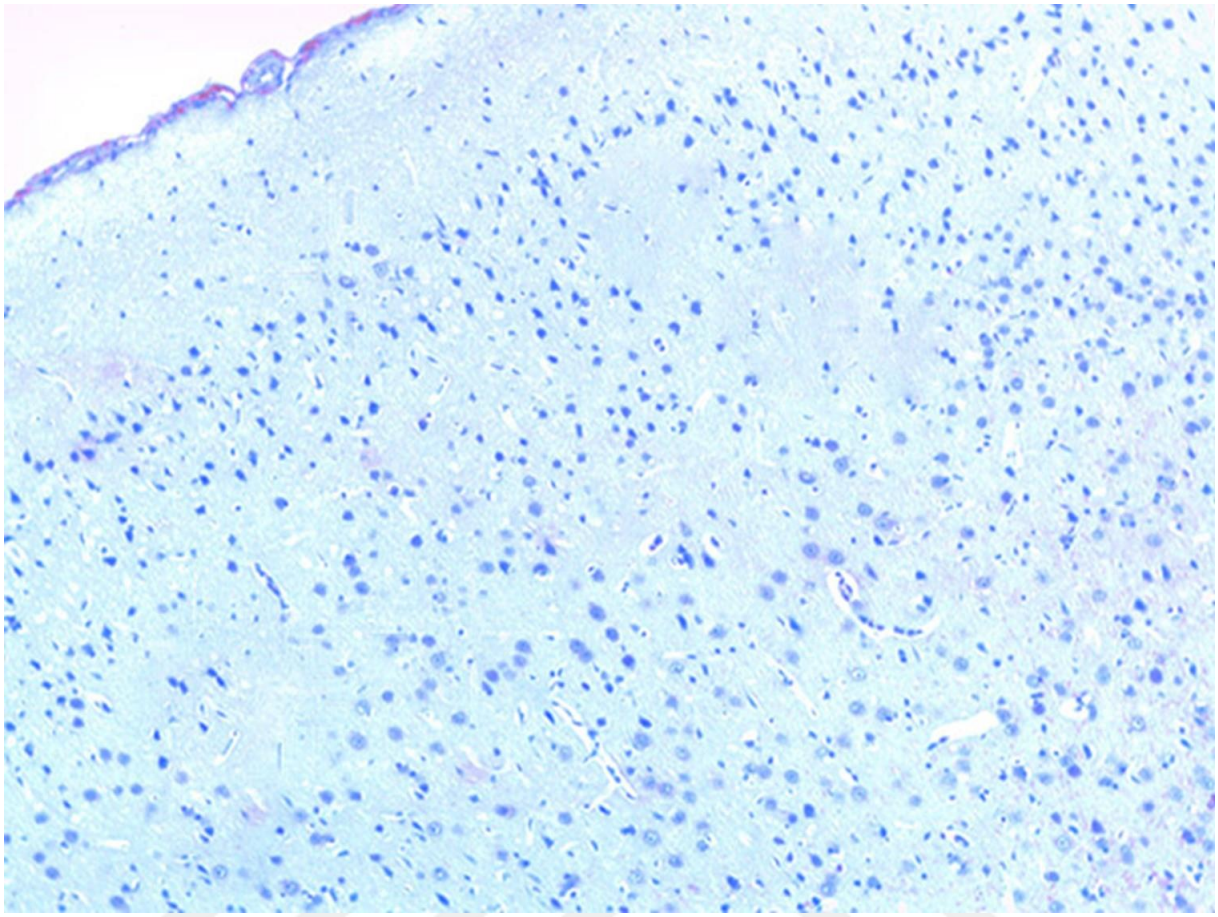
Görsel 4.113. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme).*



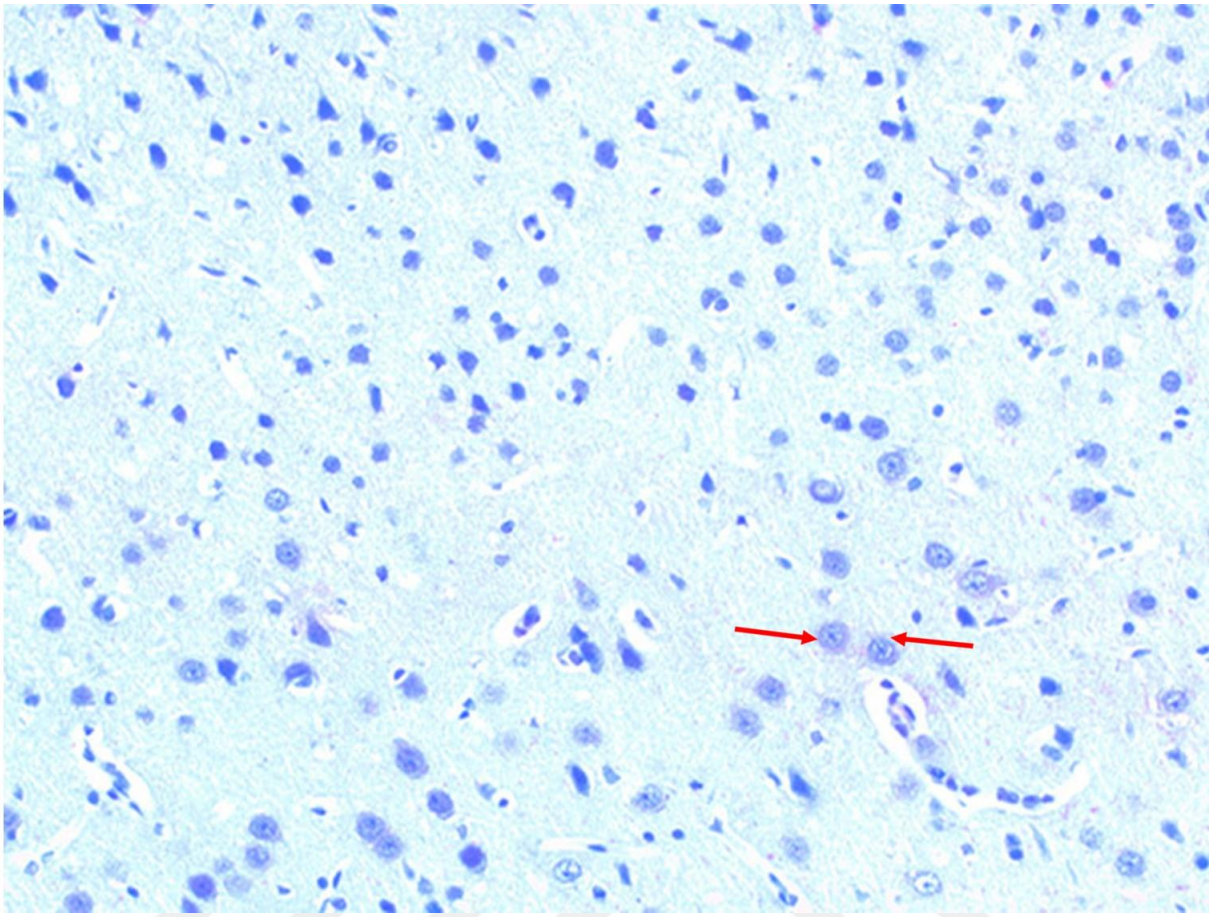
Görsel 4.114. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme).*



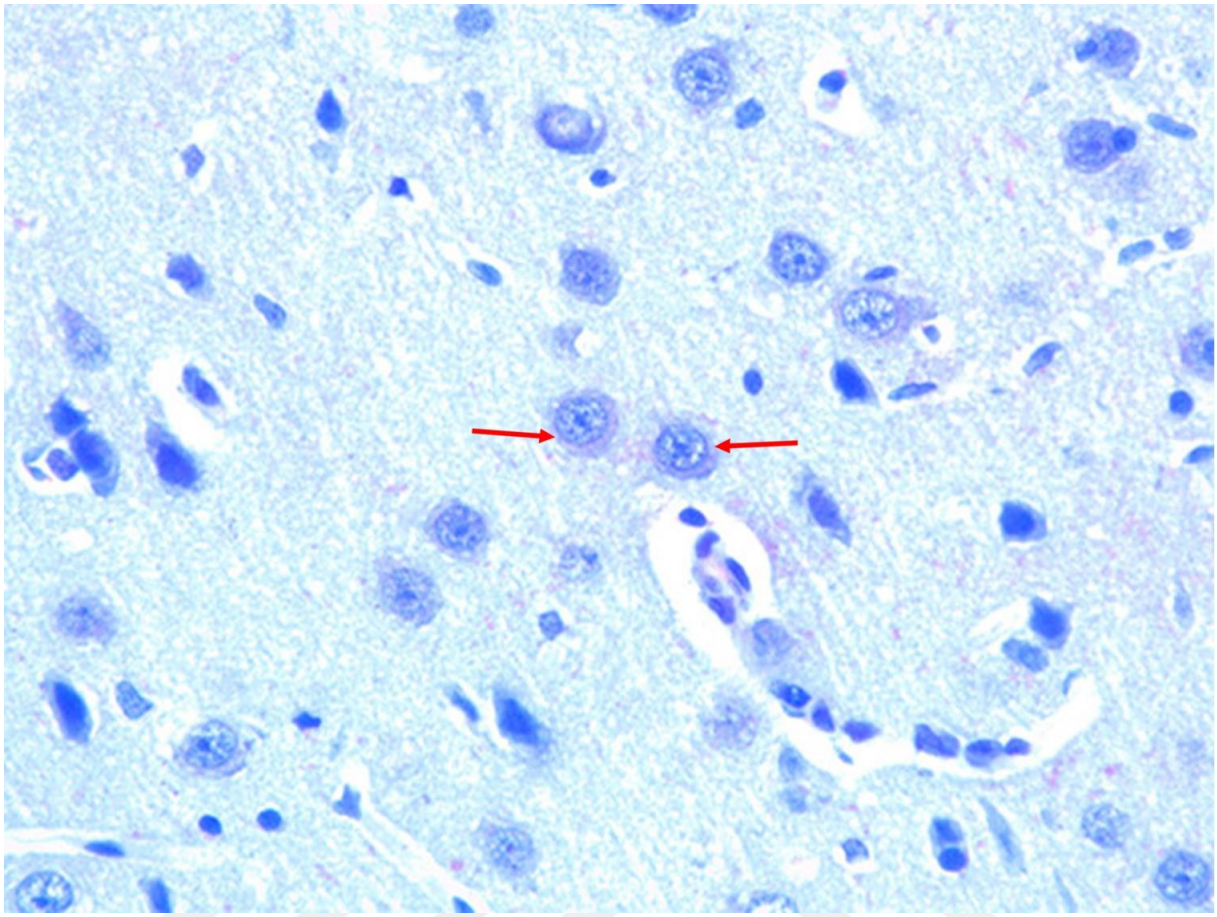
Görsel 4.115. *AH grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi kontrol grubuna göre azaldığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme).*



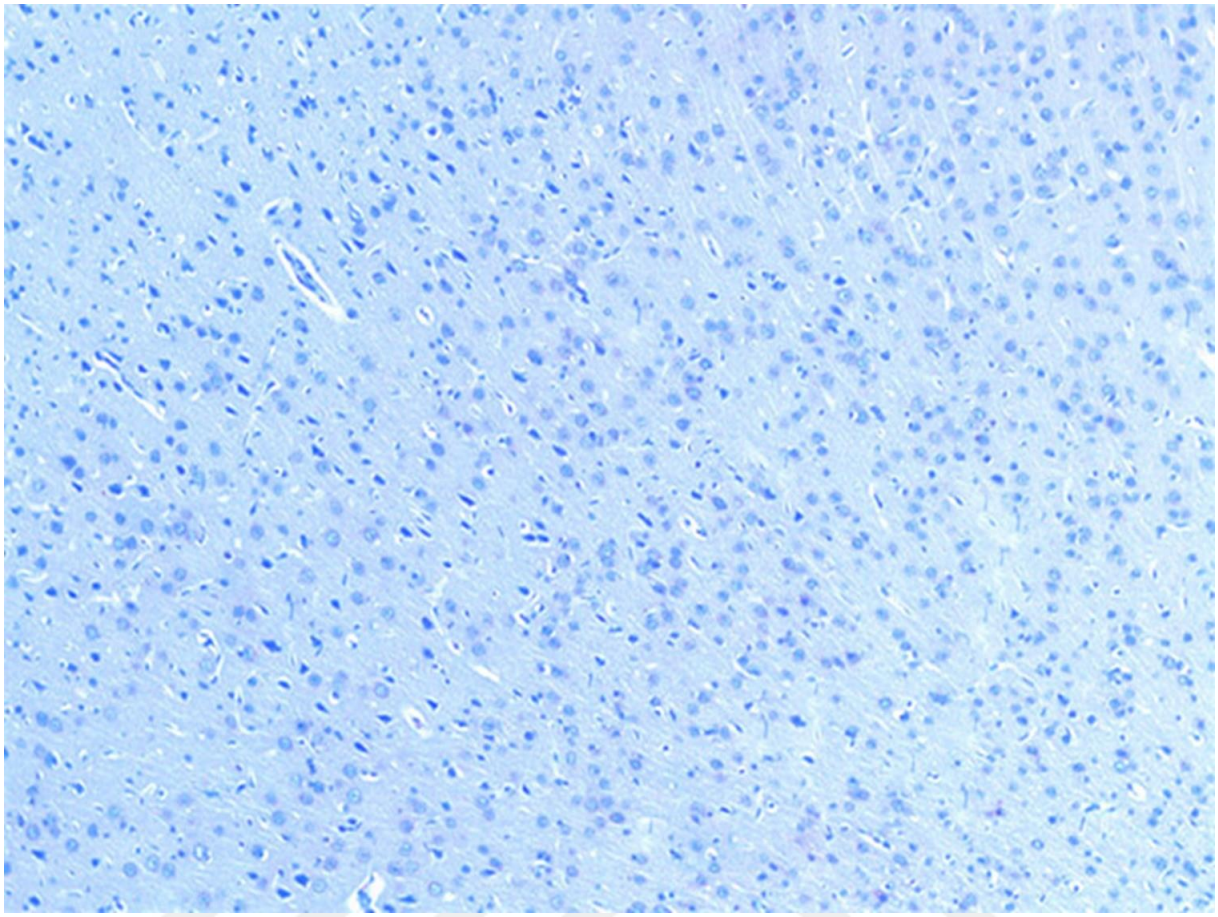
Görsel 4.116. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (10X büyütme).*



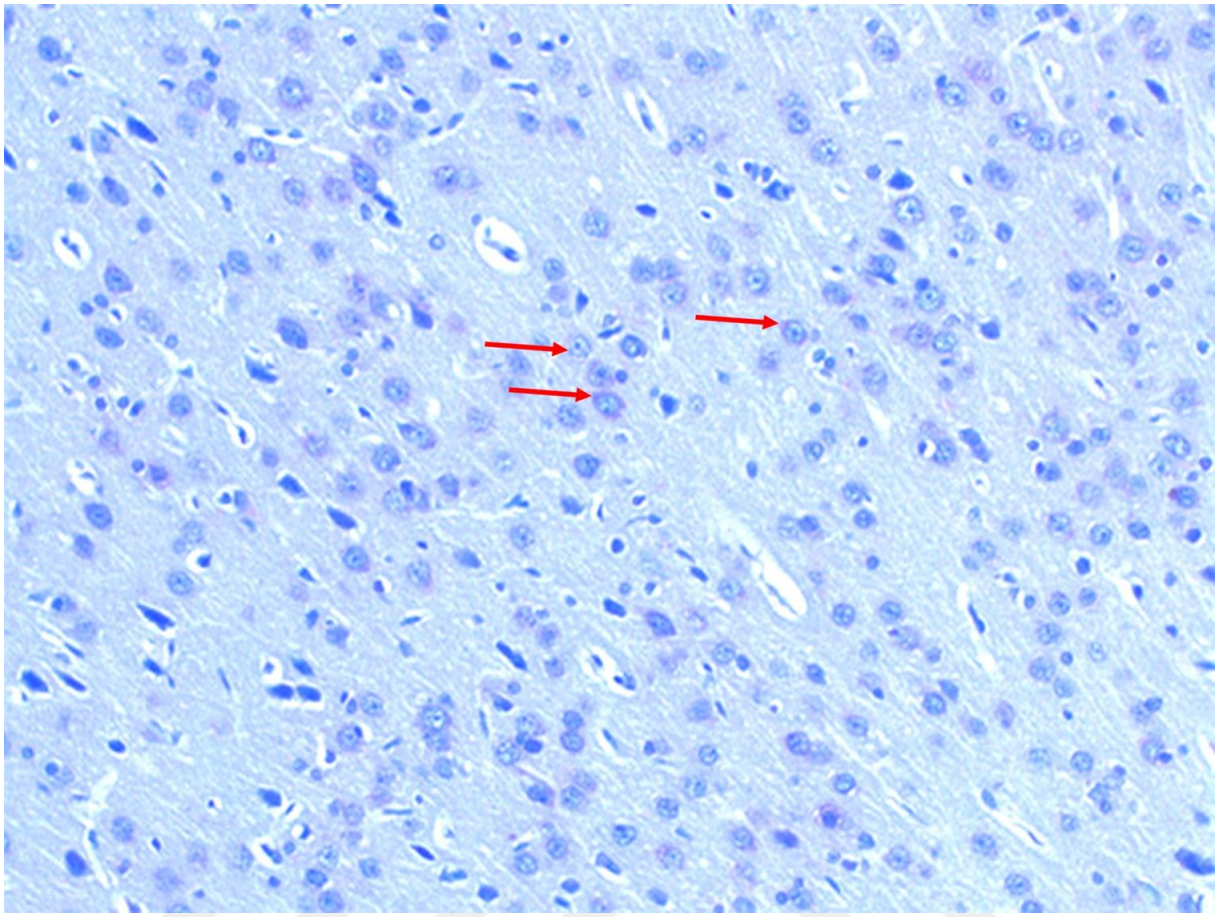
Görsel 4.117. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (20X büyütme).*



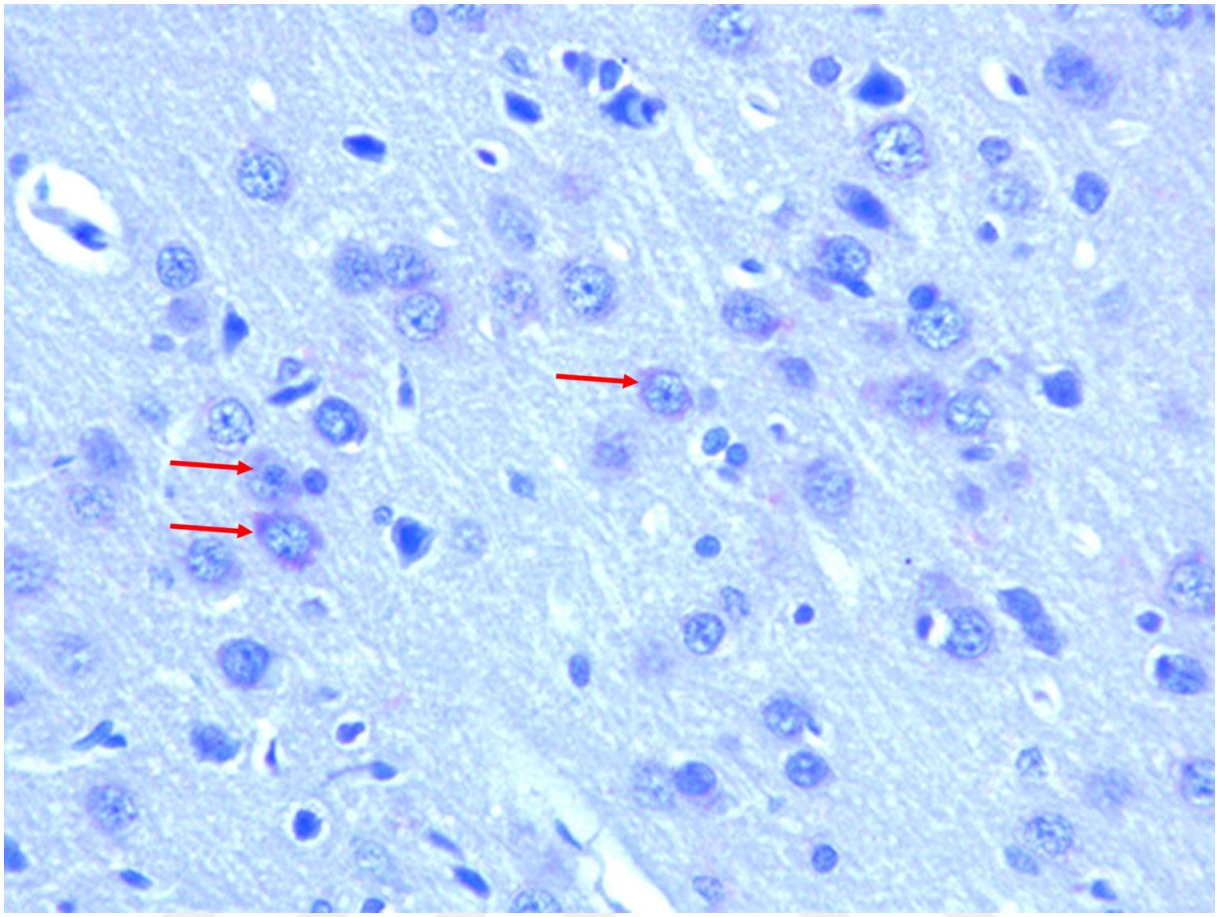
Görsel 4.118. *AH+C grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesi AH grubuna göre arttığı izlenmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır (40X büyütme).*



Görsel 4.119. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (10X büyütme)*



Görsel 4.120. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (20X büyütme)*



Görsel 4.121. *Cortexin grubu ratlara ait cortex cerebri bölgesinde CTTNBP2 immünreaktivitesi (kırmızı ok). CTTNBP2 immünreaktivitesinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmektedir. Kesitlere immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulanarak AEC kromojen ile reaksiyon alanları açık kahve veya kırmızı olarak renklendirilmiş olup, Mayers hematoksilen ile zıt boyaması yapılmıştır. (40X büyütme*)

5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER

5.1. Sonuç

Günümüzde gri dalga olarak da anılan hızla artan yaşlılık oranı, gelecekte AH vakalarının prevelansının artacağını göstermektedir. Bu nedenle hâlihazırda kesin bir tedavisi olmayan bu ilerleyici nörodejeneratif hastalığın doğru tedavi yaklaşımını keşfetmek toplum sağlığı açısından aciliyet kazanmaktadır. Uygulanan farmakolojik ilaçların KBB'den geçememesi ya da hastalığın ilerleyişini durduramaması, bu ölümcül hastalığa dair umutları azaltmaktadır.

Alzheimer'lı bireylerde anatomik kayıpların preklinik dönemden evvel ortaya çıkması, morfometrik beyin analizinin önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, AH oluşturulan sıçanlardaki cortex cerebri sahaları, cerebellum ve özellikle hafızayla ilişkilendirilen limbik sisteme ait oluşumların hacimsel olarak değerlendirilmesini amaçladık. AH gibi kompleks bir hastalığı tek başına morfometrik olarak incelemek yerine; histopatolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal ve davranış analizleriyle de morfometrik verilerimizi destekledik. AH oluşturulmuş sıçanlarda KBB'ni de geçen Cortexin adlı ilacı vererek, nörodejeneratif hasara karşı koruyucu etkisini inceledik.

Çalışmamızda yapılan ölçümlerin sonucunda, AH oluşturulan sıçan grubunda histopatolojik olarak cerebrum, hippocampus ve cerebellum dokularında hasar ve purkinje hücrelerinde kayıplar görüldü. Cortexin verilen grupta ise cerebrum, hippocampus ve cerebellum dokularındaki hasar AH'lı gruba göre daha azdı. Mikroanatomik atrofiyi destekler şekilde, makro olarak cortex cerebri (özellikle limbik sistemle ilişkili sahalar ve primer motor, primer duyu merkezleri) ve cerebellum'da hacimsel kayıplar izlendi. Cortexin verilen grupta ise bu bölgelerdeki hacimsel kayıp daha düşük olarak bulunmuştur. Bu da bize cortexin'in nöroprotektif etkisi olabileceğini göstermektedir.

Cortexin verilen sıçanlarda, AH oluşturulan gruba göre serotonin ve dopamin düzeylerinin arttığı, oksidatif stres belirteçlerinin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Özellikle hastalığın belirleyici patolojik bulgusu olagelmiş Aβ plak ve tau biyobelirteç metobolizmasındaki etkisini incelediğimizde, çalışmamızın sonuçları oldukça dikkat çekicidir. Çalışmamızda özellikle dendritik spinogenezde rol alan CTTNBP2 ile önemli bir apoptotik marker olan Kaspaz-3'ün Cortexin ilişkisi de incelenmiştir. Cortexin'in hücresel düzeyde de AH'nın etkisini azaltarak, dokuda Kaspaz-3'ü azaltırken, CTTNBP2'yi artırdığı görülmüştür. Nöroplastisitede etkili olan CTTNBP2'deki artışın, nöronal kayıplara pozitif

yönde etkisi olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca histolojik incelemelerde ve serum TAS/TOS, doku MDA düzeylerindeki değişiklikler Cortexin'in oksidatif hasarı baskılayıcı, antioksidan etkisi de olduğunu göstermektedir.

Sonuçta AH'nın özellikle limbik sistemle ilişkili sahalar başta olmak üzere, primer motor ve primer duyu sahalarında ve cerebellumda atrofi oluşturduğu; bunun yanı sıra serotonin ve dopamin dengesini bozduğu, dokuda oksidatif hasara neden olduğu görülmüştür. Çalışmamız sonucunda, Cortexin'in mikro ve makroanatomik atrofiyi, nörodejenerasyonu ve dokudaki oksidatif stresi azaltıcı etki gösterdiği saptanmıştır. Ancak literatürde bugüne kadar AH'ın tedavisinde kullanıldığına dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bulgularımıza dayanarak, Cortexin'in AH başta olmak üzere demans vb. nörodejeneratif hastalıklarda takviye bir ajan olarak kullanılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

5.2. Tartışma

Alzheimer, demansın en sık nedenleri arasındaki nörodejeneratif kronik hastalıklardan biridir. Her yıl, dünyada yaklaşık 5 milyon yeni AH vakası geliştiği varsayılmaktadır [252]. Hastalığın görülme frekansı, ölüm oranı, bireye ve topluma genel etkileri, bakım maliyetleri ile önemli bir halk sağlığı sorunudur [66]. Bu nedenle, tüm dünyada araştırmacılar ve klinisyenler tarafından oldukça araştırılan bir konu olmuş ve olmaya da devam etmektedir [75,77,84]. Ancak yapılan onca çalışmaya rağmen, hastalığın metabolik temeli tam olarak anlaşılamamış; patogenizi ve metabolizmal anomalilerin seyri arasındaki ilişki hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

AH'ya dair teropatik yaklaşımlar için araştırmacılar daha çok deneysel çalışmaları tercih etmektedirler [253-255]. Bu çalışmalarda araştırmacılar sıklıkla rodentleri tercih etmekle birlikte; genelde fare ya da sıçanların genetiğinin değiştirilmesi ya da kimyasal verilmesiyle AH modelleri oluşturulmaktadır [17,256-258]. SCP kaynaklı amnezi, AH'de olduğu gibi demansla ilgili kognitif bozuklukları incelemek için sıklıkla kullanılan bir deneysel modeldir [17]. Rodent modelinde SCP kaynaklı bilişsel kayıplar, beyinde artan oksidatif hasar ile ilişkilidir. Oksidatif stresin önemli biyobelirteçlerinden olan MDA, SCP kullanılan sıçan ve farelerde şiddetli artış göstermektedir [19-23]. SCP kaynaklı AH modellerinde, çeşitli terapotik ajanlar kullanılarak; bu ajanların dokularda meydana gelen mikroskopik ve makroskopik etkileri ile antioksidan etkileri incelenmiştir [17,259,260].

AH'lı bireylerin görüntüleri incelendiğinde genellikle beyinde atrofi, ventrikül hacminde ise artış görülmektedir [261,262]. Ancak beyin kortikal, subkortikal sahalarının ve cerebellum hacminin detaylı incelendiği çok az çalışma bulunmaktadır. Özellikle Alzheimer'lı bireylerin, hafıza problemleri, depresyon, motor aktivitede azalma, öğrenme güçlüğü, aktivitelerin koordinasyonunda ve planlanmasında güçlük gibi sorunları yaşaması cortex cerebri'de limbik sistem başta olmak üzere diğer kortikal sahaları ve cerebellumu da etkileyeceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, yaşlanma sürecinde bilişsel düşüşle birlikte, hippocampus, total beyin hacmi azalırken; ventrikül hacminin arttığı bulunmuştur [189]. Bir başka çalışmada, vahşi tip ratlarla Wistar ve Brown Norveç suşu sıçanların cortex cerebrilerine ait yapıların volümü incelenmiştir. İnceleme sonucunda laboratuvar ortamında yetiştirilen ratların korteks hacmi anlamlı derecede küçük çıkmıştır. Buradan çevresel uyaranların az olduğu, aynı besni yiyip kısıtlı alanda yaşayan sıçanların beyin morfometrisinin ciddi oranda değiştiği tespit edilmiş olup; bu durumun çevresel etkileşimin düştüğü kısıtlı aktiviteye sahip bireylerde de benzer etki edebileceği kanısına varılmıştır [263]. Fletcher ve ark., yaptıkları çalışmada hippocampus, substantia alba, fornix hacimlerini incelemişler ve bilişssel bozuklukla aralarında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Özellikle fornix'in bilişssel bozukluğun önceden tahmin edilmesi açısından etkili olduğu sonucuna varmışlar ancak hippocampus hacmiyle bilişsel bozukluk arasında bağlantı kuramamışlardır [264]. Literatürdeki çoğu çalışma hippocampus, total beyin hacmine odaklanmaktayken; biz çalışmamızda beynin AH'la ilişkili olacağını düşündüğümüz kortikal ve subkortikal alanlarını da araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada, sıçanların primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, frontal assosiasyon kortex, parietal assosiasyon korteks, temporal assosiasyon korteks, orbitofrontal korteks, cortex insularis, cortex piriformis,cortex cingularis, cortex retrosplenialis, septal bölge, prerirhinal ve cortex entorhinalis, prelimbik saha, pars basalis telencephali, primer görme ve iştme merkezleri, amygdala, hippocampus, hippokampal beyaz cevher lifleri, bulbus olfactorius, corpus callosum ve hypothalamus hacimleri stereolojik olarak incelendi.

Neocortex'in çoğu kısmını kapsayan çalışmamızda; Amygdala, formatio hippocampi, pars basalis telencephali, prelimbik saha, cortex entorhinalis ve cortex perirhinalis, orbitofrontal korteks, primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, frontal assosiasyon korteks, parietal assosiasyon korteks, temporal assosiasyon korteks, orbitofrontal korteks, cortex insularis, cortex piriformis,cortex cingularis, cortex retrosplenialis, septal bölge, cortex perirhinalis ve cortex entorhinalis, cerebellum hacimleri

AH'lı sıçanlarda, Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı. Corpus callosum, hypothalamus, bulbus olfactorius hacimlerinde ise gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamaktaydı. Ramos Bernardes da Silva Filho ve ark., yaptıkları çalışmada amygdala, cortex entorhinalis, parahippokampal gyrus, hippocampus hacimlerine bakmışlar ve AH ilerlemiş bireylerde volümlerin azaldığını belirtmişlerdir [63]. Touron ve ark, ise fronto-limbik bağlantıdaki işlevsel ve yapısal kaybın yaşlı bireylerde depresyonla ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmada, hippocampusta gri cevher hacmi ve fornix, cingulum, corpus callosum'da da beyaz cevher hacminde volumetrik kayıp bildirilmiştir [265]. Bizim çalışmamızla yine uyumlu olacak şekilde, 191'li AH'li 758 bireyin katıldığı çalışmada hastalığın seyriyle cerebellum hacminin azaldığı görülmüştür [266]. Demansla ilgili yapılan bir başka çalışmada da, thalamus, striatum, globus pallidus, amygdala ve cerebellum hacimleriyle hastalık ilişkilendirilmiş; özellikle cerebellar atrofi ve amygdala atrofisinin hastalığın başlangıcından yirmi yıl evvel tespit edilebilen atrofi modelleriyle uyumluluk gösterdiği belirtilmiştir [267]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde amygdala, cerebellum, formatio hippocampi gibi çeşitli anatomik bölgelerde hastalığa bağlı olarak oluşan hacim kaybı gözlemlenmiştir. Mevcut bilgilerimize göre AH'ın yaşlanmaya bağlı olarak oluşturabileceği morfolojik hasarı gösteren verilerimiz bu konudaki çalışmalarla uyumluydu. Peki beyinde oluşan morfometrik kayıplar mı AH'na sebep olur, yoksa AH oluştuğu için mi morfometrik kayıplar gözlenir? İşte bu soruların yanıtını aramak için morfometrik kökenli çalışmamızı histopatolojik ve biyokimyasal verilerle destekledik.

AH'nin nöropatolojisi incelendiğinde ilk bulunan Aβ plaklar ve NFY oluşumuna sebep veren ptau, günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır. AH ile ilgili çalışma yapan birçok araştırmacının gündeminde hala bu yapıların olması, hastalığın klinik seyrini belirlemede etkilerini sürdürmelerinden kaynaklanmaktadır [79,268,269]. McDade ve ark. [270], 856 erken dönem Alzheimer hastasının raporlarıyla yaptıkları çalışmada, 24 aylık ilaç tedavisi uyguladıkları hastaların sonuçlarını değerlendirmek için plazma Aβ ve ptau biyobelirteçlerini kullanarak hastaların iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Transgenik AH'lı sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise, bu sıçanlarda erken başlangıçlı AH semptomları görüldüğünü belirtmişler; buna ek olarak taupathiye bağlı olarak artmış NFY ile cortex cerebri ve hippocampusta nöron kaybı bildirmişlerdir [271]. Pang ve ark. ise, insanlaştırılmış Aβ dizisine sahip knock-in bir sıçan modeli oluşturmuş ve bunu diğer transgenik fare modelleriyle kıyaslamışlardır. Çalışmalarının sonucunda insanlaştırılmış Aβ dizisine sahip sıçanlarda, diğer transgenik farelerde görülmeyen şekilde Aβ plaklarının birikmesi,

taupathy, ilerleyici sinaptik dejenerasyon, bilişsel eksiklikler, nöronal apoptoz ve nekroptoz ile beyin atrofisini gözlemlemişlerdir [272]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AH grubundaki sıçanlarda kontrol ve tedavi gurubuna göre artmış Aβ, Ptau immünoreaktivitesi görülmektedir. Yine histolojik bulgularımız da literatürle uyuşacak şekilde cortex cerebri, hippocampus ve cerebellumda nöral ve nöroglial dejenerasyon izlenmiştir. Özellikle nöronlardaki mikrotübül yapısı, dendritik spinogenez ve dendrit bakımıyla ilişkili bir protein olan CTTNBP2 bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çünkü AH'nda görülen taupathy, sitoskeletondaki bozulmaların da habercisidir. Ayrıca hücre içi hareketliliği, membran trafiğine de cortactin üzerinden etki etmektedir [273]. Çalışmamız sonucunda AH'lı sıçanlarda ptau immünreaktivitesi aartarken, CTTNBP2 immünreaktivitesinin kontrol ve tedavi gruplarına göre azaldığını bulduk. CTTNBP2 üzerine yapılan bir çalışmada, buradaki mutasyonun otizm bozukluklarına sebebiyet verdiği ve mikrotübül ve dendritik spinogenez ile nöron morfometrisine olan önemli katkıları nedeniyle nörolojik bozukluklar açısından daha fazla incelenmesi gerektiği belirtilmiştir [274]. Tüm bu verilerimizin morfometrik sonuçlarımızı desteklemesi hipotezimizin doğru yönde olduğunu kanıtlar niteliktedir. Ayrıca CTTNBP2 ile ilgili elde ettiğimiz sonuçların da literatüre önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Serotonin ve dopamin düzeylerindeki değişkenlik, çoğu nörodejeneratif ve nöropskiyatrik hastalığın kökeninde araştırmacıların karşısına çıkmaktadır [275,276]. Serotonin ve dopamin reseptörlerindeki aktivasyon özellikle prefrontal korteksteki nöronal aktivasyonla da ilişkilidir ve bu nedenle bu bölge Otizm, Şizofreni ve AH'nın da içinde bulunduğu demans gibi rahatsızlıklarda oldukça etkilenmektedir [277]. Yapılan bir çalışmada, serotoninin, microbiota-barsak-beyin eksenine düzenleyici etkisine değinilmiştir [278]. Litvinova ve ark. [189], ise oluşturdukları AH modeli sıçanların, nuc. accumbens, hypothalamus ve striatumlarında dopamin ve serotonin seviyelerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir [279]. Biz bu çalışmada, beyin ve cerebellum için önemli nörotransmitterler olan serotonin ve dopamini hem serumda hem dokuda analiz ettik. Bulgularımızın sonucunda AH grubundaki ratların hem serum serotonin, dopamin düzeylerinde; hem de dokudaki immünreaktivite histoskorlarında azalma gördük. Bu serotonin ve dopamin seviyelerindeki azalmanın, salgılandıkları bölgelerdeki doku hasarıyla ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Cortexin'in, serotonin ve dopamin seviyesini, beyinde antioksidan aktivitesini düzenleyici etkisi olduğu bildirilmiştir [26,27]. Yapılan son çalışmalarda, Cortexin'in

hastalarda kognitif bozukluk düzeyinde olumlu yönde değişikliklere neden olduğu, depresyon düzeyinde ve nörolojik semptomlarda ise azalma oluşturduğu saptanmıştır [28,29]. Optimum dengeli bir bileşime sahip, çok bileşenli bir peptit ilacı olan Cortexin'in; birçok nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir [27]. Elde ettiğimiz veriler göz önüne alındığında, AH kaynaklı beynin çeşitli alanlarında meydana gelen hacim kayıplarının Cortexin ile önemli ölçüde engellenebildiği görülmekteydi. Morfolojik verilerimizi, biyokimyasal ve immünohistokimyasal verilerle kompanse ettiğimizde; hasta gruplarında artan oksidatif hasarın ve toksisitenin Cortexin kullanımıyla geriye döndürülebildiğini söylemek mümkündür. Özellikle Cortexin'in bilinen antioksidan özelliği sayesinde oluşan serbest radikalleri süpürücü etki yaptığı; nöroprotektif etkinliği ile de azalan dopamin ve serotonin düzeyinde artışa neden olarak oluşan hasarı engelleyebildiği düşüncesindeyiz.

Tyurenkov ve ark.'nın, hafıza bozukluğu ve serebral dolaşım üzerine yaptıkları bir çalışmada, Cortexin uygulanmasının, sıçanlarda hafıza bozukluğunun ciddiyetini azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, Cortexin uygulamasının olumlu etkisi, ilacın kesilmesinden 10 gün sonra da devam etmiş ve ikinci bir tedavi küründen sonra etkisi yoğunlaşmıştır. Aynı çalışmadaki sıçanlarda, hippocampusun CA1 ve CA3 bölgesindeki nörodistrofik süreçlerin şiddetini azalttığı vurgulanmıştır [210]. Bizim çalışmamızda da, Morris su tankı testinden elde ettiğimiz veriler bu bilgileri desteklemektedir. Anatomik olarak hasar tespit ettiğimiz AH grubunda, testteki başarı oranının düştüğü; Cortexin uygulaması ile hem oluşan doku hasarında azalma hem de deneklerin testteki başarı oranında ki artış Tyurenkov ve ark.'nı destekler niteliktedir. Yakovlev ve ark. ise glutamat kaynaklı hücre ölümü yaptıkları bir kültür çalışmasında Cortexin'in özellikle Kaspaz 8 ve Kaspaz 1, 3, ve 9'u inhibe ederek beyinde nöroprotektif bir mekanizma açığa çıkardığını bulmuşlardır [280]. 7-12 yaş arası çocuklarda hafıza bozukluğunun araştırıldığı bir diğer çalışmada da Cortexin verilen vakaların %86.7 sinde iyileşme olduğu bildirilmiştir [30]. Sıçanlarda yapılan bir hızlı-yaşlanma modelinde Cortexin'in, pro- ve antioksidatif sistemlerin oranını düzenlediği ve hem beyinde hem sistemik düzeyde önemli bir anti-inflamatuar etki gösterdiği ayrıca Kaspaz-8'i inhibe ettiği bildirilmiştir [26]. Yaptığımız çalışmanın bulgularına baktığımızda da, antioksidan karakterli Cortexin'in, AH oluşturulmuş sıçanlardaki artan MDA, TOS seviyesini düşürüp, azalmış TAS seviyesini artırarak; oluşan oksidatif hasarı azalttığını söylemek mümkündür. Dokudaki mevcut oksidatif hasarın azalması, programlanmış hücre

ölümlerini de azaltmıştır. Çalışmamızda Cortexin uygulmasıyla azalan Kaspaz-3 düzeyi de bunun göstergesidir.

5.3. Öneriler

Bu çalışmanın verilerine dayanarak, yapılacak yeni çalışmalara şu önerilerde bulunulabiliriz:

İlerleyici bir hastalık olan AH'nın tanısının koyulması genellikle semptomlar ortaya çıktıktan ve bilişsel bozukluk başladıktan sonra konulmaktadır. Hastalığın başlangıcının öngörülemez olması, AH'nın seyrinin anlaşılması ve tedavi sürecini de etkilemektedir. Günümüzde hastalığın seyrini anlamak için bireylerde radyolojik görüntüleme yöntemleri ve biyobelirteçler kullanılmaktadır. Ancak AH'da hangi biyobelirteçlerin daha etken olduğu henüz anlaşılamamıştır. Bu nedenle yapılacak deneysel çalışmaların özellikle insanda yapılamayan biyobelirteç etkinliği ve progresyonun anlaşılması açısından önem arz ettiği görülmektedir. Birçok araştırmacının, bu nedenle transgenik ya da AH modeli oluşturulmuş rodentlerde biyobelirteçleri ve sinir sistemine ait yapıların morfometrisini incelediği görülmektedir.

Ülkemizde özellikle sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda, çalışmamızda olduğu üzere histolojik preparatlar üzerinden morfometrik ölçümler yapılmaya çalışılmaktadır. Bu durumda preparatların saklanması ve hazırlanması sırasında dokularda büzüşme ve kayıplar olabilmektedir. Ayrıca bu durumda çalışılan deney hayvanının nöroanatomisine iyi hakim olmak ve stereotaksiyle dikkatlice disseksiyonların yapılması gerekmektedir. Dünyada yaygın olarak kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri doku kaybı olmaması ve in vivo analiz yapılabilmesi açısından kolaylık sağlayıcıdır. Deney hayvanlarına yönelik radyolojik görüntüleme cihaz ve aparatlarıyla yapılacak çalışmaların, doku kaybı olmadan ve daha geniş alanlarda yapılabilmesine olanak sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, Cortexin'in antioksidan ve nöroprotektif etkisi olduğunu söyleyebiliriz. Daha geniş çaplı çalışmalarla ya da farklı deney hayvanları türlerinde yapılacak planlamalarla Cortexin'in AH'de olası rolü netleştirilebilinecektir. Belki de daha geniş çaplı faz çalışmalarıyla olası tedavi protokolüne girebilecektir.

KAYNAKÇA

[1]. Michel J.-P. (2015). Who World Report on Ageing 2015. Retrieved from Luxembourg:

[2]. Samanci Tekin Ç. and Kara F. (2018). "Dünyada Ve Türkiye'de Yaşlılık". Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi (IBAD), 3 (1), 219-229. doi:10.21733/ibad.370584

[3]. Tüİk. (2018). 2018 Nüfus Projeksiyonları, 2025-2080 (Bulletin). from TÜİK

[4]. Shin J. H. (2022). "Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022". Annals of Rehabilitation Medicine, 46 (2), 53-59. doi:10.5535/arm.22027

[5]. Dua T., Seeher K., Sivananthan S., Chowdhary N., Pot A. M. and Saxena S. (2017). "World Health Organization's Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017-2025". 13, P1450-P1451. doi:10.1016/j.jalz.2017.07.758

[6]. Almkvist O. (1996). "Neuropsychological Features of Early Alzheimer's Disease: Preclinical and Clinical Stages". Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum, 165, 63-71. doi:10.1111/j.1600-0404.1996.tb05874.x

[7]. Ball M. J. (1977). "Neuronal Loss, Neurofibrillary Tangles and Granulovacuolar Degeneration in the Hippocampus with Ageing and Dementia. A Quantitative Study". Acta Neuropathologica, 37 (2), 111-118. doi:10.1007/bf00692056

[8]. Braak H. and Braak E. (1991). "Neuropathological Stageing of Alzheimer-Related Changes". Acta Neuropathologica, 82 (4), 239-259. doi:10.1007/bf00308809

[9]. Scheff S. W., Price D. A., Schmitt F. A., Dekosky S. T. and Mufson E. J. (2007). "Synaptic Alterations in Ca1 in Mild Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment". Neurology, 68 (18), 1501-1508. doi:10.1212/01.wnl.0000260698.46517.8f

[10]. Schultzberg M., Lindberg C., Aronsson A. F., Hjorth E., Spulber S. D. and Oprica M. (2007). "Inflammation in the Nervous System--Physiological and Pathophysiological Aspects". Physiology & Behavior, 92 (1-2), 121-128. doi:10.1016/j.physbeh.2007.05.050

[11]. Kamat P. K., Kalani A., Rai S., Swarnkar S., Tota S., Nath C. and Tyagi N. (2016). "Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies". Molecular Neurobiology, 53 (1), 648-661. doi:10.1007/s12035-014-9053-6

[12]. Verdile G., Fuller S., Atwood C. S., Laws S. M., Gandy S. E. and Martins R. N. (2004). "The Role of Beta Amyloid in Alzheimer's Disease: Still a Cause of Everything or the Only One Who Got Caught?". Pharmacological Research, 50 (4), 397-409. doi:10.1016/j.phrs.2003.12.028

[13]. Mandour D. A., Bendary M. A. and Alsemeh A. E. (2021). "Histological and Imunohistochemical Alterations of Hippocampus and Prefrontal Cortex in a Rat Model of Alzheimer Like-Disease with a Preferential Role of the Flavonoid "Hesperidin"". Journal of Molecular Histology, 52 (5), 1043-1065. doi:10.1007/s10735-021-09998-6

[14]. Stopford C. L., Thompson J. C., Neary D., Richardson A. M. and Snowden J. S. (2012). "Working Memory, Attention, and Executive Function in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia". Cortex, 48 (4), 429-446. doi:10.1016/j.cortex.2010.12.002

[15]. Pezze M. A., Marshall H. J. and Cassaday H. J. (2017). "Scopolamine Impairs Appetitive but Not Aversive Trace Conditioning: Role of the Medial Prefrontal Cortex". The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 37 (26), 6289-6298. doi:10.1523/jneurosci.3308-16.2017

[16]. Klinkenberg I. and Blokland A. (2010). "The Validity of Scopolamine as a Pharmacological Model for Cognitive Impairment: A Review of Animal Behavioral Studies". Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 34 (8), 1307-1350. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.04.001

[17]. Tang K. S. (2019). "The Cellular and Molecular Processes Associated with Scopolamine-Induced Memory Deficit: A Model of Alzheimer's Biomarkers". Life Sciences, 233, 116695. doi:10.1016/j.lfs.2019.116695

[18]. Tsikas D. (2017). "Assessment of Lipid Peroxidation by Measuring Malondialdehyde (Mda) and Relatives in Biological Samples: Analytical and Biological Challenges". Analytical Biochemistry, 524, 13-30. doi:10.1016/j.ab.2016.10.021

[19]. Zhang S. J., Luo D., Li L., Tan R. R., Xu Q. Q., Qin J., Zhu L., Luo N. C., Xu T. T., Zhang R., Yang L. and Wang Q. (2017). "Ethyl Acetate Extract Components of Bushen-Yizhi Formula Provides Neuroprotection against Scopolamine-Induced Cognitive Impairment". Scientific Reports, 7 (1), 9824. doi:10.1038/s41598-017-10437-4

[20]. Giridharan V. V., Thandavarayan R. A., Sato S., Ko K. M. and Konishi T. (2011). "Prevention of Scopolamine-Induced Memory Deficits by Schisandrin B, an Antioxidant Lignan from Schisandra Chinensis in Mice". Free Radical Research, 45 (8), 950-958. doi:10.3109/10715762.2011.571682

[21]. Sinha A., Tamboli R. S., Seth B., Kanhed A. M., Tiwari S. K., Agarwal S., Nair S., Giridhar R., Chaturvedi R. K. and Yadav M. R. (2015). "Neuroprotective Role of Novel Triazine Derivatives by Activating Wnt/B Catenin Signaling Pathway in Rodent Models of Alzheimer's Disease". Molecular Neurobiology, 52 (1), 638-652. doi:10.1007/s12035-014-8899-y

[22]. Qu Z., Zhang J., Yang H., Gao J., Chen H., Liu C. and Gao W. (2017). "Prunella Vulgaris L., an Edible and Medicinal Plant, Attenuates Scopolamine-Induced Memory Impairment in Rats". Journal of Agricultural and Food Chemistry, 65 (2), 291-300. doi:10.1021/acs.jafc.6b04597

[23]. Mostafa D. K., Ismail C. A. and Ghareeb D. A. (2016). "Differential Metformin Dose-Dependent Effects on Cognition in Rats: Role of Akt". Psychopharmacology, 233 (13), 2513-2524. doi:10.1007/s00213-016-4301-2

[24]. Coulter P. M., 2nd, Bautista E. A., Margulies J. E. and Watson J. B. (1993). "Identification of Cortexin: A Novel, Neuron-Specific, 82-Residue Membrane Protein Enriched in Rodent Cerebral Cortex". Journal of Neurochemistry, 61 (2), 756-759. doi:10.1111/j.1471-4159.1993.tb02183.x

[25]. Zarubina I. V. and Shabanov P. D. (2011). "Cortexin and Cortagen as Correcting Agents in Functional and Metabolic Disorders in the Brain in Chronic Ischemia". Eksperimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiia, 74 (2), 8-15.

[26]. Gulyaeva N. V. (2018). "Molecular Mechanisms of Brain Peptide-Containing Drugs: Cortexin". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 118 (10), 93-96. doi:10.17116/jnevro201811810193

[27]. Fedin A. I., Belskaya G. N., Kurushina O. V., Kovalchuk V. V., Starych E. V., Chichanovskaya L. V. and Baranova O. A. (2018). "Dose-Dependent Effects of Cortexin in Chronic Cerebral Ischemia (Results of a Multicenter Randomized Controlled Study)". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 118 (9), 35-42. doi:10.17116/jnevro201811809135

[28]. Gomazkov O. A. (2015). "Cortexin. Molecular Mechanisms and Targets of Neuroprotective Activity". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 115 (8), 99-104. doi:10.17116/jnevro20151158199-104

[29]. Belova L. A., Mashin V. V., Abramova V. V., Proshin A. N. and Ovsjannikova A. N. (2016). "Cognitive Impairment in Patients Poluchennym Ischemic Stroke in the Acute and Early Recovery Periods in the Process of Neuroprotection Low-Dose Drug Cortexin". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 116 (8 Pt 2), 40-43. doi:10.17116/jnevro20161168240-43

[30]. Aniol V. A., Novitskaia I., Borodina T. N., Bukreeva T. V., Lazareva N. A., Moiseeva Iu V., Onufriev M. V., Stepanichev M., Iakovlev A. A., Gekht A. B., Granstrem O. K. and Guliaeva N. V. (2011). "Evaluation of Antiepileptic Effects of Cortexin in a Model of Convulsions". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 111 (12), 68-73.

[31]. Chutko L. S., Surushkina S., Iakovenko E. A., Bykova Iu L. and Nikishena I. S. (2011). "Efficacy of Cortexin in the Treatment of Memory Disorders in Children". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 111 (9 Pt 2), 37-40.

[32]. Lysov A. V., Mordyk A. V., Zatvornitskiĭ V. A. and Kondria A. V. (2006). "Adverse Neurotoxic Reactions of Chemotherapy for Tuberculosis and Their Treatment". Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh, (9), 45-48.

[33]. Südhof T. C. (2013). "Neurotransmitter Release: The Last Millisecond in the Life of a Synaptic Vesicle". Neuron, 80 (3), 675-690. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.022

[34]. Saka E., Dogan E. A., Topcuoglu M. A., Senol U. and Balkan S. (2007). "Linear Measures of Temporal Lobe Atrophy on Brain Magnetic Resonance Imaging (Mri) but Not Visual Rating of White Matter Changes Can Help Discrimination of Mild Cognitive Impairment (Mci) and Alzheimer's Disease (Ad)". Archives of Gerontology and Geriatrics, 44 (2), 141-151. doi:10.1016/j.archger.2006.04.006

[35]. Fayed N., Modrego P. J., García-Martí G., Sanz-Requena R. and Marti-Bonmatí L. (2017). "Magnetic Resonance Spectroscopy and Brain Volumetry in Mild Cognitive Impairment. A Prospective Study". Magnetic Resonance Imaging, 38, 27-32. doi:10.1016/j.mri.2016.12.010

[36]. Mak E., Su L., Williams G. B., Watson R., Firbank M., Blamire A. and O'brien J. (2016). "Differential Atrophy of Hippocampal Subfields: A Comparative Study of Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease". The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 24 (2), 136-143. doi:10.1016/j.jagp.2015.06.006

[37]. Mouton P. (2002). Principles and Practices of Unbiased Stereology: An Introduction for Bioscientists.

[38]. Firoozi A., Alizadeh A., Zarifkar A., Esmaeilpour T., Namavar M. R., Alavi O. and Dehghani F. (2023). "Comparison of the Efficacy of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Conditioned Medium and Platelet-Rich Plasma on the Hippocampus of Stz-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease: A Behavioral and Stereological Study". IBRO Neuroscience Reports, 15, 209-217. doi:10.1016/j.ibneur.2023.09.006

[39]. Singh T., Ramakrishnan S., Wu X. and Reddy D. S. (2023). "A Pediatric Rat Model of Organophosphate-Induced Refractory Status Epilepticus: Characterization of Long-Term Epileptic Seizure Activity, Neurological Dysfunction and Neurodegeneration". The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. doi:10.1124/jpet.123.001794

[40]. Ullah A., Khan A., Ahmed S., Irfan H. M., Hafiz A. A., Jabeen K., Alruwaili M., Alotaibi M., Al Naeem W., Khan A. and Al-Harrasi A. (2023). "A Review of Pomegranate Supplementation: A Promising Remedial Avenue for Alzheimer's Disease". Heliyon, 9 (11), e22483. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e22483

[41]. Ali J., Khan A., Park J. S., Tahir M., Ahmad W., Choe K. and Kim M. O. (2023). "Neuroprotective Effects of N-Methyl-(2s, 4r)-Trans-4-Hydroxy-L-Proline (Nmp) against Amyloid-B-Induced Alzheimer's Disease Mouse Model". Nutrients, 15 (23). doi:10.3390/nu15234986

[42]. Moore K. L., Persaud T. V. N. and Torchia M. G. (2018). The Developing Human E-Book: Clinically Oriented Embryology. Elsevier Health Sciences

[43]. Jacobson S., Marcus E. M. and Pugsley S. (2011). Neuroanatomy for the Neuroscientist. New York: Springer

[44]. Sadler T. (2012). "Langman’s Medical Embryology.: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins".

[45]. Kenneth S. (2014). Saladin’s Human Anatomy 4th Edition. In: McGraw-Hill Medical.

[46]. Standring S. (2015). Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Health Sciences

[47]. Moore K. L. and Persaud T. V. N. (2019). The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Elsevier

[48]. Standring S. (2015). Gray's Anatomy International Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Health Sciences

[49]. Martini F., Timmons M. J., Tallitsch R. B., Ober W. C., Garrison C. W., Welch K. B. and Hutchings R. T. (2006). Human Anatomy. San Francisco, CA: Pearson/Benjamin Cummings

[50]. Moore K. L., Dalley A. F. and Agur A. M. (2014). Clinically Oriented Anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

[51]. Snell R. S. (2010). Clinical Neuroanatomy. Lippincott Williams & Wilkins

[52]. Gilroy A. M., Macpherson B. R., Ross L. M., Broman J. and Josephson A. (2008). Atlas of Anatomy. Stuttgart: Thieme

[53]. Schünke M., Schulte E. and Schumacher U. (2016). Thieme Atlas of Anatomy: Head, Neck, and Neuroanatomy. Thieme

[54]. Rossor M. N., Fox N. C., Mummery C. J., Schott J. M. and Warren J. D. (2010). "The Diagnosis of Young-Onset Dementia". The Lancet. Neurology, 9 (8), 793-806. doi:10.1016/s1474-4422(10)70159-9

[55]. Gale S. A., Acar D. and Daffner K. R. (2018). "Dementia". The American Journal of Medicine, 131 (10), 1161-1169. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022

[56]. Wilbur J. (2023). "Dementia: Dementia Types". FP Essentials, 534, 7-11.

[57]. Sacuiu S. F. (2016). "Dementias". Handbook of Clinical Neurology, 138, 123-151. doi:10.1016/b978-0-12-802973-2.00008-2

[58]. Ibáñez C., Simó C., Martín-Álvarez P. J., Kivipelto M., Winblad B., Cedazo-Mínguez A. and Cifuentes A. (2012). "Toward a Predictive Model of Alzheimer's Disease Progression Using Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry Metabolomics". Analytical Chemistry, 84 (20), 8532-8540. doi:10.1021/ac301243k

[59]. Gilman S. (1997). "Alzheimer's Disease". Perspectives in Biology and Medicine, 40 (2), 230-245. doi:10.1353/pbm.1997.0020

[60]. Lleó A., Greenberg S. M. and Growdon J. H. (2006). "Current Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease". Annual Review of Medicine, 57, 513-533. doi:10.1146/annurev.med.57.121304.131442

[61]. Oboudiyat C., Glazer H., Seifan A., Greer C. and Isaacson R. S. (2013). "Alzheimer's Disease". Seminars in Neurology, 33 (4), 313-329. doi:10.1055/s-0033-1359319

[62]. Song J., Yang X., Zhang M., Wang C. and Chen L. (2021). "Glutamate Metabolism in Mitochondria Is Closely Related to Alzheimer's Disease". Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 84 (2), 557-578. doi:10.3233/jad-210595

[63]. Ramos Bernardes Da Silva Filho S., Oliveira Barbosa J. H., Rondinoni C., Dos Santos A. C., Garrido Salmon C. E., Da Costa Lima N. K., Ferriolli E. and Moriguti J. C. (2017). "Neuro-Degeneration Profile of Alzheimer's Patients: A Brain Morphometry Study". NeuroImage. Clinical, 15, 15-24. doi:10.1016/j.nicl.2017.04.001

[64]. Wiseman F. K., Al-Janabi T., Hardy J., Karmiloff-Smith A., Nizetic D., Tybulewicz V. L., Fisher E. M. and Strydom A. (2015). "A Genetic Cause of Alzheimer Disease: Mechanistic Insights from Down Syndrome". Nature Reviews. Neuroscience, 16 (9), 564-574. doi:10.1038/nrn3983

[65]. Nations U. (2015). World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). Retrieved from New York:

[66]. Demet Özbabalik S. H. (2017). Türkiye'de Alzheimer Ve Diğer Demanslı Hastalara Bakım Ve Yaklaşım: Genel Çerçeve, Modeller Ve ProjeksiYonlar. Retrieved from Ankara:

[67]. Gouras G. K., Almeida C. G. and Takahashi R. H. (2005). "Intraneuronal Abeta Accumulation and Origin of Plaques in Alzheimer's Disease". Neurobiology of Aging, 26 (9), 1235-1244. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.022

[68]. Alzheimer A., Stelzmann R. A., Schnitzlein H. N. and Murtagh F. R. (1995). "An English Translation of Alzheimer's 1907 Paper, "Uber Eine Eigenartige Erkankung Der Hirnrinde"". Clinical Anatomy (New York, N.Y.), 8 (6), 429-431. doi:10.1002/ca.980080612

[69]. Goedert M. and Spillantini M. G. (2006). "A Century of Alzheimer's Disease". Science (New York, N.Y.), 314 (5800), 777-781. doi:10.1126/science.1132814

[70]. Qiu C., Kivipelto M. and Von Strauss E. (2009). "Epidemiology of Alzheimer's Disease: Occurrence, Determinants, and Strategies toward Intervention". Dialogues in Clinical Neuroscience, 11 (2), 111-128. doi:10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu

[71]. Grøntvedt G. R., Schröder T. N., Sando S. B., White L., Bråthen G. and Doeller C. F. (2018). "Alzheimer's Disease". Current Biology, 28 (11), R645-R649. doi:10.1016/j.cub.2018.04.080

[72]. Amaducci L., Falcini M. and Lippi A. (1992). "Descriptive Epidemiology and Risk Factors for Alzheimer's Disease". Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum, 139, 21-25. doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb04449.x

[73]. Van Duijn C. M., Stijnen T. and Hofman A. (1991). "Risk Factors for Alzheimer's Disease: Overview of the Eurodem Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies.

Eurodem Risk Factors Research Group". International Journal of Epidemiology, 20 Suppl 2, S4-12. doi:10.1093/ije/20.supplement_2.s4

[74]. Hofman A., Schulte W., Tanja T. A., Van Duijn C. M., Haaxma R., Lameris A. J., Otten V. M. and Saan R. J. (1989). "History of Dementia and Parkinson's Disease in 1st-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease". Neurology, 39 (12), 1589-1592. doi:10.1212/wnl.39.12.1589

[75]. Liu C. C., Liu C. C., Kanekiyo T., Xu H. and Bu G. (2013). "Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: Risk, Mechanisms and Therapy". Nature Reviews. Neurology, 9 (2), 106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263

[76]. Lai F. and Williams R. S. (1989). "A Prospective Study of Alzheimer Disease in Down Syndrome". Archives of Neurology, 46 (8), 849-853. doi:10.1001/archneur.1989.00520440031017

[77]. Mendez M. F., Underwood K. L., Zander B. A., Mastri A. R., Sung J. H. and Frey W. H., 2nd. (1992). "Risk Factors in Alzheimer's Disease: A Clinicopathologic Study". Neurology, 42 (4), 770-775. doi:10.1212/wnl.42.4.770

[78]. Association A. S. (2015). 2015 Alzheimer's Disease Facts and Figures (1552-5260). Retrieved from United States:

[79]. Ridha B. H., Barnes J., Bartlett J. W., Godbolt A., Pepple T., Rossor M. N. and Fox N. C. (2006). "Tracking Atrophy Progression in Familial Alzheimer's Disease: A Serial Mri Study". The Lancet. Neurology, 5 (10), 828-834. doi:10.1016/s1474-4422(06)70550-6

[80]. Bettens K., Sleegers K. and Van Broeckhoven C. (2013). "Genetic Insights in Alzheimer's Disease". The Lancet. Neurology, 12 (1), 92-104. doi:10.1016/s1474-4422(12)70259-4

[81]. Perl D. P. (2010). "Neuropathology of Alzheimer's Disease". The Mount Sinai Journal of Medicine, New York, 77 (1), 32-42. doi:10.1002/msj.20157

[82]. Kumar A., Singh A. and Ekavali. (2015). "A Review on Alzheimer's Disease Pathophysiology and Its Management: An Update". Pharmacological Reports : PR, 67 (2), 195-203. doi:10.1016/j.pharep.2014.09.004

[83]. Van Oijen M., Hofman A., Soares H. D., Koudstaal P. J. and Breteler M. M. (2006). "Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the Risk of Dementia: A Prospective Case-Cohort Study". The Lancet. Neurology, 5 (8), 655-660. doi:10.1016/s1474-4422(06)70501-4

[84]. Duyckaerts C., Delatour B. and Potier M. C. (2009). "Classification and Basic Pathology of Alzheimer Disease". Acta Neuropathologica, 118 (1), 5-36. doi:10.1007/s00401-009-0532-1

[85]. Savelieff M. G., Lee S., Liu Y. and Lim M. H. (2013). "Untangling Amyloid-B, Tau, and Metals in Alzheimer's Disease". ACS Chemical Biology, 8 (5), 856-865. doi:10.1021/cb400080f

[86]. West M. J., Kawas C. H., Stewart W. F., Rudow G. L. and Troncoso J. C. (2004). "Hippocampal Neurons in Pre-Clinical Alzheimer's Disease". Neurobiology of Aging, 25 (9), 1205-1212. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.005

[87]. Gandy S. (2005). "The Role of Cerebral Amyloid Beta Accumulation in Common Forms of Alzheimer Disease". The Journal of Clinical Investigation, 115 (5), 1121-1129. doi:10.1172/jci25100

[88]. Connelly L., Jang H., Arce F. T., Capone R., Kotler S. A., Ramachandran S., Kagan B. L., Nussinov R. and Lal R. (2012). "Atomic Force Microscopy and Md Simulations Reveal Pore-Like Structures of All-D-Enantiomer of Alzheimer's B-Amyloid Peptide: Relevance to the Ion Channel Mechanism of Ad Pathology". The Journal of Physical Chemistry B, 116 (5), 1728-1735. doi:10.1021/jp2108126

[89]. Ulrich J. D. and Holtzman D. M. (2016). "Trem2 Function in Alzheimer's Disease and Neurodegeneration". ACS Chemical Neuroscience, 7 (4), 420-427. doi:10.1021/acschemneuro.5b00313

[90]. Huang H. C. and Jiang Z. F. (2009). "Accumulated Amyloid-Beta Peptide and Hyperphosphorylated Tau Protein: Relationship and Links in Alzheimer's Disease". Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 16 (1), 15-27. doi:10.3233/jad-2009-0960

[91]. Nilsson P., Saito T. and Saido T. C. (2014). "New Mouse Model of Alzheimer's". ACS Chemical Neuroscience, 5 (7), 499-502. doi:10.1021/cn500105p

[92]. Chen X.-Q. and Mobley W. C. (2019). "Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights from Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric Aβ and Tau Species". Frontiers in Neuroscience, 13. doi:10.3389/fnins.2019.00659

[93]. Findeis M. A. (2007). "The Role of Amyloid Beta Peptide 42 in Alzheimer's Disease". Pharmacology & Therapeutics, 116 (2), 266-286. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.06.006

[94]. Hu X., Crick S. L., Bu G., Frieden C., Pappu R. V. and Lee J. M. (2009). "Amyloid Seeds Formed by Cellular Uptake, Concentration, and Aggregation of the Amyloid-Beta Peptide". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106 (48), 20324-20329. doi:10.1073/pnas.0911281106

[95]. Tamagno E., Bardini P., Guglielmotto M., Danni O. and Tabaton M. (2006). "The Various Aggregation States of Beta-Amyloid 1-42 Mediate Different Effects on Oxidative Stress, Neurodegeneration, and Bace-1 Expression". Free Radical Biology & Medicine, 41 (2), 202-212. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.021

[96]. Benilova I., Karran E. and De Strooper B. (2012). "The Toxic Aβ Oligomer and Alzheimer's Disease: An Emperor in Need of Clothes". Nature Neuroscience, 15 (3), 349-357. doi:10.1038/nn.3028

[97]. Lee J., Culyba E. K., Powers E. T. and Kelly J. W. (2011). "Amyloid-B Forms Fibrils by Nucleated Conformational Conversion of Oligomers". Nature Chemical Biology, 7 (9), 602-609. doi:10.1038/nchembio.624

[98]. Turner P. R., O'connor K., Tate W. P. and Abraham W. C. (2003). "Roles of Amyloid Precursor Protein and Its Fragments in Regulating Neural Activity, Plasticity and Memory". Progress in Neurobiology, 70 (1), 1-32. doi:10.1016/s0301-0082(03)00089-3

[99]. Racchi M. and Govoni S. (2003). "The Pharmacology of Amyloid Precursor Protein Processing". Experimental Gerontology, 38 (1-2), 145-157. doi:10.1016/s0531-5565(02)00158-4

[100]. Glabe C. G. (2006). "Common Mechanisms of Amyloid Oligomer Pathogenesis in Degenerative Disease". Neurobiology of Aging, 27 (4), 570-575. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.04.017

[101]. Hansson O., Zetterberg H., Vanmechelen E., Vanderstichele H., Andreasson U., Londos E., Wallin A., Minthon L. and Blennow K. (2010). "Evaluation of Plasma Abeta(40) and Abeta(42) as Predictors of Conversion to Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment". Neurobiology of Aging, 31 (3), 357-367. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027

[102]. Hardy J. and Selkoe D. J. (2002). "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics". Science (New York, N.Y.), 297 (5580), 353-356. doi:10.1126/science.1072994

[103]. Walsh D. M., Klyubin I., Fadeeva J. V., Cullen W. K., Anwyl R., Wolfe M. S., Rowan M. J. and Selkoe D. J. (2002). "Naturally Secreted Oligomers of Amyloid Beta Protein Potently Inhibit Hippocampal Long-Term Potentiation in Vivo". Nature, 416 (6880), 535-539. doi:10.1038/416535a

[104]. Wilson D. M. and Binder L. I. (1997). "Free Fatty Acids Stimulate the Polymerization of Tau and Amyloid Beta Peptides. In Vitro Evidence for a Common Effector of

Pathogenesis in Alzheimer's Disease". The American Journal of Pathology, 150 (6), 2181-2195.

[105]. Rissman R. A., Poon W. W., Blurton-Jones M., Oddo S., Torp R., Vitek M. P., Laferla F. M., Rohn T. T. and Cotman C. W. (2004). "Caspase-Cleavage of Tau Is an Early Event in Alzheimer Disease Tangle Pathology". The Journal of Clinical Investigation, 114 (1), 121-130. doi:10.1172/jci20640

[106]. Laferla F. M. and Oddo S. (2005). "Alzheimer's Disease: Abeta, Tau and Synaptic Dysfunction". Trends in Molecular Medicine, 11 (4), 170-176. doi:10.1016/j.molmed.2005.02.009

[107]. Ballatore C., Lee V. M. and Trojanowski J. Q. (2007). "Tau-Mediated Neurodegeneration in Alzheimer's Disease and Related Disorders". Nature Reviews. Neuroscience, 8 (9), 663-672. doi:10.1038/nrn2194

[108]. Hampel H., Blennow K., Shaw L. M., Hoessler Y. C., Zetterberg H. and Trojanowski J. Q. (2010). "Total and Phosphorylated Tau Protein as Biological Markers of Alzheimer's Disease". Experimental Gerontology, 45 (1), 30-40. doi:10.1016/j.exger.2009.10.010

[109]. Rochet J. C. (2007). "Novel Therapeutic Strategies for the Treatment of Protein-Misfolding Diseases". Expert Reviews in Molecular Medicine, 9 (17), 1-34. doi:10.1017/s1462399407000385

[110]. Gong C. X., Lidsky T., Wegiel J., Zuck L., Grundke-Iqbal I. and Iqbal K. (2000). "Phosphorylation of Microtubule-Associated Protein Tau Is Regulated by Protein Phosphatase 2a in Mammalian Brain. Implications for Neurofibrillary Degeneration in Alzheimer's Disease". The Journal of Biological Chemistry, 275 (8), 5535-5544. doi:10.1074/jbc.275.8.5535

[111]. Ono M., Hayashi S., Matsumura K., Kimura H., Okamoto Y., Ihara M., Takahashi R., Mori H. and Saji H. (2011). "Rhodanine and Thiohydantoin Derivatives for Detecting Tau

Pathology in Alzheimer's Brains". ACS Chemical Neuroscience, 2 (5), 269-275. doi:10.1021/cn200002t

[112]. Lane C. A., Hardy J. and Schott J. M. (2018). "Alzheimer's Disease". European Journal of Neurology, 25 (1), 59-70. doi:10.1111/ene.13439

[113]. Hane F. T., Robinson M., Lee B. Y., Bai O., Leonenko Z. and Albert M. S. (2017). "Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment". Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 57 (3), 645-665. doi:10.3233/jad-160907

[114]. Ruan Q., D'onofrio G., Sancarlo D., Bao Z., Greco A. and Yu Z. (2016). "Potential Neuroimaging Biomarkers of Pathologic Brain Changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review". BMC Geriatrics, 16, 104. doi:10.1186/s12877-016-0281-7

[115]. Knopman D. S., Jack C. R., Jr., Wiste H. J., Weigand S. D., Vemuri P., Lowe V., Kantarci K., Gunter J. L., Senjem M. L., Ivnik R. J., Roberts R. O., Boeve B. F. and Petersen R. C. (2012). "Short-Term Clinical Outcomes for Stages of Nia-Aa Preclinical Alzheimer Disease". Neurology, 78 (20), 1576-1582. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563bbe

[116]. Palasí A., Gutiérrez-Iglesias B., Alegret M., Pujadas F., Olabarrieta M., Liébana D., Quintana M., Álvarez-Sabín J. and Boada M. (2015). "Differentiated Clinical Presentation of Early and Late-Onset Alzheimer’s Disease: Is 65 years of Age Providing a Reliable Threshold?". Journal of Neurology, 262 (5), 1238-1246. doi:10.1007/s00415-015-7698-3

[117]. Breijyeh Z. and Karaman R. (2020). "Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment". Molecules (Basel, Switzerland), 25 (24). doi:10.3390/molecules25245789

[118]. Sperling R. A., Jack C. R., Jr., Black S. E., Frosch M. P., Greenberg S. M., Hyman B. T., Scheltens P., Carrillo M. C., Thies W., Bednar M. M., Black R. S., Brashear H. R., Grundman M., Siemers E. R., Feldman H. H. and Schindler R. J. (2011). "Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Amyloid-Modifying Therapeutic Trials: Recommendations from

the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup". Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association, 7 (4), 367-385. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2351

[119]. Kelley B. J. and Petersen R. C. (2007). "Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment". Neurologic Clinics, 25 (3), 577-609, v. doi:10.1016/j.ncl.2007.03.008

[120]. Sperling R. A., Aisen P. S., Beckett L. A., Bennett D. A., Craft S., Fagan A. M., Iwatsubo T., Jack C. R., Jr., Kaye J., Montine T. J., Park D. C., Reiman E. M., Rowe C. C., Siemers E., Stern Y., Yaffe K., Carrillo M. C., Thies B., Morrison-Bogorad M., Wagster M. V. and Phelps C. H. (2011). "Toward Defining the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease". Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association, 7 (3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003

[121]. Bateman R. J., Xiong C., Benzinger T. L., Fagan A. M., Goate A., Fox N. C., Marcus D. S., Cairns N. J., Xie X., Blazey T. M., Holtzman D. M., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen P. S., Ghetti B., Klunk W. E., Mcdade E., Martins R. N., Masters C. L., Mayeux R., Ringman J. M., Rossor M. N., Schofield P. R., Sperling R. A., Salloway S. and Morris J. C. (2012). "Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease". The New England Journal of Medicine, 367 (9), 795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753

[122]. Guzman-Martinez L., Maccioni R. B., Farías G. A., Fuentes P. and Navarrete L. P. (2019). "Biomarkers for Alzheimer's Disease". Current Alzheimer Research, 16 (6), 518-528. doi:10.2174/1567205016666190517121140

[123]. Altuna-Azkargorta M. and Mendioroz-Iriarte M. (2021). "Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease". Neurologia, 36 (9), 704-710. doi:10.1016/j.nrleng.2018.03.006

[124]. Samanta M. K., Wilson B., Santhi K., Kumar K. P. and Suresh B. (2006). "Alzheimer Disease and Its Management: A Review". American Journal of Therapeutics, 13 (6), 516-526. doi:10.1097/01.mjt.0000208274.80496.f1

[125]. Khan S., Barve K. H. and Kumar M. S. (2020). "Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease". Current Neuropharmacology, 18 (11), 1106-1125. doi:10.2174/1570159x18666200528142429

[126]. Aranda-Abreu G., Hernandez M., Herrera-Rivero M. and Garcia L. (2012). "Drugs for Alzheimer's". Journal of Addiction Research and Therapy. doi:10.4172/2155-6105.S5-003

[127]. Medina M. and Avila J. (2014). "New Perspectives on the Role of Tau in Alzheimer's Disease. Implications for Therapy". Biochemical Pharmacology, 88 (4), 540-547. doi:10.1016/j.bcp.2014.01.013

[128]. Zou J., Yao Z., Zhang G., Wang H., Xu J., Yew D. T. and Forster E. L. (2008). "Vaccination of Alzheimer's Model Mice with Adenovirus Vector Containing Quadrivalent Foldable Abeta(1-15) Reduces Abeta Burden and Behavioral Impairment without Abeta-Specific T Cell Response". Journal of the Neurological Sciences, 272 (1-2), 87-98. doi:10.1016/j.jns.2008.05.003

[129]. Re F., Cambianica I., Zona C., Sesana S., Gregori M., Rigolio R., La Ferla B., Nicotra F., Forloni G., Cagnotto A., Salmona M., Masserini M. and Sancini G. (2011). "Functionalization of Liposomes with Apoe-Derived Peptides at Different Density Affects Cellular Uptake and Drug Transport across a Blood-Brain Barrier Model". Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine, 7 (5), 551-559. doi:10.1016/j.nano.2011.05.004

[130]. Hadavi D. and Poot A. A. (2016). "Biomaterials for the Treatment of Alzheimer's Disease". Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 4, 49. doi:10.3389/fbioe.2016.00049

[131]. Oddo S., Billings L., Kesslak J. P., Cribbs D. H. and Laferla F. M. (2004). "Abeta Immunotherapy Leads to Clearance of Early, but Not Late, Hyperphosphorylated Tau Aggregates Via the Proteasome". Neuron, 43 (3), 321-332. doi:10.1016/j.neuron.2004.07.003

[132]. Lambracht-Washington D. and Rosenberg R. N. (2013). "Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease". Discovery Medicine, 15 (84), 319-326.

[133]. Mufson E. J., Ginsberg S. D., Ikonomovic M. D. and Dekosky S. T. (2003). "Human Cholinergic Basal Forebrain: Chemoanatomy and Neurologic Dysfunction". Journal of Chemical Neuroanatomy, 26 (4), 233-242. doi:10.1016/s0891-0618(03)00068-1

[134]. Eubanks L. M., Rogers C. J., Beuscher A. E. T., Koob G. F., Olson A. J., Dickerson T. J. and Janda K. D. (2006). "A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology". Molecular Pharmaceutics, 3 (6), 773-777. doi:10.1021/mp060066m

[135]. Sugimoto H. (2008). "The New Approach in Development of Anti-Alzheimer's Disease Drugs Via the Cholinergic Hypothesis". Chemico-Biological Interactions, 175 (1-3), 204-208. doi:10.1016/j.cbi.2008.05.031

[136]. García-Ayllón M. S., Silveyra M. X. and Sáez-Valero J. (2008). "Association between Acetylcholinesterase and Beta-Amyloid Peptide in Alzheimer's Cerebrospinal Fluid". Chemico-Biological Interactions, 175 (1-3), 209-215. doi:10.1016/j.cbi.2008.04.047

[137]. Mangialasche F., Solomon A., Winblad B., Mecocci P. and Kivipelto M. (2010). "Alzheimer's Disease: Clinical Trials and Drug Development". The Lancet. Neurology, 9 (7), 702-716. doi:10.1016/s1474-4422(10)70119-8

[138]. López-Iglesias B., Pérez C., Morales-García J. A., Alonso-Gil S., Pérez-Castillo A., Romero A., López M. G., Villarroya M., Conde S. and Rodríguez-Franco M. I. (2014). "New Melatonin-N,N-Dibenzyl(N-Methyl)Amine Hybrids: Potent Neurogenic Agents with Antioxidant, Cholinergic, and Neuroprotective Properties as Innovative Drugs for Alzheimer's Disease". Journal of Medicinal Chemistry, 57 (9), 3773-3785. doi:10.1021/jm5000613

[139]. Geldmacher D. S. (2004). "Donepezil (Aricept) for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementing Conditions". Expert Review of Neurotherapeutics, 4 (1), 5-16. doi:10.1586/14737175.4.1.5

[140]. Casey D. A., Antimisiaris D. and O'brien J. (2010). "Drugs for Alzheimer's Disease: Are They Effective?". P & T : A Peer-reviewed Journal for Formulary Management, 35 (4), 208-211.

[141]. Cummings J. L., Morstorf T. and Zhong K. (2014). "Alzheimer's Disease Drug-Development Pipeline: Few Candidates, Frequent Failures". Alzheimer's Research & Therapy, 6 (4), 37. doi:10.1186/alzrt269

[142]. Craft S. (2009). "The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia: Two Roads Converged". Archives of Neurology, 66 (3), 300-305. doi:10.1001/archneurol.2009.27

[143]. Zhao W. Q. and Townsend M. (2009). "Insulin Resistance and Amyloidogenesis as Common Molecular Foundation for Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease". Biochimica et Biophysica Acta, 1792 (5), 482-496. doi:10.1016/j.bbadis.2008.10.014

[144]. Koffie R. M., Hashimoto T., Tai H. C., Kay K. R., Serrano-Pozo A., Joyner D., Hou S., Kopeikina K. J., Frosch M. P., Lee V. M., Holtzman D. M., Hyman B. T. and Spires-Jones T. L. (2012). "Apolipoprotein E4 Effects in Alzheimer's Disease Are Mediated by Synaptotoxic Oligomeric Amyloid-B". Brain : A Journal of Neurology, 135 (Pt 7), 2155-2168. doi:10.1093/brain/aws127

[145]. Kulkarni P. V., Roney C. A., Antich P. P., Bonte F. J., Raghu A. V. and Aminabhavi T. M. (2010). "Quinoline-N-Butylcyanoacrylate-Based Nanoparticles for Brain Targeting for the Diagnosis of Alzheimer's Disease". Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2 (1), 35-47. doi:10.1002/wnan.59

[146]. Hock B. J., Jr. and Lamb B. T. (2001). "Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease". Trends in Genetics : TIG, 17 (10), S7-12. doi:10.1016/s0168-9525(01)02449-0

[147]. Götz J. and Ittner L. M. (2008). "Animal Models of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia". Nature Reviews. Neuroscience, 9 (7), 532-544. doi:10.1038/nrn2420

[148]. Elder G. A., Gama Sosa M. A. and De Gasperi R. (2010). "Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease". The Mount Sinai Journal of Medicine, New York, 77 (1), 69-81. doi:10.1002/msj.20159

[149]. Games D., Adams D., Alessandrini R., Barbour R., Berthelette P., Blackwell C., Carr T., Clemens J., Donaldson T., Gillespie F. and Et Al. (1995). "Alzheimer-Type Neuropathology in Transgenic Mice Overexpressing V717f Beta-Amyloid Precursor Protein". Nature, 373 (6514), 523-527. doi:10.1038/373523a0

[150]. Götz J., Streffer J. R., David D., Schild A., Hoerndli F., Pennanen L., Kurosinski P. and Chen F. (2004). "Transgenic Animal Models of Alzheimer's Disease and Related Disorders: Histopathology, Behavior and Therapy". Molecular Psychiatry, 9 (7), 664-683. doi:10.1038/sj.mp.4001508

[151]. Citron M. (2010). "Alzheimer's Disease: Strategies for Disease Modification". Nature Reviews. Drug Discovery, 9 (5), 387-398. doi:10.1038/nrd2896

[152]. Sturchler-Pierrat C., Abramowski D., Duke M., Wiederhold K. H., Mistl C., Rothacher S., Ledermann B., Bürki K., Frey P., Paganetti P. A., Waridel C., Calhoun M. E., Jucker M., Probst A., Staufenbiel M. and Sommer B. (1997). "Two Amyloid Precursor Protein Transgenic Mouse Models with Alzheimer Disease-Like Pathology". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94 (24), 13287-13292. doi:10.1073/pnas.94.24.13287

[153]. Demattos R. B., Bales K. R., Cummins D. J., Paul S. M. and Holtzman D. M. (2002). "Brain to Plasma Amyloid-Beta Efflux: A Measure of Brain Amyloid Burden in a Mouse Model of Alzheimer's Disease". Science (New York, N.Y.), 295 (5563), 2264-2267. doi:10.1126/science.1067568

[154]. Wu C. K., Thal L., Pizzo D., Hansen L., Masliah E. and Geula C. (2005). "Apoptotic Signals within the Basal Forebrain Cholinergic Neurons in Alzheimer's Disease". Experimental Neurology, 195 (2), 484-496. doi:10.1016/j.expneurol.2005.06.020

[155]. Trojanowski J. Q., Smith A. B., Huryn D. and Lee V. M. (2005). "Microtubule-Stabilising Drugs for Therapy of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders with Axonal Transport Impairments". Expert Opinion on Pharmacotherapy, 6 (5), 683-686. doi:10.1517/14656566.6.5.683

[156]. Brunden K. R., Trojanowski J. Q. and Lee V. M. (2009). "Advances in Tau-Focused Drug Discovery for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies". Nature Reviews. Drug Discovery, 8 (10), 783-793. doi:10.1038/nrd2959

[157]. Wischik C. M., Edwards P. C., Lai R. Y., Roth M. and Harrington C. R. (1996). "Selective Inhibition of Alzheimer Disease-Like Tau Aggregation by Phenothiazines". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93 (20), 11213-11218. doi:10.1073/pnas.93.20.11213

[158]. Pickhardt M., Gazova Z., Von Bergen M., Khlistunova I., Wang Y., Hascher A., Mandelkow E. M., Biernat J. and Mandelkow E. (2005). "Anthraquinones Inhibit Tau Aggregation and Dissolve Alzheimer's Paired Helical Filaments in Vitro and in Cells". The Journal of Biological Chemistry, 280 (5), 3628-3635. doi:10.1074/jbc.M410984200

[159]. Chirita C., Necula M. and Kuret J. (2004). "Ligand-Dependent Inhibition and Reversal of Tau Filament Formation". Biochemistry, 43 (10), 2879-2887. doi:10.1021/bi036094h

[160]. Taniguchi S., Suzuki N., Masuda M., Hisanaga S., Iwatsubo T., Goedert M. and Hasegawa M. (2005). "Inhibition of Heparin-Induced Tau Filament Formation by Phenothiazines, Polyphenols, and Porphyrins". The Journal of Biological Chemistry, 280 (9), 7614-7623. doi:10.1074/jbc.M408714200

[161]. Essien M., Lah J., Weinberg B. D., Allen J. W. and Hu R. (2023). "Comparison of Quantitative Hippocampal Volumes and Structured Scoring Scales in Predicting Alzheimer Disease Diagnosis". American Journal of Neuroradiology, 44 (12), 1411. doi:10.3174/ajnr.A8049

[162]. Ubhi K. and Masliah E. (2013). "Alzheimer's Disease: Recent Advances and Future Perspectives". Journal of Alzheimer's Disease, 33, S185-S194. doi:10.3233/JAD-2012-129028

[163]. Frisoni G. B., Fox N. C., Jack C. R., Jr., Scheltens P. and Thompson P. M. (2010). "The Clinical Use of Structural Mri in Alzheimer Disease". Nature Reviews. Neurology, 6 (2), 67-77. doi:10.1038/nrneurol.2009.215

[164]. Bartos A., Gregus D., Ibrahim I. and Tintěra J. (2019). "Brain Volumes and Their Ratios in Alzheimer´S Disease on Magnetic Resonance Imaging Segmented Using Freesurfer 6.0". Psychiatry Research: Neuroimaging, 287, 70-74. doi:https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2019.01.014

[165]. Xu M., Liu J., Liu Q., Gong Y., Li Y., Zhang J., Shi S. and Shi Y. (2024). "Preliminary Study on Early Diagnosis of Alzheimer's Disease in App/Ps1 Transgenic Mice Using Multimodal Magnetic Resonance Imaging". Frontiers in Aging Neuroscience, 16, 1326394. doi:10.3389/fnagi.2024.1326394

[166]. Stoub T. R., Detoledo-Morrell L. and Dickerson B. C. (2014). "Parahippocampal White Matter Volume Predicts Alzheimer's Disease Risk in Cognitively Normal Old Adults". Neurobiology of Aging, 35 (8), 1855-1861. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.153

[167]. Salat D. H., Greve D. N., Pacheco J. L., Quinn B. T., Helmer K. G., Buckner R. L. and Fischl B. (2009). "Regional White Matter Volume Differences in Nondemented Aging and Alzheimer's Disease". NeuroImage, 44 (4), 1247-1258. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.030

[168]. Migliaccio R., Agosta F., Possin K. L., Rabinovici G. D., Miller B. L. and Gorno-Tempini M. L. (2012). "White Matter Atrophy in Alzheimer's Disease Variants". Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association, 8 (5 Suppl), S78-87.e71-72. doi:10.1016/j.jalz.2012.04.010

[169]. Di Paola M., Spalletta G. and Caltagirone C. (2010). "In Vivo Structural Neuroanatomy of Corpus Callosum in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Using Different Mri Techniques: A Review". Journal of Alzheimer's Disease, 20, 67-95. doi:10.3233/JAD-2010-1370

[170]. Cavallin L., Løken K., Engedal K., Øksengård A.-R., Wahlund L.-O., Bronge L. and Axelsson R. (2012). "Overtime Reliability of Medial Temporal Lobe Atrophy Rating in a Clinical Setting". Acta Radiologica, 53 (3), 318-323. doi:10.1258/ar.2012.110552

[171]. Mcevoy L. K., Fennema-Notestine C., Roddey J. C., Hagler D. J., Holland D., Karow D. S., Pung C. J., Brewer J. B. and Dale A. M. (2009). "Alzheimer Disease: Quantitative Structural Neuroimaging for Detection and Prediction of Clinical and Structural Changes in Mild Cognitive Impairment". 251 (1), 195-205. doi:10.1148/radiol.2511080924

[172]. Carandini T., Cercignani M., Galimberti D., Scarpini E. and Bozzali M. (2021). "The Distinct Roles of Monoamines in Multiple Sclerosis: A Bridge between the Immune and Nervous Systems?". Brain, Behavior, and Immunity, 94, 381-391. doi:10.1016/j.bbi.2021.02.030

[173]. Andrews P. W., Bosyj C., Brenton L., Green L., Gasser P. J., Lowry C. A. and Pickel V. M. (2022). "All the Brain's a Stage for Serotonin: The Forgotten Story of Serotonin Diffusion across Cell Membranes". Proceedings of the Royal Society Biological Sciences, 289 (1986), 20221565.

[174]. Descarries L., Riad M. and Parent M. (2010). Ultrastructure of the Serotonin Innervation in the Mammalian Central Nervous System. In Handbook of Behavioral Neuroscience (Vol. 31, pp. 49-90): Elsevier.

[175]. Andrews P. W., Bharwani A., Lee K. R., Fox M. and Thomson J. A., Jr. (2015). "Is Serotonin an Upper or a Downer? The Evolution of the Serotonergic System and Its Role in Depression and the Antidepressant Response". Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 51, 164-188. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.018

[176]. Bockaert J., Claeysen S., Bécamel C., Dumuis A. and Marin P. (2006). "Neuronal 5-Ht Metabotropic Receptors: Fine-Tuning of Their Structure, Signaling and Roles in Synaptic Modulation". Cell and Tissue Research, 326 (2), 553-572. doi:10.1007/s00441-006-0286-1

[177]. Hähnke V. D., Kim S. and Bolton E. E. (2018). "Pubchem Chemical Structure Standardization". Journal of Cheminformatics, 10 (1), 36. doi:10.1186/s13321-018-0293-8

[178]. Kanova M. and Kohout P. (2021). "Serotonin-Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill". International Journal of Molecular Sciences, 22 (9). doi:10.3390/ijms22094837

[179]. Pourhamzeh M., Moravej F. G., Arabi M., Shahriari E., Mehrabi S., Ward R., Ahadi R. and Joghataei M. T. (2022). "The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders". Cellular and Molecular Neurobiology, 42 (6), 1671-1692. doi:10.1007/s10571-021-01064-9

[180]. Liu Y., Sun Y., Zhao X., Kim J. Y., Luo L., Wang Q., Meng X., Li Y., Sui N., Chen Z. F., Pan C., Li L. and Zhang Y. (2019). "Enhancement of Aggression Induced by Isolation Rearing Is Associated with a Lack of Central Serotonin". Neuroscience Bulletin, 35 (5), 841-852. doi:10.1007/s12264-019-00373-w

[181]. Sotnikova T. D., Beaulieu J. M., Espinoza S., Masri B., Zhang X., Salahpour A., Barak L. S., Caron M. G. and Gainetdinov R. R. (2010). "The Dopamine Metabolite 3-Methoxytyramine Is a Neuromodulator". PLOS One, 5 (10), e13452. doi:10.1371/journal.pone.0013452

[182]. Asanuma M., Miyazaki I. and Ogawa N. (2003). "Dopamine- or L-Dopa-Induced Neurotoxicity: The Role of Dopamine Quinone Formation and Tyrosinase in a Model of Parkinson's Disease". Neurotoxicity Research, 5 (3), 165-176. doi:10.1007/bf03033137

[183]. Jaber M., Robinson S. W., Missale C. and Caron M. G. (1996). "Dopamine Receptors and Brain Function". Neuropharmacology, 35 (11), 1503-1519. doi:10.1016/s0028-3908(96)00100-1

[184]. Centonze D., Grande C., Saulle E., Martin A. B., Gubellini P., Pavón N., Pisani A., Bernardi G., Moratalla R. and Calabresi P. (2003). "Distinct Roles of D1 and D5 Dopamine Receptors in Motor Activity and Striatal Synaptic Plasticity". The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience, 23 (24), 8506-8512. doi:10.1523/jneurosci.23-24-08506.2003

[185]. Shimo Y., Nakajima A. and Hattori N. (2015). "Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in a Patient with Restless Legs Syndrome without Impulse Control Disorder or Drug Abuse". Neurological Sciences 36 (6), 1021-1023. doi:10.1007/s10072-014-1996-x

[186]. Dorfman B. J. and Nirenberg M. J. (2013). "Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in a Patient with Restless Legs Syndrome". Parkinsonism & Related Disorders, 19 (2), 269-270. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.06.006

[187]. Channer B., Matt S. M., Nickoloff-Bybel E. A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J. and Gaskill P. J. (2023). "Dopamine, Immunity, and Disease". Pharmacological Reviews, 75 (1), 62-158. doi:10.1124/pharmrev.122.000618

[188]. Juárez Olguín H., Calderón Guzmán D., Hernández García E. and Barragán Mejía G. (2016). "The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress". Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 9730467. doi:10.1155/2016/9730467

[189]. Jiang T., Sun Q. and Chen S. (2016). "Oxidative Stress: A Major Pathogenesis and Potential Therapeutic Target of Antioxidative Agents in Parkinson's Disease and

Alzheimer's Disease". Progress in Neurobiology, 147, 1-19. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.07.005

[190]. Sales T., Prandi I., Castro A., Leal D., Cunha and Kuca K. (2019). "Recent Developments in Metal-Based Drugs and Chelating Agents for Neurodegenerative Diseases Treatments". International Journal of Molecular Sciences, 20, 1829. doi:10.3390/ijms20081829

[191]. Lovestone S. and Reynolds C. H. (1997). "The Phosphorylation of Tau: A Critical Stage in Neurodevelopment and Neurodegenerative Processes". Neuroscience, 78 (2), 309-324. doi:10.1016/s0306-4522(96)00577-5

[192]. Hill E., Wall M. J., Moffat K. G. and Karikari T. K. (2020). "Understanding the Pathophysiological Actions of Tau Oligomers: A Critical Review of Current Electrophysiological Approaches". Frontiers in Molecular Neuroscience, 13. doi:10.3389/fnmol.2020.00155

[193]. Hernández F. and Avila J. (2007). "Tauopathies". Cellular and Molecular Life sciences : CMLS, 64 (17), 2219-2233. doi:10.1007/s00018-007-7220-x

[194]. Hsueh Y. P. (2012). "Neuron-Specific Regulation on F-Actin Cytoskeletons: The Role of Cttnbp2 in Dendritic Spinogenesis and Maintenance". Communicative & Integrative Biology, 5 (4), 334-336. doi:10.4161/cib.20364

[195]. Yin M., Ma W. and An L. (2017). "Cortactin in Cancer Cell Migration and Invasion". Oncotarget, 8, 88232 - 88243.

[196]. Cosen-Binker L. I. and Kapus A. (2006). "Cortactin: The Gray Eminence of the Cytoskeleton". Physiology (Bethesda, Md.), 21, 352-361. doi:10.1152/physiol.00012.2006

[197]. Shih P. Y., Lee S. P., Chen Y. K. and Hsueh Y. P. (2014). "Cortactin-Binding Protein 2 Increases Microtubule Stability and Regulates Dendritic Arborization". Journal of Cell Science, 127 (Pt 16), 3521-3534. doi:10.1242/jcs.149476

[198]. Chen Y. K., Chen C. Y., Hu H. T. and Hsueh Y. P. (2012). "Cttnbp2, but Not Cttnbp2nl, Regulates Dendritic Spinogenesis and Synaptic Distribution of the Striatin-Pp2a Complex". Molecular Biology of the Cell, 23 (22), 4383-4392. doi:10.1091/mbc.E12-05-0365

[199]. Chen Y. K. and Hsueh Y. P. (2012). "Cortactin-Binding Protein 2 Modulates the Mobility of Cortactin and Regulates Dendritic Spine Formation and Maintenance". The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience, 32 (3), 1043-1055. doi:10.1523/jneurosci.4405-11.2012

[200]. Guo J. F., Zhang L., Li K., Mei J. P., Xue J., Chen J., Tang X., Shen L., Jiang H., Chen C., Guo H., Wu X. L., Sun S. L., Xu Q., Sun Q. Y., Chan P., Shang H. F., Wang T., Zhao G. H., Liu J. Y., Xie X. F., Jiang Y. Q., Liu Z. H., Zhao Y. W., Zhu Z. B., Li J. D., Hu Z. M., Yan X. X., Fang X. D., Wang G. H., Zhang F. Y., Xia K., Liu C. Y., Zhu X. W., Yue Z. Y., Li S. C., Cai H. B., Zhang Z. H., Duan R. H. and Tang B. S. (2018). "Coding Mutations in Nus1 Contribute to Parkinson's Disease". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115 (45), 11567-11572. doi:10.1073/pnas.1809969115

[201]. Shih P. Y., Hsieh B. Y., Lin M. H., Huang T. N., Tsai C. Y., Pong W. L., Lee S. P. and Hsueh Y. P. (2020). "Cttnbp2 Controls Synaptic Expression of Zinc-Related Autism-Associated Proteins and Regulates Synapse Formation and Autism-Like Behaviors". Cell Reports, 31 (9), 107700. doi:10.1016/j.celrep.2020.107700

[202]. Schmidt S., Haase M., Best L., Groth M., Lindner J., Witte O. W., Kaleta C. and Frahm C. (2022). "Restoring Age-Related Cognitive Decline through Environmental Enrichment: A Transcriptomic Approach". Cells, 11 (23). doi:10.3390/cells11233864

[203]. Crowley L. C. and Waterhouse N. J. (2016). "Detecting Cleaved Caspase-3 in Apoptotic Cells by Flow Cytometry". Cold Spring Harbor Protocols, 2016 (11). doi:10.1101/pdb.prot087312

[204]. Pop C. and Salvesen G. S. (2009). "Human Caspases: Activation, Specificity, and Regulation". The Journal of Biological Chemistry, 284 (33), 21777-21781. doi:10.1074/jbc.R800084200

[205]. Widmann C. (2007). Caspase 3. In S. J. Enna & D. B. Bylund (Eds.), Xpharm: The Comprehensive Pharmacology Reference (pp. 1-9). New York: Elsevier.

[206]. D'amelio M., Cavallucci V., Middei S., Marchetti C., Pacioni S., Ferri A., Diamantini A., De Zio D., Carrara P., Battistini L., Moreno S., Bacci A., Ammassari-Teule M., Marie H. and Cecconi F. (2011). "Caspase-3 Triggers Early Synaptic Dysfunction in a Mouse Model of Alzheimer's Disease". Nature Neuroscience, 14 (1), 69-76. doi:10.1038/nn.2709

[207]. D'amelio M., Cavallucci V. and Cecconi F. (2010). "Neuronal Caspase-3 Signaling: Not Only Cell Death". Cell Death and Differentiation, 17 (7), 1104-1114. doi:10.1038/cdd.2009.180

[208]. Mashin V. V., Belova L. A., Aizatullin I. F., Pavlova V. A., Slasten E. V., Abramova V. V. and Belov D. V. (2019). "Evaluation of the Efficacy and Safety of Application of the Drug Cortexin in the Complex Rehabilitation of Verticalization in Patients with Ischemic Stroke in the Acute Period". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 119 (9), 62-67. doi:10.17116/jnevro201911909162

[209]. Mendzheritskiĭ A. M., Karantysh G. V., Ryzhak G. A. and Dem'ianenko S. V. (2014). "Regulation of Content of Cytokines in Blood Serum and of Caspase-3 Activity in Brains of Old Rats in Model of Sharp Hypoxic Hypoxia with Cortexin and Pinealon". Advances in Gerontology = Uspekhi Gerontologii, 27 (1), 94-97.

[210]. Tyurenkov I. N., Kurkin D. V., Kalatanova A. V., Dorotenko A. R., Bakulin D. A., Morkovin E. I., Verholyak D. V., Gorbunova Y. V., Atapina N. V., Smirnov A. V. and Schmidt M. V. (2020). "Comparative Study of Protective Effects of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin on Memory Impairment, Cerebral Circulation and Morphological Changes in the Hippocampus of Rats with Chronic Brain Ischemia". Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii İmeni S.S. Korsakova, 120 (8), 83-89. doi:10.17116/jnevro202012008183

[211]. Dehoff R. (2000). "Probes, Populations, Samples, Measurements and Relations in Stereology". Image Analysis & Stereology, 19. doi:10.5566/ias.v19.p1-8

[212]. Warille A., Kocaman A., Elamin A. A., Alamin H., Elhaj A. and Altunkaynak B. (2022). "Applications of Various Stereological Tools for Estimation of Biological Tissues". Anatomia, Histologia, Embryologia, 52. doi:10.1111/ahe.12896

[213]. Mandarim-De-Lacerda C. A. (2003). "Stereological Tools in Biomedical Research". Anais da Academia Brasileira de Ciencias, 75 (4), 469-486. doi:10.1590/s0001-37652003000400006

[214]. Kristiansen S. L. and Nyengaard J. R. (2012). "Digital Stereology in Neuropathology". APMIS : Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica, 120 (4), 327-340. doi:10.1111/j.1600-0463.2012.02889.x

[215]. Gundersen H. J., Jensen E. B., Kiêu K. and Nielsen J. (1999). "The Efficiency of Systematic Sampling in Stereology--Reconsidered". Journal of Microscopy, 193 (Pt 3), 199-211. doi:10.1046/j.1365-2818.1999.00457.x

[216]. Brown D. L. (2017). "Bias in Image Analysis and Its Solution: Unbiased Stereology". Journal of Toxicologic Pathology, 30 (3), 183-191. doi:10.1293/tox.2017-0013

[217]. Gundersen H. J. (1986). "Stereology of Arbitrary Particles. A Review of Unbiased Number and Size Estimators and the Presentation of Some New Ones, in Memory of William R. Thompson". Journal of Microscopy, 143 (Pt 1), 3-45.

[218]. Altunkaynak B., Altunkaynak, Önger M., Altunkaynak M., Ayrancı E. and Canan S. (2012). "A Brief Introduction to Stereology and Sampling Strategies: Basic Concepts of Stereology". NeuroQuantology, 10, 31-43. doi:10.14704/nq.2012.10.1.427

[219]. Gundersen H. J., Bagger P., Bendtsen T. F., Evans S. M., Korbo L., Marcussen N., Møller A., Nielsen K., Nyengaard J. R., Pakkenberg B. and Et Al. (1988). "The New

Stereological Tools: Disector, Fractionator, Nucleator and Point Sampled Intercepts and Their Use in Pathological Research and Diagnosis". APMIS : Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica, 96 (10), 857-881. doi:10.1111/j.1699-0463.1988.tb00954.x

[220]. Karaca O., Buyukmert A., Tepe N., Ozcan E. and Kus I. (2020). "Volume Estimation of Brain Ventricles Using Cavalieri’S Principle and Atlas-Based Methods in Alzheimer Disease: Consistency between Methods". Journal of Clinical Neuroscience, 78, 333-338. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.092

[221]. Blixhavn C., Reiten I., Kleven H., Øvsthus M., Yates S., Schlegel U., Puchades M., Schmid O., Bjaalie J., Bjerke I. and Leergaard T. (2024). "The Locare Workflow: Representing Neuroscience Data Locations as Geometric Objects in 3d Brain Atlases". Frontiers in Neuroinformatics, 18. doi:10.3389/fninf.2024.1284107

[222]. Zhang G.-W., Xia S., Zhang N. K., Gao F., Zlokovic B. V., Zhang L. I., Zhao Z. and Tao H. W. (2023). Integrative Mapping of Spatial Transcriptomic and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease at Single-Cell Resolution. *bioRxiv*, 2023.2005.2007.539389. Retrieved from https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2023/05/07/2023.05.07.539389.full.pdf doi:10.1101/2023.05.07.539389

[223]. Nie B., Chen K., Zhao S., Liu J., Gu X., Yao Q., Hui J., Zhang Z., Teng G., Zhao C. and Shan B. (2013). "A Rat Brain Mri Template with Digital Stereotaxic Atlas of Fine Anatomical Delineations in Paxinos Space and Its Automated Application in Voxel-Wise Analysis". Human Brain Mapping, 34 (6), 1306-1318. doi:https://doi.org/10.1002/hbm.21511

[224]. Goerzen D., Fowler C., Devenyi G. A., Germann J., Madularu D., Chakravarty M. M. and Near J. (2020). "An Mri-Derived Neuroanatomical Atlas of the Fischer 344 Rat Brain". Scientific Reports, 10 (1), 6952. doi:10.1038/s41598-020-63965-x

[225]. Javanmard A., Azimzadeh-Irani M., Tafazzoli G., Esmaeilzadeh A., Shirinpoor-Kharf M. and Haghayeghi S. M. H. (2024). "In-Silico Structural Analysis of Heterocephalus Glaber Amyloid Beta: An Anti-Alzheimer's Peptide". Molecular Biology Research Communications, 13 (1), 29-42. doi:10.22099/mbrc.2023.48223.1862

[226]. Gurdon B., Yates S. C., Csucs G., Groeneboom N. E., Hadad N., Telpoukhovskaia M., Ouellette A., Ouellette T., O'connell K., Singh S., Murdy T., Merchant E., Bjerke I., Kleven H., Schlegel U., Leergaard T. B., Puchades M. A., Bjaalie J. G. and Kaczorowski C. C. (2023). "Detecting the Effect of Genetic Diversity on Brain Composition in an Alzheimer's Disease Mouse Model". Communications Biology. doi:10.1101/2023.02.27.530226

[227]. Paxinos G. and Franklin K. B. (2019). Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic press

[228]. Paxinos G., Petrides M. and Evrard H. C. (2023). The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic press

[229]. Paxinos G. and Watson C. (2006). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition. San Diego: Elsevier

[230]. Kleven H., Bjerke I. E., Clascá F., Groenewegen H. J., Bjaalie J. G. and Leergaard T. B. (2023). "Waxholm Space Atlas of the Rat Brain: A 3d Atlas Supporting Data Analysis and Integration". Nature Methods, 20 (11), 1822-1829. doi:10.1038/s41592-023-02034-3

[231]. Johnson G. A., Calabrese E., Badea A., Paxinos G. and Watson C. (2012). "A Multidimensional Magnetic Resonance Histology Atlas of the Wistar Rat Brain". NeuroImage, 62 (3), 1848-1856. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.041

[232]. Wang Q., Ding S. L., Li Y., Royall J., Feng D., Lesnar P., Graddis N., Naeemi M., Facer B., Ho A., Dolbeare T., Blanchard B., Dee N., Wakeman W., Hirokawa K. E., Szafer A., Sunkin S. M., Oh S. W., Bernard A., Phillips J. W., Hawrylycz M., Koch C., Zeng H.,

Harris J. A. and Ng L. (2020). "The Allen Mouse Brain Common Coordinate Framework: A 3d Reference Atlas". Cell, 181 (4), 936-953.e920. doi:10.1016/j.cell.2020.04.007

[233]. Shi H., He Y., Zhou Y., Huang J., Maher K., Wang B., Tang Z., Luo S., Tan P., Wu M., Lin Z., Ren J., Thapa Y., Tang X., Chan K. Y., Deverman B. E., Shen H., Liu A., Liu J. and Wang X. (2023). "Spatial Atlas of the Mouse Central Nervous System at Molecular Resolution". Nature, 622 (7983), 552-561. doi:10.1038/s41586-023-06569-5

[234]. Liu H., Zeng Q., Zhou J., Bartlett A., Wang B. A., Berube P., Tian W., Kenworthy M., Altshul J., Nery J. R., Chen H., Castanon R. G., Zu S., Li Y. E., Lucero J., Osteen J. K., Pinto-Duarte A., Lee J., Rink J., Cho S., Emerson N., Nunn M., O'connor C., Wu Z., Stoica I., Yao Z., Smith K. A., Tasic B., Luo C., Dixon J. R., Zeng H., Ren B., Behrens M. M. and Ecker J. R. (2023). "Single-Cell DNA Methylome and 3d Multi-Omic Atlas of the Adult Mouse Brain". Nature, 624 (7991), 366-377. doi:10.1038/s41586-023-06805-y

[235]. Yates S. C., Groeneboom N. E., Coello C., Lichtenthaler S. F., Kuhn P.-H., Demuth H.-U., Hartlage-Rübsamen M., Roßner S., Leergaard T., Kreshuk A., Puchades M. A. and Bjaalie J. G. (2019). "Quint: Workflow for Quantification and Spatial Analysis of Features in Histological Images from Rodent Brain". Frontiers in Neuroinformatics, 13. doi:10.3389/fninf.2019.00075

[236]. Whilden C. M., Chevée M., An S. Y. and Brown S. P. (2021). "The Synaptic Inputs and Thalamic Projections of Two Classes of Layer 6 Corticothalamic Neurons in Primary Somatosensory Cortex of the Mouse". Journal of Comparative Neurology, 529 (17), 3751-3771. doi:https://doi.org/10.1002/cne.25163

[237]. Puchades M. A., Csucs G., Ledergerber D., Leergaard T. B. and Bjaalie J. G. (2019). "Spatial Registration of Serial Microscopic Brain Images to Three-Dimensional Reference Atlases with the Quicknii Tool". PLOS One, 14 (5), e0216796. doi:10.1371/journal.pone.0216796

[238]. Groeneboom N. E., Yates S. C., Puchades M. A. and Bjaalie J. G. (2020). "Nutil: A Pre- and Post-Processing Toolbox for Histological Rodent Brain Section Images". Frontiers in Neuroinformatics, 14. doi:10.3389/fninf.2020.00037

[239]. Carey H., Pegios M., Martin L., Saleeba C., Turner A., Everett N., Puchades M., Bjaalie J. and Mcmullan S. (2022). "Deepslice: Rapid Fully Automatic Registration of Mouse Brain Imaging to a Volumetric Atlas". Nature Communications, 2022.2004.2028.489953. doi:10.1101/2022.04.28.489953

[240]. Berg S., Kutra D., Kroeger T., Straehle C. N., Kausler B. X., Haubold C., Schiegg M., Ales J., Beier T., Rudy M., Eren K., Cervantes J. I., Xu B., Beuttenmueller F., Wolny A., Zhang C., Koethe U., Hamprecht F. A. and Kreshuk A. (2019). "Ilastik: Interactive Machine Learning for (Bio)Image Analysis". Nature Methods, 16 (12), 1226-1232. doi:10.1038/s41592-019-0582-9

[241]. Bjerke I. E., Cullity E. R., Kjelsberg K., Charan K. M., Leergaard T. B. and Kim J. H. (2022). "Dopamap, High-Resolution Images of Dopamine 1 and 2 Receptor Expression in Developing and Adult Mouse Brains". Scientific Data, 9 (1), 175. doi:10.1038/s41597-022-01268-8

[242]. Hou X. Q., Wu D. W., Zhang C. X., Yan R., Yang C., Rong C. P., Zhang L., Chang X., Su R. Y., Zhang S. J., He W. Q., Qu Z., Li S., Su Z. R., Chen Y. B., Wang Q. and Fang S. H. (2014). "Bushen-Yizhi Formula Ameliorates Cognition Deficits and Attenuates Oxidative Stress-Related Neuronal Apoptosis in Scopolamine-Induced Senescence in Mice". International Journal of Molecular Medicine, 34 (2), 429-439. doi:10.3892/ijmm.2014.1801

[243]. Eroğlu O., Karlıdağ T., Kuloğlu T., Keleş E., Kaygusuz İ. and Yalçın Ş. (2018). "The Protective Effect of Cortexin on Cisplatin-Induced Ototoxicity". The Journal of International Advanced Otology, 14 (1), 27-33. doi:10.5152/iao.2017.3825

[244]. Eser N., Yoldas A., Turk A., Kalaycı Yigin A., Yalcin A. and Cicek M. (2021). "Ameliorative Effects of Garlic Oil on Fndc5 and Irisin Sensitivity in Liver of

Streptozotocin-Induced Diabetic Rats". Journal of Pharmacy and Pharmacology, 73 (6), 824-834. doi:10.1093/jpp/rgab023

[245]. Deniz O. G., Kivrak E. G., Kaplan A. A. and Altunkaynak B. Z. (2017). "Effects of Folic Acid on Rat Kidney Exposed to 900 Mhz Electromagnetic Radiation". 5 (4), 198-205. doi:10.1016/j.jmau.2017.06.001

[246]. Nwadiugwu M. and Akeem O. (2015). Trimethyltin-Induced Cerebellar Damage on Adult Male Wistar Rats. (3),

[247]. Bromley-Brits K., Deng Y. and Song W. (2011). "Morris Water Maze Test for Learning and Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice". Journal of Visualized Experiments : JoVE, (53). doi:10.3791/2920

[248]. Morris R. G., Garrud P., Rawlins J. N. and O'keefe J. (1982). "Place Navigation Impaired in Rats with Hippocampal Lesions". Nature, 297 (5868), 681-683. doi:10.1038/297681a0

[249]. Koz S. T., Etem E. O., Baydas G., Yuce H., Ozercan H. I., Kuloğlu T., Koz S., Etem A. and Demir N. (2012). "Effects of Resveratrol on Blood Homocysteine Level, on Homocysteine Induced Oxidative Stress, Apoptosis and Cognitive Dysfunctions in Rats". Brain Research, 1484, 29-38. doi:10.1016/j.brainres.2012.09.026

[250]. Atilgan F. A., Atescelik M., Yilmaz M., Turk A., Gurger M., Goktekin M. C. and Kuloglu T. (2022). "Effects of N-Acetyl Cysteine on Trpm2 Expression in Kidney and Liver Tissues Following Malathion Intoxication". Biotechnic & Histochemistry, 97 (5), 340-346. doi:10.1080/10520295.2021.1986639

[251]. Draper H. H., Squires E. J., Mahmoodi H., Wu J., Agarwal S. and Hadley M. (1993). "A Comparative Evaluation of Thiobarbituric Acid Methods for the Determination of Malondialdehyde in Biological Materials". Free Radical Biology & Medicine, 15 (4), 353-363. doi:10.1016/0891-5849(93)90035-s

[252]. Ferri C. P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P. R., Rimmer E. and Scazufca M. (2005). "Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study". Lancet (London, England), 366 (9503), 2112-2117. doi:10.1016/s0140-6736(05)67889-0

[253]. Cullen N. C., Novak P., Tosun D., Kovacech B., Hanes J., Kontsekova E., Fresser M., Ropele S., Feldman H. H., Schmidt R., Winblad B. and Zilka N. (2023). "Efficacy Assessment of an Active Tau Immunotherapy in Alzheimer's Disease Patients with Amyloid and Tau Pathology: A Post Hoc Analysis of the "Adamant" Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multi-Centre, Phase 2 Clinical trial". EBioMedicine, 99, 104923. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104923

[254]. Valencia-Olvera A. C., Balu D., Bellur S., Mcnally T., Saleh Y., Pham D., Ghura S., York J., Johansson J. O., Ladu M. J. and Tai L. (2023). "A Novel Apoe-Mimetic Increases Brain Apoe Levels, Reduces Aβ Pathology and Improves Memory When Treated before Onset of Pathology in Male Mice That Express Apoe3". Alzheimer's Research & Therapy, 15 (1), 216. doi:10.1186/s13195-023-01353-z

[255]. Navarro-Lobato I., Masmudi-Martín M., López-Aranda M. F., López-Téllez J. F., Delgado G., Granados-Durán P., Gaona-Romero C., Carretero-Rey M., Posadas S., Quiros-Ortega M. E. and Khan Z. U. (2024). "Promotion of Structural Plasticity in Area V2 of Visual Cortex Prevents against Object Recognition Memory Deficits in Aging and Alzheimer's Disease Rodents". Neural Regeneration Research, 19 (8), 1835-1841. doi:10.4103/1673-5374.389301

[256]. Chen J., Chen J., Lei Z., Zhang F., Zeng L. H., Wu X., Li S. and Tan J. (2023). "Amyloid Precursor Protein Facilitates Sars-Cov-2 Virus Entry into Cells and Enhances Amyloid-B-Associated Pathology in App/Ps1 Mouse Model of Alzheimer's Disease". Translational Psychiatry, 13 (1), 396. doi:10.1038/s41398-023-02692-z

[257]. Scearce-Levie K., Sanchez P. E. and Lewcock J. W. (2020). "Leveraging Preclinical Models for the Development of Alzheimer Disease Therapeutics". Nature Reviews. Drug Discovery, 19 (7), 447-462. doi:10.1038/s41573-020-0065-9

[258]. Chen Z. Y. and Zhang Y. (2022). "Animal Models of Alzheimer's Disease: Applications, Evaluation, and Perspectives". Zoological Research, 43 (6), 1026-1040. doi:10.24272/j.issn.2095-8137.2022.289

[259]. Balmus I. M. and Ciobica A. (2017). "Main Plant Extracts' Active Properties Effective on Scopolamine-Induced Memory Loss". American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 32 (7), 418-428. doi:10.1177/1533317517715906

[260]. Salimi A., Sabur M., Dadkhah M. and Shabani M. (2022). "Inhibition of Scopolamine-Induced Memory and Mitochondrial Impairment by Betanin". Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 36 (7), e23076. doi:10.1002/jbt.23076

[261]. Ott B. R., Cohen R. A., Gongvatana A., Okonkwo O. C., Johanson C. E., Stopa E. G., Donahue J. E. and Silverberg G. D. (2010). "Brain Ventricular Volume and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease". Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 20 (2), 647-657. doi:10.3233/jad-2010-1406

[262]. Sur C., Kost J., Scott D., Adamczuk K., Fox N. C., Cummings J. L., Tariot P. N., Aisen P. S., Vellas B., Voss T., Mahoney E., Mukai Y., Kennedy M. E., Lines C., Michelson D. and Egan M. F. (2020). "Bace Inhibition Causes Rapid, Regional, and Non-Progressive Volume Reduction in Alzheimer's Disease Brain". Brain, 143 (12), 3816-3826. doi:10.1093/brain/awaa332

[263]. Welniak-Kaminska M., Fiedorowicz M., Orzel J., Bogorodzki P., Modlinska K., Stryjek R., Chrzanowska A., Pisula W. and Grieb P. (2019). "Volumes of Brain Structures in Captive Wild-Type and Laboratory Rats: 7t Magnetic Resonance in Vivo Automatic Atlas-Based Study". PLOS One, 14 (4), e0215348. doi:10.1371/journal.pone.0215348

[264]. Fletcher E., Raman M., Huebner P., Liu A., Mungas D., Carmichael O. and Decarli C. (2013). "Loss of Fornix White Matter Volume as a Predictor of Cognitive Impairment in Cognitively Normal Elderly Individuals". JAMA Neurology, 70 (11), 1389-1395. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3263

[265]. Touron E., Moulinet I., Kuhn E., Sherif S., Ourry V., Landeau B., Mézenge F., Vivien D., Klimecki O. M., Poisnel G., Marchant N. L. and Chételat G. (2022). "Depressive Symptoms in Cognitively Unimpaired Older Adults Are Associated with Lower Structural and Functional Integrity in a Frontolimbic Network". Molecular Psychiatry, 27 (12), 5086-5095. doi:10.1038/s41380-022-01772-8

[266]. Tabatabaei-Jafari H., Walsh E., Shaw M. E. and Cherbuin N. (2017). "The Cerebellum Shrinks Faster Than Normal Ageing in Alzheimer's Disease but Not in Mild Cognitive Impairment". Human Brain Mapping, 38 (6), 3141-3150. doi:10.1002/hbm.23580

[267]. Bussy A., Levy J. P., Best T., Patel R., Cupo L., Van Langenhove T., Nielsen J. E., Pijnenburg Y., Waldö M. L., Remes A. M., Schroeter M. L., Santana I., Pasquier F., Otto M., Danek A., Levin J., Le Ber I., Vandenberghe R., Synofzik M., Moreno F., De Mendonça A., Sanchez-Valle R., Laforce R., Langheinrich T., Gerhard A., Graff C., Butler C. R., Sorbi S., Jiskoot L., Seelaar H., Van Swieten J. C., Finger E., Tartaglia M. C., Masellis M., Tiraboschi P., Galimberti D., Borroni B., Rowe J. B., Bocchetta M., Rohrer J. D., Devenyi G. A., Chakravarty M. M. and Ducharme S. (2023). "Cerebellar and Subcortical Atrophy Contribute to Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia". Human Brain Mapping, 44 (7), 2684-2700. doi:10.1002/hbm.26220

[268]. Beretta C., Svensson E., Dakhel A., Zyśk M., Hanrieder J., Sehlin D., Michno W. and Erlandsson A. (2024). "Amyloid-B Deposits in Human Astrocytes Contain Truncated and Highly Resistant Proteoforms". Molecular and Cellular Neurosciences, 103916. doi:10.1016/j.mcn.2024.103916

[269]. Kurkinen M., Fułek M., Fułek K., Beszłej J. A., Kurpas D. and Leszek J. (2023). "The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: Should We Change Our Thinking?". Biomolecules, 13 (3). doi:10.3390/biom13030453

[270]. Mcdade E., Cummings J. L., Dhadda S., Swanson C. J., Reyderman L., Kanekiyo M., Koyama A., Irizarry M., Kramer L. D. and Bateman R. J. (2022). "Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease: Detailed Results on Biomarker, Cognitive, and Clinical

Effects from the Randomized and Open-Label Extension of the Phase 2 Proof-of-Concept Study". Alzheimer's Research & Therapy, 14 (1), 191. doi:10.1186/s13195-022-01124-2

[271]. Cohen R. M., Rezai-Zadeh K., Weitz T. M., Rentsendorj A., Gate D., Spivak I., Bholat Y., Vasilevko V., Glabe C. G., Breunig J. J., Rakic P., Davtyan H., Agadjanyan M. G., Kepe V., Barrio J. R., Bannykh S., Szekely C. A., Pechnick R. N. and Town T. (2013). "A Transgenic Alzheimer Rat with Plaques, Tau Pathology, Behavioral Impairment, Oligomeric Aβ, and Frank Neuronal Loss". The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience, 33 (15), 6245-6256. doi:10.1523/jneurosci.3672-12.2013

[272]. Pang K., Jiang R., Zhang W., Yang Z., Li L. L., Shimozawa M., Tambaro S., Mayer J., Zhang B., Li M., Wang J., Liu H., Yang A., Chen X., Liu J., Winblad B., Han H., Jiang T., Wang W., Nilsson P., Guo W. and Lu B. (2022). "An App Knock-in Rat Model for Alzheimer's Disease Exhibiting Aβ and Tau Pathologies, Neuronal Death and Cognitive Impairments". Cell Research, 32 (2), 157-175. doi:10.1038/s41422-021-00582-x

[273]. Kirkbride K. C., Sung B. H., Sinha S. and Weaver A. M. (2011). "Cortactin: A Multifunctional Regulator of Cellular Invasiveness". Cell Adhesion & Migration, 5 (2), 187-198. doi:10.4161/cam.5.2.14773

[274]. Hu H. T., Shih P. Y., Shih Y. T. and Hsueh Y. P. (2016). "The Involvement of Neuron-Specific Factors in Dendritic Spinogenesis: Molecular Regulation and Association with Neurological Disorders". Neural Plasticity, 2016, 5136286. doi:10.1155/2016/5136286

[275]. Ismail H., Khalid D., Ayub S. B., Ijaz M. U., Akram S., Bhatti M. Z., Taqi M. M., Dilshad E., Anwaar S., Batiha G. E., Aggad S. S., Yousef F. M. and Waard M. (2023). "Effects of Phoenix Dactylifera against Streptozotocin-Aluminium Chloride Induced Alzheimer's Rats and Their in Silico Study". BioMed Research International, 2023, 1725638. doi:10.1155/2023/1725638

[276]. Fanet H., Capuron L., Castanon N., Calon F. and Vancassel S. (2021). "Tetrahydrobioterin (Bh4) Pathway: From Metabolism to Neuropsychiatry". Current Neuropharmacology, 19 (5), 591-609. doi:10.2174/1570159x18666200729103529

[277]. Yan Z. and Rein B. (2022). "Mechanisms of Synaptic Transmission Dysregulation in the Prefrontal Cortex: Pathophysiological Implications". Molecular Psychiatry, 27 (1), 445-465. doi:10.1038/s41380-021-01092-3

[278]. Aaldijk E. and Vermeiren Y. (2022). "The Role of Serotonin within the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer's Disease: A Narrative Review". Ageing Research Reviews, 75, 101556. doi:10.1016/j.arr.2021.101556

[279]. Litvinova S. A., Klodt P. M., Kudrin V. S., Narkevich V. B. and Voronina T. A. (2015). "The Behavior and Neurotransmitter Contents in Brain Structures of Rats with Alzheimer’s Disease Modeled by Administration of Aβ25–35". Neurochemical Journal, 9 (1), 39-46. doi:10.1134/S1819712415010055

[280]. Yakovlev A. A., Lyzhin A. A., Khaspekov L. G., Guekht A. B. and Gulyaeva N. V. (2017). "Peptide Drug Cortexin Inhibits Brain Caspase-8". Biomeditsinskaia Khimiia, 63 (1), 27-31. doi:10.18097/pbmc2017630127