



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**D VİTAMİNİNİN GENÇ VE YAŞLI SIÇANLARDA
SKOPOLAMİNLE BOZULMUŞ HAFIZAYA
ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-20.07

MEDİNE KARABULUT

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.08



BALIKESİR
2020

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

D VİTAMİNİNİN GENÇ VE YAŞLI SIÇANLARDA SKOPOLAMİNLE
BOZULMUŞ HAFIZAYA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-20.07

Medine KARABULUT

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ELİF AKSÖZ

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.08

Proje No: BAP 2019/ 050 -Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2020



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Medine KARABULUT** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan
“D Vitamininin Genç ve Yaşlı Sıçanlarda Skopolaminle Bozulmuş Hafızaya Etkisinin
Karşılaştırılması”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10 /07 / 2020

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Selim SEKKİN
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
(Başkan)

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Doktora/Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 24 /08 /2020 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

10.07/20.20

İmza:

Adı Soyadı: Medine

KARABULUT

TEŐEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve çalışmalarımı yönlendiren ve her konuda destek olan danışman hocam **Dr. Öğr. Üyesi Elif Aksöz**'e, tez dönemim boyunca bana yardım eden ve destek olan çalışma arkadaşım **Dr. Öğr. Büşra Aslan**'a, BAUN-DEHAM'da çalışmalarımıza yardım eden **Vet. Hekim Mustafa Hilmi Yaranğlu**'a, değerli katkılarını esirgemeyen Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalından **Dr. Öğr. Üyesi zgr Baykan**'a ve her zaman, her koşulda yanımda olan hiçbir yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme en içten duygularıyla sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alzheimer Hastalığı ve Yaşlı Köpeklerde Bilişsel İşlev Bozukluğu Sendromu.....	2
2.1.1. CCDS Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. CCDS’de Beyinde Anatomik Değişiklikler	3
2.1.3. CCDS’nin Pato-Fizyolojik Temeli.....	4
2.1.4. CCDS’de Klinik Özellikler.....	5
2.1.5. AH ve CCDS Tedavisi.....	5
2.2. Kolinerjik Sistem ve Asetilkolinesteraz enzimi.....	7
2.3. D Vitamini.....	8
2.3.1. Vitamin D ve Beyin.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12

3.1. Deney Hayvanları.....	12
3.2. İlaçlar.....	12
3.3. Deney Grupları	12
3.4. Davranış Testleri.....	13
3.4.1. Morris'in Su Labirenti Testi (MWM Testi).....	13
3.4.2. Modifiye Yükseltmiş Artı Labirent Testi (mEPM Testi)	14
3.5. Biyokimyasal Analizler.....	15
3.6. İstatistik Yöntemi.....	15
4. BULGULAR.....	16
4.1. Skopolaminle Bozulmuş Hafıza Modelinde D Vitamininin MWM Testindeki Etkisi.....	16
4.2. Skopolaminle Bozulmuş Hafıza Modelinde D Vitamininin mEPM Testindeki Etkisi.....	18
4.3. Skopolaminle Bozulmuş Hafıza Modelinde D Vitamininin Prefrontal Korteks AchE Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	19
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	24
KAYNAKLAR.....	25
ÖZGEÇMİŞ.....	33
EK-1. ETİK KURUL ONAY.....	34
EK-2. BAP SÖZLEŞME.....	35

ÖZET

D VİTAMİNİNİN GENÇ VE YAŞLI SIÇANLARDA SKOPOLAMİNLE BOZULMUŞ HAFIZAYA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Alzheimer hastalığı insanlarda en sık karşılaşılan demans tipidir. Tedavisinde asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Son dönemlerde, Alzheimer hastalığının D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceği ve tedavisinde D vitamininin etkin olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda, D vitamini takviyesinin, farklı yaş gruplarında hafızaya ve beyin asetilkolinesteraz enzim aktivitesine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, in vivo deneylerde örneklem olarak genç ve yaşlı sıçanlar, model olarak farmakolojik bir Alzheimer modeli olan Skopolaminle bozulmuş hafıza modeli kullanılmıştır.

Çalışmada Wistar Albino erkek sıçanlar (Genç: 4-5 aylık, Yaşlı: 21-22 aylık) kullanılmıştır. D vitamini, üç hafta boyunca 500 IU/kg/gün, oral olarak gavajla verilmiş; skopolamin, davranış deneylerinden yarım saat önce 1 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Sıçanlar dördüncü haftada Modifiye yükseltilmiş artı labirent ve Morris su labirenti testlerine tabi tutulmuş; ardından asetilkolinesteraz enzim aktivitesini değerlendirmek için prefrontal korteksleri çıkarılmıştır.

D vitamini uygulaması, Morris su labirentinde yaşlı sıçanlarda bozulan hafızayı geri döndürürken; genç sıçanlarda etkili olamamıştır. Genç sıçanlarda skopolamine bağlı prefrontal kortekste artan asetilkolinesteraz enzim aktivitesi D vitamini ile kontrol seviyelerine dönerken; yaşlı sıçanlarda enzim aktivitesi, D vitamini grubunda, kontrol ve skopolamin grubuna kıyasla daha da artmıştır.

Çalışmamızda, D Vitamini uygulamasının Skopolaminle indüklenmiş hafıza bozukluğu modelinde, genç ve yaşlı sıçanlarda farklı etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir. D vitamini uygulaması, yaşlı sıçanlarda hafızayı skopolaminle bozulmaya karşı korumuştur. Bulgularımıza dayanarak, D vitamini desteklerinin, demans ile ilgili bilişsel işlev bozukluğunun önlenmesinde güvenli ve etkili bir çözüm olabileceği kanatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Asetilkolinesteraz, D Vitamini, Hafıza, Bilişsel İşlev Bozukluğu Sendromu, Skopolamin,

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECT OF VITAMIN D ON SCOPOLAMINE INDUCED MEMORY IMPAIRMENT IN YOUNG AND OLD RATS

Alzheimer's disease is the most common type of dementia in humans. Acetylcholinesterase enzyme inhibitors are used in its treatment. It has recently been suggested that Alzheimer's disease may be associated with vitamin D deficiency and vitamin D may be effective in its treatment. In our study, we aimed to evaluate the effects of vitamin D supplementation on memory and brain acetylcholinesterase enzyme activity in different age groups. For this purpose, young and old rats were used as samples in in-vivo experiments, and the Scopolamine-induced memory impairment model, a pharmacological Alzheimer's model, was used as a model.

Wistar Albino male rats (Young: 4-5 months old, 21-22 months old) were used in the study. Vitamin D was given orally by gavage at 500 IU/kg/day for three weeks; Scopolamine was administered 1mg / kg intraperitoneally half an hour before behavioral experiments. The rats were subjected to modified elevated plus maze and Morris water maze tests at the fourth week; prefrontal cortices were then removed to assess acetylcholinesterase enzyme activity.

Vitamin D administration restored memory impaired in old rats in the Morris water maze; it was not effective in young rats. Increasing acetylcholinesterase enzyme activity in the prefrontal cortex due to scopolamine in young rats returns to control levels with vitamin D; in elderly rats, enzyme activity increased in the vitamin D group compared to the control and scopolamine group.

In our study, it was shown that vitamin D administration produced different effects in young and old rats in the Scopolamine-induced memory impairment model. Vitamin D administration protected memory against scopolamine impairment in aged rats. Based on our findings, it has been concluded that vitamin D supplements can be a safe and effective solution in preventing cognitive dysfunction related to dementia.

Keywords: *Acetylcholinesterase, Cognitive Dysfunction Syndrome, Memory, Scopolamine, Vitamin D*

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ak (Ach)	: Asetilkolin
AkE (AChE)	: Asetilkolinesteraz
AH	: Alzheimer Hastalığı
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
A β	: Amiloid β
Ca	: Kalsiyum
CCDS	: Köpek Bilişsel İşlev Bozukluğu Sendromu (Canine Cognitive Dysfunction Syndrome)
KAT (ChAT)	: Kolin Asetiltransferaz
DBP	: D Vitamini Bağlayan Protein
Kalsidiol	: 25-Hidroksikolekalsiferol;25(OH)D3
Kalsitriol	: 1,25-Dihidroksikolekalsiferol; 1,25(OH)2D3
mEPM	: Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze Test)
MWM	: Morris Su Labirenti Testi (Morris Water Maze Test)
NFY	: Nörofibriler Yumak
P	: Fosfor
PH	: Parkinson Hastalığı
ROS	: Reaktif Oksijen Substratları
VDR	: Vitamin D Reseptörü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Köpeklerde (4, 9 ve 15 Yaş) Kortikal Atrofi ve Ventriküler Dilatasyon.....	4
Şekil 2.2. Kolinerjik Nöron ve Kolinerjik Sinaps.....	7
Şekil 2.3. D2 ve D3 Vitamini	8
Şekil 2.4. Vücutta D Vitamini Sentezi.....	9
Şekil 3.1. Morris'in Su Tankı.....	14
Şekil 3.2. Modifiye Yükseltmiş Artı Labirent.....	15
Şekil 4.1. MWM Kazanım Testine D Vitaminin Etkisi.....	16
Şekil 4.2. Genç Sıçanlarda MWM Probe Testine D Vitamini, Skopolamin (1 mg /kg) ve İlaç Kombinasyonlarının Etkisi.....	17
Şekil 4.3. Yaşlı Sıçanlarda MWM Probe Testine D Vitamini, Skopolamin (1 mg /kg) ve İlaç Kombinasyonlarının Etkisi	17
Şekil 4.4. Genç Sıçanlarda, D Vitamini, Skopolaminve İlaç Kombinasyonunun mEPM Testi Üzerindeki Etkileri.....	18
Şekil 4.5. Yaşlı Sıçanlarda, D Vitamini, Skopolamin ve İlaç Kombinasyonunun mEPM Testi Üzerindeki Etkileri.....	19
Şekil 4.6. D Vitamini, Skopolamin ve İlaç Kombinasyonunun (A) Genç Sıçanlarda, (B) Yaşlı Sıçanlarda, Beyin Frontal Korteks AchE Aktivitesi Üzerindeki Etkileri.....	20

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	CCDS Olan Köpeklerde Test Edilen Farmakolojik Tedaviler.....	6
Tablo 3.1.	Deney Grupları ve İlaç Uygulamaları.....	13

1. GİRİŞ

Yaşlanmayla birlikte insanlarda ve hayvanlarda nörodejeneratif hastalıklar artmaktadır. Alzheimer Hastalığı (AH) insanlarda en sık karşılaşılan demans tipidir. Günümüzde 50 milyondan fazla kişinin AH'ye yakalandığı ve bu sayının 2050 yılında 115 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Wortmann, 2012). Köpeklerdeki demans ise, Köpek Bilişsel İşlev Bozukluğu Sendromu (Canine Cognitive Dysfunction Syndrome-CCDS) adıyla bilinmektedir. 7 yaş üzeri köpekler demans adayı olarak kabul edildiğinde, dünyada yaklaşık 52 milyon köpeğin CCDS olabileceğinden şüphelenilmektedir (AVMA, 2018)

AH ve CCDS anatomik, patolojik ve klinik olarak birbirine çok benzemektedir. Her ikisinde de beyinde atrofi ve sinir kaybı görülmekte; buna bağlı hafıza eksikliği artmakta ve davranışsal bozukluklar görülmektedir. AH için güncel tedavide, CCDS'de ise deneysel olarak kolinerjik iletimi artıran asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Fakat kullanılan kolinerjik ilaçlar radikal tedavi anlamına gelmemekte, sadece semptomatik tedavi yapmaktadır (Cotman ve Head, 2008).

Son dönemlerde D vitamininin beyin gelişimindeki rolü ortaya konmuş, eksikliğinde beyinde nörolojik ve psikolojik hastalıkların arttığı görülmüştür (Zhao ve ark., 2012). Hatta AH'nin D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Köpeklerde deri yeteri kadar D vitamini sentezleyememektedir. Hayvan sahiplerinin bunu bilmemesi ve ihtiyaç olan D vitamininin gıda takviyesiyle sağlanamaması nedeniyle D vitamini eksiklikleri görülmektedir (Mellanby, 1989).

Çalışmamızda D vitamini takviyesinin demansa karşı koruyucu etkisinin olup olmadığı genç ve yaşlı olmak üzere iki farklı yaş grubunda değerlendirilmiştir. Bu amaçla, skopolaminle indüklenmiş hafıza bozukluğu modeli oluşturulmuş ve hafıza testleri uygulanmış; aynı zamanda bu modelde D vitamininin güncel ilaçların hedef enzimi asetilkolinesterazın aktivitesine etkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı ve Yaşlı Köpeklerde Bilişsel İşlev Bozukluğu Sendromu

Teknolojik gelişmelerin ve bilgi birikiminin artmasına paralel olarak sağlık alanındaki gelişmeler insanların ve hayvanların yaşam beklentilerini önemli oranda artırmıştır (ONU, 2009). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2050 yılında 60 yaş üstü insanların oranının, dünya nüfusunun % 22'sine ulaşması beklenmektedir (WHO, 2013). Benzer şekilde, demografik hayvan çalışmaları, evcil köpeklerin ve kedilerin de yaşam beklentisinin arttığını göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 10 ve 6 yaşından büyük kedi ve köpek sayısı, son yirmi yılda sırasıyla %15 ve % 6 artmıştır. (Landsberg ve ark., 2012).

Yaşlanma nörodejenerasyon için en büyük risk faktörüdür. Bu nedenle AH ve Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma ile birlikte sıklığı artan problemlerdir. Demans, hafıza kaybı ve bilişsel işlevlerde azalma ile kendini gösterir; bu da davranışsal bozukluklara ve normal günlük işlevlerde problemlere neden olur (Roth ve ark., 1986). AH, insan demansının en yaygın şeklidir (Van Der Flier ve ark., 2005).

Araştırmalara göre sadece insanlarda değil, hayvanlarda da yaşlanmayla birlikte nörodejeneratif hastalıklar görülmektedir. Veteriner hekimlikte CCDS, yaşlı köpeklerde yaşa bağlı bilişsel yeteneklerin bozulmasını karakterize etmek için kullanılan bir terimdir (Landsberg, 2005). Hayvanlarda yapılan nörodejeneratif hastalık çalışmaları, köpeklerde ve birçok primatta görülen bilişsel işlev bozukluğu ile insanlarda görülen AH arasında güçlü benzerlikler olduğunu göstermiştir (Braidı ve ark., 2015; Chambers ve ark., 2011; Cummings ve Cotman, 1995; Cummings ve ark., 1993; Dodart ve ark., 2002; Schütt ve ark., 2016). CCDS'nin diğer adı köpek demansıdır. Literatürde, ileri yaştaki köpeklerin ilerleyici nörodejeneratif bozukluğu sonucu bilişsel işlevlerde kademeli bir düşüşü tanımlamak için kullanılmaktadır (Landsberg, 2005). CCDS'de de, AH'deki gibi giderek artan bilişsel bozulma ve fonksiyonel düşüş görülmektedir (Bature ve ark., 2017).

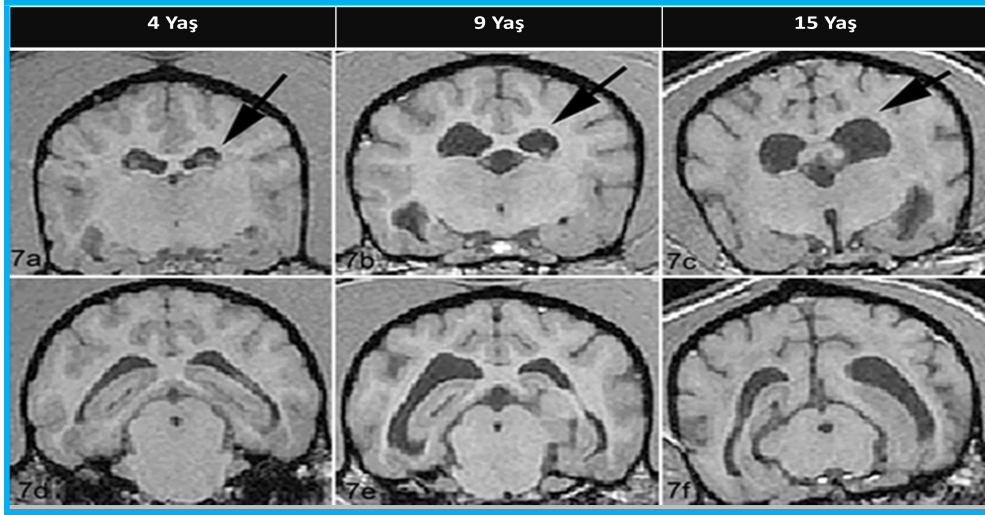
2.1.1. CCDS Epidemiyolojisi

Dünyada 7 yaşından büyük yaklaşık olarak 52 milyon köpeğin olduğu bildirilmektedir. Bu köpeklerin geriatrik yaşta olduğu kabul edilirse; dünyada CCDS'ye maruz kalma riski yüksek olan milyonlarca köpek olduğu görülmektedir (AVMA, 2018)

Bazı bölgesel araştırmalarda, geriatrik köpek sahipleri için, evcil hayvanlarındaki davranışsal değişiklikleri değerlendiren ve hayvanlarda CCDS prevalansını belirlemeye çalışan çeşitli gözlemsel anketler tasarlanmış ve uygulanmıştır. İtalya'da yapılan, 124 geriatrik köpeği içeren bir çalışmada, 7 yaşından büyük 75 köpek CCDS ile uyumlu bulgular göstermiş ve CCDS prevalansının % 50 olduğu ortaya konmuştur (Osella ve ark., 2007). Benzer şekilde, 180 köpekle yapılan başka bir çalışmada 11 ila 12 yaşları arasındaki köpeklerin % 28'inin bir dereceye kadar bilişsel bozulma gösterdiği, 15 ile 16 yaşları arasındaki köpeklerin ise CCDS geliştirme olasılıklarının % 68'e yakın olduğu bildirilmiştir (Neilson ve ark., 2001).

2.1.2. CCDS'de Beyinde Anatomik Değişiklikler

Köpeklerde görülen beyin yaşlanması da, insanlardaki beyin yaşlanmasına oldukça benzer şekilde gelişir. Yaşlanan veya bilişsel bozukluk gösteren köpeklerin beyinlerinde, insanlardaki AH'ye benzer şekilde belirgin kortikal atrofi, ventriküler genişleme, sinir kaybı, hipokampus ve limbik sistemde bozulmalar görülür (Su ve ark., 2005). (Şekil 2.1) (Su ve ark., 1998).



Şekil 2.1. Köpeklerde (4, 9 ve 15 Yaş) Kortikal Atrofi ve Ventriküler Dilatasyon Manyetik Rezonans Görüntüleri.(Su ve ark., 1998).

2.1.3. CCDS'nin Patofizyolojik Temeli

Köpeklerde yaşla birlikte kolinerjik sistem etkinliği azalır (Araujo ve ark., 2005). CCDS'de bazal ön beyinde bulunan kolinerjik nöronlar genellikle kaybolur (Whitehouse ve ark., 1981). CCDS olan köpeklerde bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının sayısı, yaşlı ama bilişsel engelsiz veya genç köpeklerle kıyasla önemli ölçüde azalmıştır (Insua ve ark., 2012). Kolinerjik nöronların yok edilmesi ve sinaptik kayıp hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir; hafıza bozulmasını ve dikkat eksikliklerini artırır (Terry ve ark., 1991).

Yaşlı köpeklerin beyinlerinde ortaya çıkan birçok patolojik özellik de, yaşlı insanların beyinlerinde gözlenenlere benzerdir (Mihevc ve Majdic, 2019). Aynı şekilde, AH'nin patolojisindeki değişiklikler CCDS'de de görülmektedir (Landsberg ve ark., 2012). İlk olarak, her iki hastalıkta da asetilkolini (Ach)'i hidrolize ederek post sinaptik aktiviteyi durduran asetilkolinesteraz (AchE) enzim seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, Amiloid Prekürsör Protein (APP) molekülünün yanlış kesim işlemlerinden dolayı, Amiloid β (A β) proteinin özellikle kortekste hücre dışı nöritik plaklarda 'amiloid plak' adı verilen noktalar şeklinde biriktiği tespit edilmiştir. Bununla beraber, AH'de vücutta önemli görevlere sahip olan tau proteininin hücre

içi nörofibriler yumaklar (NFY) halinde biriktiği görülmüş, fakat CCDS'de gözlenmemiştir. NFY'nin yanısıra astroglial ve mikroglial aktivasyonun olması, plakların etrafında akut faz proteinleri, sitokinler, proteazlar ve kompleman elemanları gibi inflamasyon sürecine katılan birçok farklı maddenin varlığı, AH'de inflamatuvar süreçlerin katkısını ispatlamaktadır. (Kar ve ark., 2004; Lee, 2001; Musial ve ark., 2007; Rosato-Siri ve ark., 2006; Savioz ve ark., 2009; Schubert ve ark., 2001; Selkoe, 2001).

2.1.4. CCDS'de Klinik Özellikler

Yaşlı köpeklerde davranışsal anormallikler ve bilişte düşüş görülebilmektedir. Fakat bilişsel süreçlerin ciddi hasarında görülen psikomotor aktivite ile "normal yaşlanma"da görülen hafif bilişsel azalmadaki davranış değişiklikleri arasında ayırım yapmak çok önemlidir (Head ve Zicker, 2004; Osella ve ark., 2007; Peinado ve ark., 2000). CCDS, nedeniyle bilişsel işlevlerinde düşüş olan köpeklerin davranışlarında ve günlük rutinlerinde belirgin değişiklikler gözlenir (Fast ve ark., 2013; Landsberg ve ark., 2012). CCDS'nin en temel klinik belirtileri, bellek kaybı, yani tanıdığı ipuçlarını ve eğitilmiş davranışları unutmak, evin kirletilmesi, tanıdık yerlerde özellikle kendi evinde veya bahçesinde kaybolmaktır. Ayrıca davranış değişikliği ileri, geri veya daire şeklinde ilerleme ve dönme, sık sık sıkışıp kalmak, sürekli hırıltı, sızlanma, inleme ve saldırgan davranışlar, disorientasyon, sosyal etkileşimlerde düşüş, uyku-uyanıklık döngülerindeki değişiklikler (gün ve geceyi karıştırma), artan anksiyete, yiyecek bulma yeteneğinde azalma veya iştah değişiklikleri görülmektedir (Cummings ve ark., 1996; Landsberg ve ark., 2012; Landsberg, 2005; Milgram ve ark., 1994; Salvin ve ark., 2011).

2.1.5. AH ve CCDS Tedavisi

Alzheimer hastalığı tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar kolinergik sinapslarda Ach kullanımını uzatan kolinesteraz inhibitörleridir. Fakat bu ilaç sınıfı sadece semptomatik olarak etkilidir; radikal tedavi sağlamaz. Ayrıca, hepatotoksiste

olasılığı bulunması ve olumsuz kolinerjik yan etkilerin sık görülmesi terapötik etkinliklerini kısıtlar (Foyet ve ark., 2015).

Kolinerjik nöral iletimin bellek ve bazı bilişsel işlevlerde görev aldığı bilinmektedir. Muskarinik reseptör antagonisti skopolamin, kolinerjik iletimi ve belleği negatif yönde etkilemektedir. Kolinerjik agonistlerin verilmesi veya Ach yıkımının enzim inhibisyonuyla durdurulması ise belleği pozitif yönde etkilemektedir. (Davis, 1998). AchE inhibisyonu dışında kolinerjik iletiyi arttırmannın başka bir yolu bilinmemektedir. İlk olarak fizostigmin denenmiş ve araştırmacılar tarafından etkinliği doğrulanmıştır (Davis, 1998; Doraiswamy ve ark., 1998).

Aynı bileşiklerin köpeklerde ve insanlarda test edilmesi, benzer bulgular sağlamıştır. Donepezil uygulaması köpeklerde hafızayı arttırmıştır. Başka bir AchE inhibitörü olan fenserin, geriatric köpeklerde öğrenme ve çalışma belleğini geliştirmiştir (Araujo ve ark., 2011; Studzinski ve ark., 2005). Yine bir AchE inhibitörü olan CP-118,954, köpeklerde minimal bilişsel arttırıcı etkiler göstermiştir (Tablo 2.1) (Mihevc ve Majdic, 2019; Studzinski ve ark., 2005).

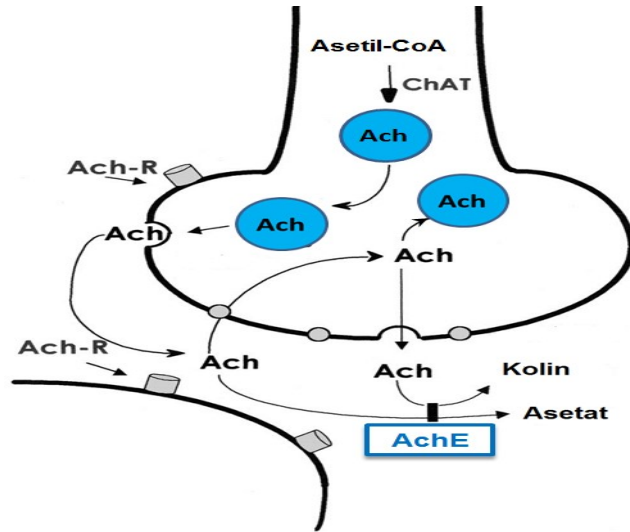
Tablo 2.1. CCDS Olan Köpeklerde Test Edilen Farmakolojik Tedaviler. (Mihevc ve Majdic, 2019)

Tedavi	Etki şekli
Donepezil	Asetilkolinesteraz inhibitörü
Fenserin	Asetilkolinesteraz inhibitörü
CP-118,954	Asetilkolinesteraz inhibitörü
LY2886721	β -site APP yarıma enzimi 1 inhibitörü
CNP520	β -site APP yarıma enzimi 1 inhibitörü
Selegilin (L-deprenil)	Monoamino oksidaz tip B inhibitörü
Atorvastatin	A β ve β -site APP yarıma enzimi 1 enziminin azaltılması
Adrafinil	Nootropik etkili, uyanıklığı arttırıcı bir madde
Ampakin	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asit reseptörlerin pozitif modülatörü
Anti-Aβ immünoterapisi	A β 42'ye karşı antikor enjeksiyonları ile pasif aşılama
Antioksidan açısından zengin diyet ile bilişsel zenginleştirme	

2.2. Kolinerjik Sistem ve Asetilkolinesteraz Enzimi

Kolinerjik sistem, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi arasında uyarıların taşınmasında rol oynar. Öğrenme-bellek süreçlerini kontrol etmede önemli bir role sahiptir. Tulving ve ark. (1994) pozitron emisyon tomografisi kullanarak yaptıkları bellek çalışmalarında sağ prefrontal korteksin aktive olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca, prefrontal kortekse gelen kolinerjik nöronların disfonksiyonunun ciddi hafıza kaybına neden olduğu bulunmuştur (Weinstock, 1995).

Kolinerjik sistemin ana nörotansmitteri olan Ach hafızanın önemli bir düzenleyicisidir. Ach, asetil koenzim A ve kolinden, kolin asetiltransferaz (ChAT) enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir. Ach, sinaptik aralıkta AchE enzimi tarafından asetik asit ve koline hidrolize edilerek yıkılır. Böylece sinirler arasındaki Ach etkisi sona erer. Hafıza kaybı ile ilgili hastalıklarda Ach'in çok kısa sürede parçalandığı tespit edilmiştir. Ach'i parçalayan enzimin inhibe edilmesiyle sinirler arasındaki geçiş kuvvetlenmektedir (Reis ve ark., 2009) (Şekil 2.2).



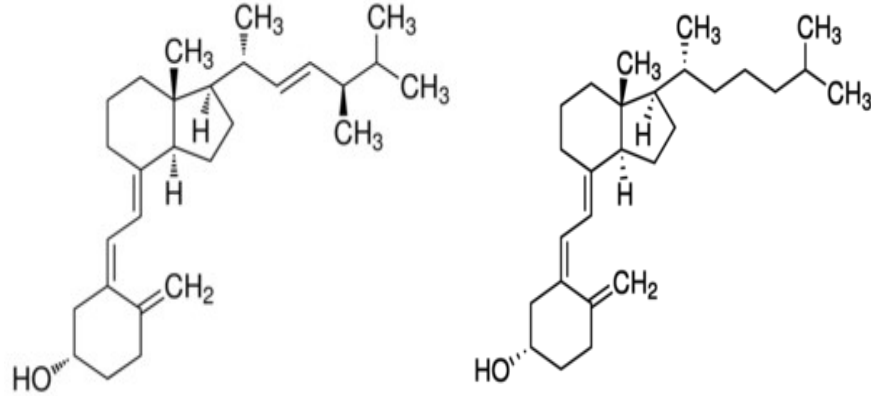
Şekil 2.2. Kolinerjik Nöron ve Kolinerjik Sinaps.

AH'li insanlarda korteks ve hipokampüste, AchE enzim aktivitesinin arttığı, böylece Ach miktarı ve etkisinin azaldığı saptanmıştır. Bilişsel süreçleri büyük oranda ön beyin kolinerjik sistemi sürdürür ve beyinde bulunan kolinerjik nöronların disfonksiyonu AH'deki bilişsel fonksiyon kaybının önemli bir parçasıdır (Fodale ve

ark., 2006). Kolinerjik reseptörlerin blokajının genç ve sağlıklı bireylerde bile, AH olanlardakine benzer bir hafıza bozukluğuna sebep olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, skopolamin ve atropin gibi muskarinik reseptör antagonistlerinin, kemirgenlerde bellek performansını bozduğu bilinmektedir. (Fodale ve ark., 2006; Levin ve ark., 1999).

2.3. D Vitamini

D Vitamini vücutta sentezlenebilen tek vitamindir. Kalsiferol olarak da adlandırılan D vitaminleri, aslında hormon benzeri fonksiyonlar da gösteren ve yağda çözünen bir vitaminler grubunu oluşturur. D vitaminleri arasında en önemlileri kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini)'dür (Şekil 2.3) (Öngen ve ark., 2008). Vitamin D3 ve Vitamin D2 benzer yolla metabolize edilirler (Hatun ve ark., 2003).

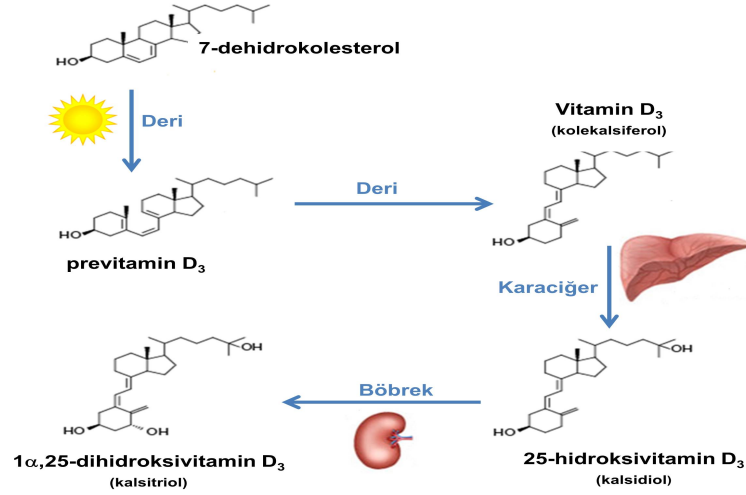


Şekil 2.3. D2 ve D3 Vitamini.

Vitamin D3 deride, morötesi ışığı emen melanin pigmentasyonunun seviyesine ve güneş ışığına maruziyetin oranına bağlı olarak, endojen yolla sentez edilebilir. Deri altında bulunan 7-dehidrokolesterol, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, kolekalsiferole yani Vitamin D3 haline dönüşür (Glerup ve ark., 2000).

Vitamin D3 ve Vitamin D2, D vitamini bağlayan protein (DBP) ile taşınır. Karaciğere taşınan Vitamin D3 ve Vitamin D2, karaciğerde hidroksillenerek, inaktif

25-hidroksikolekalsiferole (25(OH)D₃, kalsidiol) dönüşür. Sistemik dolaşımında bulunan bu form, ayrıca vitamin D'nin vücuttaki düzeyinin ölçülmesine yardımcıdır. 25(OH)D₃, parathormonun etkisi ile böbreklerde ikinci bir hidroksilasyon reaksiyonu ile aktifleşir ve etkin olan şekli 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25(OH)₂D₃, kalsitriol), aktif vitamin D₃'e dönüşür (Şekil 2.4) (Guyton ve Hall, 1996).



Şekil 2.4. Vücutta D Vitamini Sentezi.

Köpeklerde D vitamini sentezi insanlardan farklıdır. Birçok çalışmada köpeklerde D vitamini sentezinin olmadığı veya düşük miktarda olduğu savunulmaktadır. İlk olarak Mellanby (1989) kedi, köpek ve sıçan derilerini UV ışınına maruz bırakmış; derideki D vitamini düzeylerini ölçtüğünde kedi ve köpeklerin derilerindeki D vitamini üretiminin, sıçan derisine göre yok denecek kadar az olduğunu ispat etmiştir. Bu nedenle, kedi ve köpeklerde 7-dehidrokolesterol'ün yeterli miktarda D vitaminine çevrilemediğini ve gerekli olan D vitamininin gıdalar aracılığıyla alınması gerektiğini savunmuştur.

How ve ark. (1995-1994)'nın yaptığı iki farklı çalışmada, ilkinde UV ışığına maruziyet sonrası, köpek ve kedilerin deri ekstraktlarında D₃ vitamini konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik bulunmazken, sıçan derisinde D₃ vitamini konsantrasyonunda 40 kat artış görülmüştür. Sonuç olarak, köpek ve kedilerin derisinde 7 dehidrokolesterolün D₃ vitaminine yetersiz şekilde

dönüştürüldüğü sonucuna varılmıştır. Diğer çalışmalarında ise, köpeklerin derilerinin diğer birçok memeli türüne göre kutanöz olduğunu, bu yüzden D vitamini sentezinin daha az olduğunu ve gereksinimlerinin diyetle eklenen D vitamini ile tedavi edilebileceğini savunmuşlardır. Benzer şekilde, Sharp ve ark. (2015)'de gıda takviyelerindeki D vitamini düzeylerinin önem taşıdığını vurgulamışlardır.

Kalsitriol, hormon benzeri işlevlere sahiptir. Kalsitriolün genel işlevleri plazma kalsiyum düzeyini sürdürmek, duodenumdan kalsiyum (Ca), ileumdan ise fosfor (P) emilimini arttırmak, böbreklerdeki kalsiyum kaybını önlemek, kemik rezorpsiyonunu ve insülin yapımını arttırmak, parathormon sentezini azaltmaktır (Öngen ve ark., 2008).

2.3.1. Vitamin D ve Beyin

Vitamin D'nin aktif ve aktif olmayan formları kan beyin bariyerini aşar (Kıraly ve ark., 2006). Ayrıca, öncül vitamin D'yi biyolojik olarak kalsitriole dönüştüren enzimlerin beyinde de sentezlendiği gösterilmiştir (Garcion ve ark., 2002). Beyindeki Vitamin D'nin hafıza ve kognitif işlevleri yerine getiren çeşitli nöron tiplerinin nükleuslarında yoğunlaştığı saptanmıştır (Musiol ve ark., 1992). Korteks, subkorteks, hipokampus ve hipotalamus dahil merkezi sinir sisteminde, glial hücrelerde ve beyin nöronlarının birçok alanında Vitamin D reseptörü (VDR) saptanmıştır (Berk ve ark., 2013; Drevets ve ark., 2008; Eyles ve ark., 2005; Prüfer ve ark., 1999). Vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol, bir nükleer steroid reseptör olan VDR üzerinden etkisini göstermektedir (Gumireddy ve ark., 2003).

Vitamin D'nin nörotrofik, nöroprotektif etki gösterdiği, nöronlarda hücre proliferasyonu ve differansiyasyonunda, nörotransmisyon ve nöroplastisitede rol aldığı belirtilmiştir. Erken beyin gelişimi veya nörolojik hastalıkların gelişimiyle ve yetişkin beyin fonksiyonlarının gelişmesinde de rolü olduğu düşünülmektedir (Taghizadeh ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2012). Kalsitriol, aynı zamanda nörotransmitter sentezini de etkilemekte kolin asetiltransferazın aktivitesini artırırken, AchE aktivitesini de azaltmaktadır. Azalmış AchE aktivitesi AH ile ilişkilidir (Humble, 2010). Ayrıca, D3 vitamini reaktif oksijen substratları (ROS)

oluşumunu önler ve anti-oksidan seviyelerini arttırır (Farhangi ve ark., 2017b). Böylece, oksidatif stresi azaltarak hücreleri ölümden koruyabilir (Polidoro ve ark., 2013). Vitamin D eksikliğinin beyinde olumsuz etkilere yol açabileceği öne sürülmektedir (Evatt ve ark., 2008; Wilkins ve ark., 2006). Güncel çalışmalarda, Vitamin D eksikliğinin AH, PH, Multiple skleroz, psikoz, şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu gibi hastalıklarla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Annweiler ve ark., 2013; Di Somma ve ark., 2017; Dörr ve ark., 2013; Eyles ve ark., 2013; Gianforcaro ve Hamadeh, 2014).

D vitamininin vücutta ve beyindeki etkilerine dayanarak çalışmamızda, D vitamini takviyesinin, farklı yaş gruplarında hafızaya ve beyin asetilkolinesteraz enzim aktivitesine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları:

Çalışmada, ağırlıkları ortalama 350-450 gr arasında değişen Wistar Albino erkek sıçanlar (Genç: 4-5 aylık, Yaşlı: 21-22 aylık) kullanılmıştır. Sıçanlar deneyler süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü içerisinde, yem ve su alımları serbest bırakılarak, sıcaklığı sabit ($21\pm 3^{\circ}\text{C}$) odada barındırılmıştır. İlaçların uygulanmasından bir hafta öncesinden başlanarak hayvanlar dokunulmaya alıştırmış, davranış deneylerinden en az 24 saat önce deney odasına alınarak ortama adapte olmaları sağlanmıştır. Tüm davranış deneyleri, sabah 08.00-12.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan izin sonrası başlanmıştır (2019/4-10).

3.2. İlaçlar

D vitamini (Devit 3 ampul, Deva İlaç, Türkiye), dozunu ayarlamak için ayçiçek yağında ve skopolamin hidrobromürde, %0,9 serum fizyolojik (SF) içinde çözülerek hazırlanmıştır. D vitamini 3 hafta boyunca 500 IU/kg peroral (po) gavaj ile verilmiştir. Skopolamin 1 mg/kg dozunda intraperitoneal (ip) uygulanmıştır.

3.3. Deney Grupları

Hayvanlar, genç ve yaşlı kontrol, genç ve yaşlı skopolamin, genç ve yaşlı D vitamini + skopolamin olmak üzere randomize olarak 6 gruba ayrılmıştır.

Kontrol gruplarına (Grup I), 3 hafta boyunca gavaj vasıtası ile SF ve deneylerden 30 dk önce ip olarak 0.1 ml/kg SF uygulanmış; skopolamin gruplarına

(Grup II), 3 hafta boyunca gavaj vasıtası ile SF ve deneylerden 30 dk önce ip yolla 1 mg/kg skopolamin uygulanmıştır. D vitamini + skopolamin gruplarına (Grup III), 3 hafta boyunca gavaj vasıtası ile po D vitamini ve davranış deneylerinden 30 dk önce 1 mg/kg skopolamin ip olarak uygulanmıştır. (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. Deney Grupları ve İlaç Uygulamaları.

Gruplar	Altgruplar	n	İlaç uygulaması	İlaç uygulaması
			(3 hafta, po)	(testlerden önce, ip)
Grup I	Genç Kontrol	10	1 ml/kg/gün SF	1 ml/kg SF
	Yaşlı Kontrol	10	1 ml/kg/gün SF	1 mg/kg SF
Grup II	Genç Skop	10	1 ml/kg/gün SF	1 mg/kg Skop
	Yaşlı Skop	10	1 ml/kg/gün SF	1 mg/kg Skop
Grup III	Genç D vit + Skop	10	500 IU/kg/gün D vitamini	1 mg/kg Skop
	Yaşlı D vit + Skop	10	500 IU/kg/gün D vitamini	1 mg/kg Skop

SF: Serum Fizyolojik, Skop: Skopolamin.

3.4. Davranış Testleri:

Tablo 3.1'deki ilaç uygulamaları yapıldıktan sonra Morris'in su labirenti ve Modifiye yükseltilmiş artı labirent testleri uygulanmıştır. (Aksoz ve ark.,2019)

3.4.1. Morris'in Su Labirenti Testi (Morris Water Maze Testi-MWM Testi)

150 cm çapında, 50 cm yüksekliğinde bir tank yaklaşık olarak 30 cm yüksekliğe kadar suyla doldurulmuştur. Suyun sıcaklığı 25 ± 1 °C olacak şekilde ayarlanmıştır. Tank hipotetik olarak 4 eşit parçaya bölünerek kuzey, güney, doğu, batı olarak tanımlanmıştır. Çapı 12 cm olan bir pleksiglas platform suyun 1 cm

aşağısında kalacak şekilde dörtte birlik kadranlardan birinin (bu çalışmada güneydoğu çeyreği kullanılmıştır) merkeze yakın noktasına yerleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Morris'in Su Tankı.

Kazanım denemeleri, her sıçana 3 yüzdürme yaptırılacak şekilde ardışık 4 gün uygulanmıştır. İlk 4 gün sıçanın tanka hangi yönlerden hangi sırayla bırakılacağı önceden belirlenmiştir. Her yüzme seansında sıçanların platformu bulmaları için 90 sn verilmiştir. Bu süre içerisinde platformu bulamayan sıçanlar deneyi yapan araştırmacı tarafından platforma yerleştirilmiş ve platform üzerinde 20 sn kalmalarına izin verilmiştir.

Probe testin yapılacağı deneyin son günü olan 5. gün ise platform tanktan çıkarılmış ve hayvanlar tek seans olarak 60 sn yüzdürülmüştür. Bu süre içerisinde daha önce platformun bulunduğu çeyrekte geçirdiği süre kaydedilmiştir. Son gün hayvanların hedef alanda geçirdikleri sürenin kontrol grubuna göre azalması hafızanın zayıfladığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (Aksoz ve ark., 2019).

3.4.2. Modifiye Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze Testi-mEPM Testi)

Yerden 50 cm yükseklikte iki açık (50 x 10 cm) ve iki kapalı kolu (50 x 10 cm) olan artı şeklinde bir deney düzeneğidir. Açık kolun ucuna konulan hayvanın dört patisi ile kapalı kola girmesi için geçen süre ardışık iki gün değerlendirilmiştir. İkinci gün karanlık kola geçme zamanında kısılma olmaması belleğin zayıfladığının göstergesi olarak kabul edilir (Reddy ve Kulkarni, 1998).



Şekil 3.2. Modifiye Yükseltmiş Artı Labirenti.

3.5. Biyokimyasal Analizler:

Davranış deneylerinin bitiminden 1 saat sonra sıçanlar ketamin/ksilazin anestezisi altında dekapite edilmiş, beyinler çıkarılmış ve prefrontal korteksler ayrılmıştır. Örnekler analizler için -80 °C 'de saklanmıştır. Analizler yapılmadan önce -80 °C'den çıkarılan beyin örneklerinden 100 mg tartılarak alınmıştır. Daha sonra 1/10 oranında %1.15'lik KCl ile sulandırılarak homojenize edilmiş ve 15000 devirde 5 dk +4°C santrifüj edilmiştir. Elde edilen supernatantlar oda ısısına geldiğinde analiz için mikropate pipetlenmiştir. AchE aktivitesi ticari kit kullanılarak değerlendirilmiştir (SIGMA-ALDRICH, Acetylcholinesterase Colorimetric Assay Kit). (Ali ve ark., 2017)

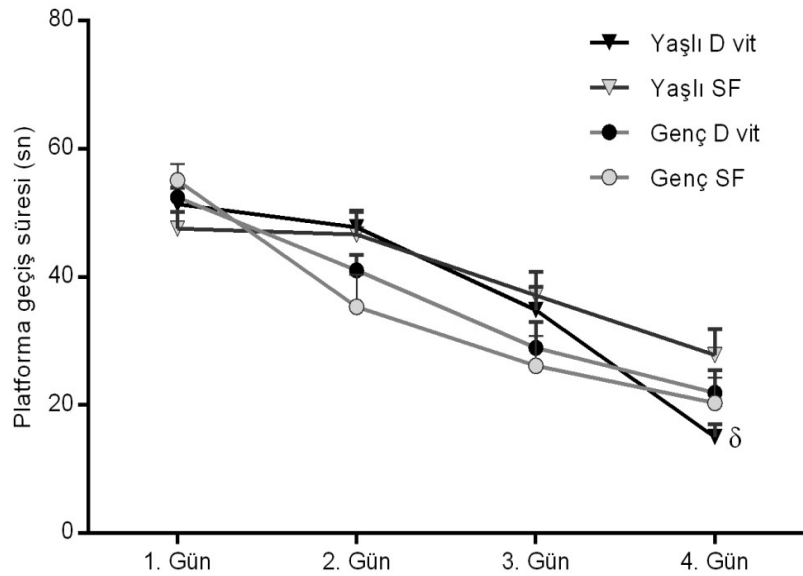
3.6. İstatistik Yöntemi:

Veri analizinde Prism 6.0 yazılımı (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, ABD) kullanılmış ve sonuçlar ortalama \pm SEM olarak ifade edilmiştir. MWM'nin kazanım testi, iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey post-hoc testleri ile değerlendirilmiştir. Diğer sonuçlar, tek yönlü ANOVA ve ardından çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar 0.05'ten küçük *p* değerleri için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Skopolaminle Bozulmuş Hafıza Modelinde D Vitamininin MWM Testindeki Etkisi

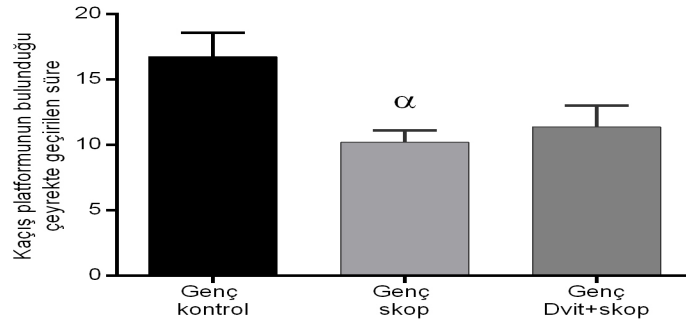
Skopolamin uygulaması yapılmayan ilk dört günde yapılan kazanım denemelerinde hayvanların gizli platformu bulma süresinin, 1. günden 4. güne doğru giderek azaldığı saptandı (iki yönlü ANOVA, günün etkisi, $F(3,36) = 55, p < 0,05$, Şekil 4.1). D vitamini ve kontrol grupları kazanım denemesinde benzerdi. Sadece yaşlı D vitamini grubunun 4. gün denemesinde, yaşlı kontrol grubuna göre platforma geçiş süresinin anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. (iki yönlü ANOVA, çoklu karşılaştırma, $F(9,108) = 2.1, p < 0.05$, Şekil 4.1).



Şekil 4.1. A) MWM Kazanım Testine D Vitamininin Etkisi. (Skopolamin uygulaması yoktur. Her değer, ortalama \pm SEM'i temsil eder ($n = 10$). ^δ $p < 0.05$ yaşlı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında).

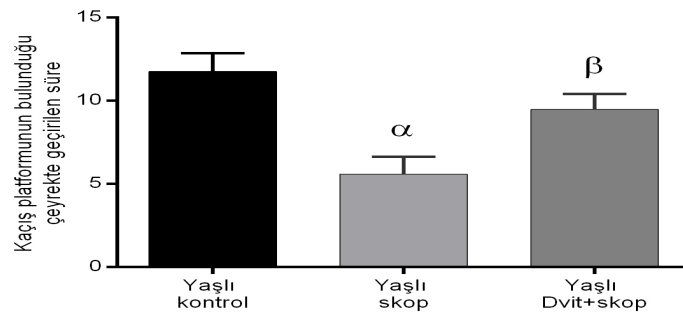
MWM testinin probe testi sırasında, genç hayvanlarda skopolamin grubu ile kontrol grubu arasında kaçış platformunun olduğu kadranda geçirilen süreler arasında anlamlı bir fark saptandı (tek yönlü ANOVA, $F(2,27) = 5.421, p < 0.05$).

Post-hoc karşılaştırmalar ayrıca skopolaminin kaçış platformunun kadranda harcanan zamanın azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Genç hayvanlarda D vitamini + skopolamin birlikte tatbik edilmesi, sadece skopolamine kıyasla latensteki skopolamin kaynaklı azalmayı biraz yukarı çekmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir etki olmadığı görüldü (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Genç Sıçanlarda MWM Probe Testine D Vitamini, Skopolamin (1 mg / kg) ve İlaç Kombinasyonlarının Etkisi. (Her değer, ortalama \pm SEM'i temsil eder ($n = 10$). $^{\alpha} p < 0.05$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında).

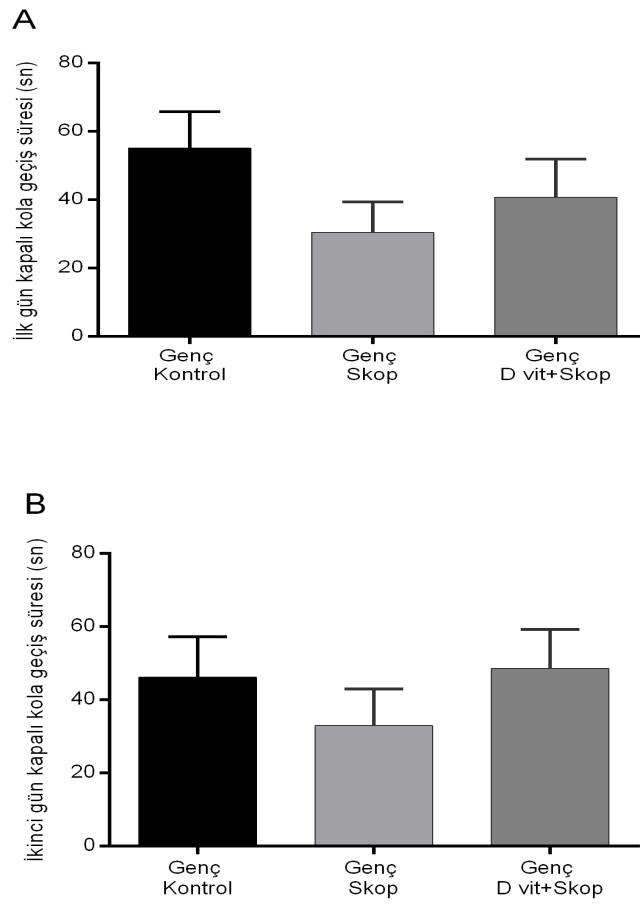
Yaşlı hayvanlarda ise skopolamin grubu ile kontrol grubu arasında kaçış platformunun olduğu kadranda geçirilen süreler arasında anlamlı bir fark saptandı (tek yönlü ANOVA, $F(2,27) = 9,233$, $p < 0.05$). D vitamini + skopolaminin birlikte tatbik edilmesiyle, skopolamine kıyasla latensteki skopolamin kaynaklı azalmanın istatistiksel olarak anlamlı oranda geri döndüğü ve arttığı belirlendi (Şekil 4.3).



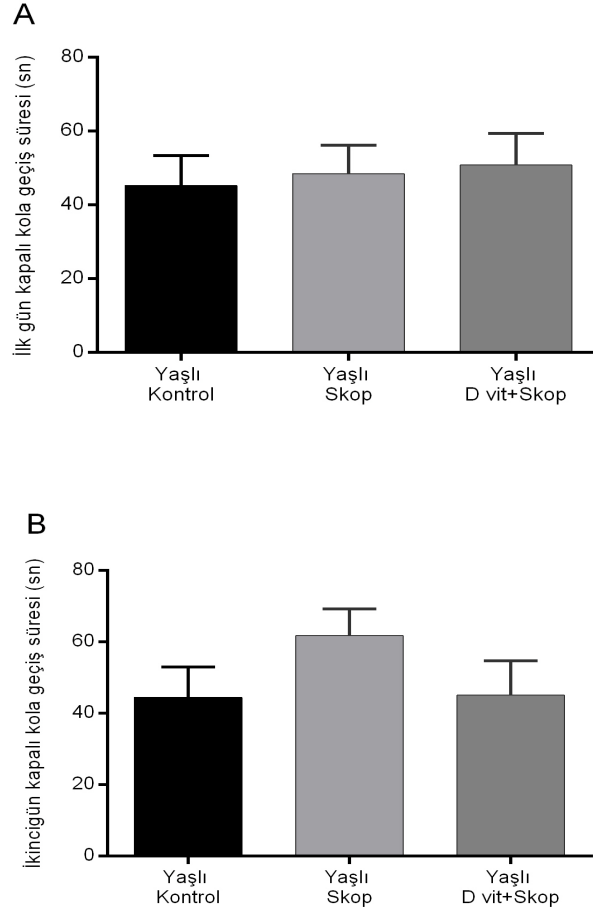
Şekil 4.3. Yaşlı Sıçanlarda MWM Probe Testine D Vitamini, Skopolamin (1 mg / kg) ve İlaç Kombinasyonlarının Etkisi. (Her değer, ortalama \pm SEM'i temsil eder ($n = 10$). $^{\alpha} p < 0.05$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; $^{\beta} p < 0.05$ Skopolamin grubuna kıyasla).

4.2. Skopolaminle Bozulmuş Hafıza Modelinde D Vitaminin mEPM Testindeki Etkisi

Şekil 4.4 ve Şekil 4.5, sırasıyla genç ve yaşlı sıçanların birinci ve ikinci gün gecikmesini göstermektedir. mEPM testinde D vitamini veya bunun skopolamin ile kombinasyonunun ilk ve ikinci gün kapalı kola geçiş süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü [$F(2,27) = 1.442, p > 0.05$, Şekil 4.4.(A); $F(2,27) = 0.6249, p > 0.05$, Şekil 4.4.(B)], [$F(2,27) = 0.1186, p > 0.05$, Şekil 4.5.(A); $F(2,27) = 1.295, p > 0.05$, Şekil 4.5.(B)].



Şekil 4.4. Genç Sıçanlarda, D Vitamini, Skopolamin ve İlaç Kombinasyonunun mEPM Testi Üzerindeki Etkileri. (A-İlk Gün Kapalı Kola Geçiş Süresi ve B-İkinci Gün Kapalı Kola Geçiş Süresi).



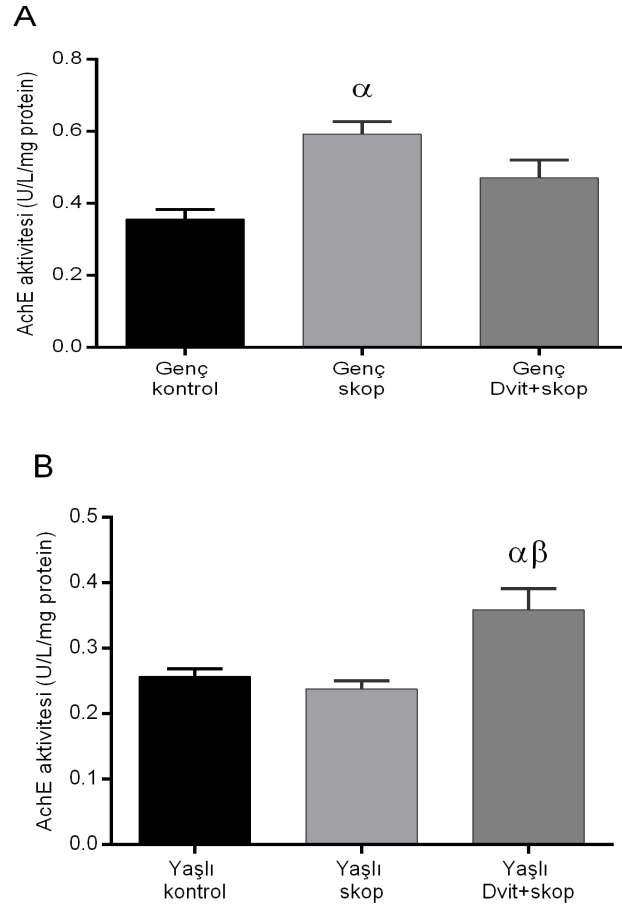
Şekil 4.5. Yaşlı Sıçanlarda, D Vitamini, Skopolamin ve İlaç Kombinasyonunun mEPM Testi Üzerindeki Etkileri. (A-İlk Gün Kapalı Kola Geçiş Süresi ve B-İkinci Gün Kapalı Kola Geçiş Süresi).

4.3. Skopolaminle Bozulmuş Hafıza Modelinde D Vitamininin Prefrontal Korteks AchE Aktivitesi Üzerine Etkisi

Prefrontal korteks AchE aktivitesinin, genç skopolamin grubunda ($p < 0.05$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı belirlendi [$F(2,27) = 9.844$; $p < 0.05$; Şekil 4.6.(A)]. D vitamini uygulaması bu düşüşü hafifçe arttırsa da anlamlı bir etki olmadığı görüldü.

Yaşlı sıçanlarda AchE aktivitesi, skopolamin grubunda kontrole göre değişmezken, D vitamini uygulamasının aktiviteyi hem kontrol, hem de skopolamin

grubuna göre anlamlı oranda arttırdığı belirlendi [F (2,27) = 9.700; p <0.05; Şekil 4.6.(B)].



Şekil 4.6. D Vitamini, Skopolamin ve İlaç Kombinasyonunun Beyin Frontal Korteks AchE Aktivitesi Üzerindeki Etkileri. (A-Genç Sıçanlarda, B-Yaşlı Sıçanlarda Etkisi). .

5. TARTIŞMA

AH insanlarda en sık karşılaşılan demans tipidir. Son dönemlerde, AH'nin D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceği ve tedavisinde D vitamininin etkin olabileceği öne sürülmüştür.

Birçok çalışmada D vitamini eksikliğinin beyinde olumsuz etkilere yol açabileceği savunulmaktadır (Evatt ve ark., 2008; Wilkins ve ark., 2006). AH gibi nörodejeneratif hastalıkların da D Vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu güncel çalışmalar tarafından kabul görmektedir (Annweiler ve ark., 2013; Dörr ve ark., 2013; Eyles ve ark., 2013; Gianforcaro ve Hamadeh, 2014). Ayrıca, yeterli D vitamini seviyelerinin korunmasının yaşlı nüfusta nörodejenerasyonun önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (Durk ve ark., 2014). Beyinde birçok olayda rol alan D vitamininin, hafıza ve kognitif işlevlerde rol oynayan çeşitli nöron tiplerinin nükleuslarında yoğunlaştığı hamsterlarda saptanmıştır (Musiol ve ark., 1992).

AH'de gözlenen yaşa bağlı hafıza bozukluğu, bazal ön beyinde kolinerjik nörotransmisyon kaybı ile ilişkilidir (Auld ve ark., 2002). Öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevlerde kolinerjik sistemin etkisi birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Skopolaminle indüklenmiş hafıza bozukluğu modeli, Alzheimer ile ilişkili en yaygın kullanılan farmakolojik modeldir. Skopolamin, kolinerjik nöronların farmakolojik blokajına neden olur. Böylece deney hayvanlarında öğrenme ve hafıza bozukluğu oluşturur (Klinkenberg ve Blokland, 2010). Çalışmamızda, skopolamin uygulanan tüm gruplarda, MWM testinde öğrenme ve bellek önemli ölçüde bozulmuştur. D vitamini takviyesi genç grupta bilişsel işlevi etkilemese de, yaşlı grupta skopolaminin neden olduğu uzaysal öğrenme ve hafızanın bozulmasını tersine çevirmiştir.

Taghizadeh ve ark.(2011,2013) tarafından yapılan iki ayrı çalışmada, normal sıçanlara ve intraserebroventriküler amiloid beta uygulanarak Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlara D vitamini içermeyen veya D vitamini takviyesi içeren gıda diyetleri uygulanmış, D vitamini içermeyen rejimin normal hayvanlar ya da Alzheimerlı hayvanlarda MWM testinde mekansal performansı bozduğu, fakat D vitamini takviyesinin bunu düzeltemediği gözlenmiştir. Bununla birlikte, Yu J ve ark.

(2011), kendiliğinden amiloid plaklar geliştiren transgenik farelere uygulanan vitamin D3 ile zenginleştirilmiş diyetin, amiloid plak sayısında azalma ve bilişsel fonksiyonlarda iyileşme yaptığını görmüş; vitamin D3 ile zenginleştirilmiş bir diyetin AH hastalarına faydalı olabileceğini savunmuşlardır. Başka bir çalışmada, orta yaşlı erkek F344 sıçanlara 5-6 ay boyunca farklı miktarlarda (100 IU, 1.000 IU veya 10.000 IU/ kg) D vitamini içeren diyet verilmiş, yüksek 25(OH)D3 serum seviyelerinin sıçanlarda MWM testinde yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi önlediği bildirilmiştir (Latimer ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada ise, 20 aylık ve 6 aylık erkek F344 sıçanlara günlük olarak 42 IU/Kg kalsitriol uygulaması, genç sıçanlarda değil ama yaşlı sıçanlarda bilişsel performansta artış oluşturmuştur (Briones ve Darwish, 2012). Bu çalışmalarla tutarlı şekilde bizim çalışmamızda da D vitamini takviyesi skopolaminle bozulan hafızayı yaşlı sıçanlarda geriye döndürmüş, ama genç sıçanlarda etkili olamamıştır.

En çok bilinen nörotransmitter olan Ach, kolinerjik nöronların ana nörotransmitteridir. Hafıza bozukluğu ile ilintili hastalıklarda Ach'in çok kısa sürede parçalandığı gözlenmiştir. Ach'i yıkan enzim olan AchE'nin aktivitesi AH ile ilişkilidir. AH ve CCDS'de gözlenen yaşa bağlı demans ve hafıza eksikliği, bazal ön beyinde kolinerjik nörotransmisyon kaybı ile ilişkilidir (Auld ve ark., 2002). AH'li hastaların korteks ve hipokampuslarında AchE enzim aktivitesinin etkinliğinin arttığı, buna bağlı olarak Ach seviyesi ve etkisinin düştüğü tespit edilmiştir (Fodale ve ark., 2006). Skopolamin ile indüklenen amnezik hayvan çalışmalarında, skopolamin beyin dokusunda AchE aktivitesini arttırmaktadır (Kim ve ark., 2013; Xiang ve ark., 2012).

AH'den ölen kişilerin bazal ön beyin ChAT içeren nöronal yapılarında >% 50'lik bir kayıp bulunmuş; AH'nin hipokampusu etkilediği, korteksteki presinaptik kolinerjik nöronları dejenere ettiği savunulmuştur (Nagai ve ark., 1983). AH'nin başlaması ile birlikte gerçekleşen nöron ve akson kaybı, daha düşük düzeylerde Ach salıverilmesine neden olur. Çalışmalar, AchE inhibisyonuna bağlı Ach düzey artışının, AH'nin erken evrelerindeki bilişsel bozulmayı iyileştirebileceğini göstermiştir (Chaudière ve Ferrari-Iliou, 1999).

D vitamini, beyinde kolinerjik etkinlikte de rol oynar (Sonnenberg ve ark., 1986). D vitamininden eksik olan diyetle beslenen raşıtık sıçanlarda serebral korteksten izole edilen sinaptozomlarda AchE enzim aktivitesinin önemli ölçüde arttığı, 1,25-dihidroksivitamin D3 takviyesinin bunu normale döndürdüğü bulunmuştur (Stio ve ark., 1993). Başka bir çalışmada intraserebroventriküler streptozosinle Alzheimer tipi Sporadik Demans oluşturulmuş sıçanlarda üç hafta süreyle 42 ve 125 µg/kg dozda uygulanan D3 vitamini serebral kortekste streptozosine bağlı oluşan AchE aktivitesi artışını önlemiştir (Rodrigues ve ark., 2019). Farklı olarak, bir çalışmada, 5 hafta süreyle günlük 500 IU/kg D vitamini takviyesinin hipokampüs Ach seviyesininini azalttığı bildirilmiştir (Farhangi ve ark., 2017a). Bizim alışmamızda, D vitamini, genç grupta skopolamine bağlı olarak artan AchE aktivitesini bir miktar azaltmakla birlikte kontrol değerlerine getirememiştir. Ancak, sonuçlar önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Fakat yaşlı sıçanlarda tam tersine AchE aktivitesinde bir artış gözlenmiştir. D vitamini takviyesinin AchE aktivitesini azalttığını gösteren araştırmalar genellikle genç sıçanlarda yapılmış olup, bu da çalışmamızda yaşlı sıçanlarda farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeninin yaşa bağlı bir durum olabileceğini düşündürmektedir. Bu noktada, Khairy ve Attia (2019)'nın çalışmasında D vitamini kullanımının, AchE aktivitesinde yaşa bağlı farklı etkiler oluşturduğunun gösterilmesi çok önemlidir. Bu çalışmada, beyin AchE aktivitesinin, yaşlanma ile birlikte anlamlı olarak azaldığı, fakat 5 hafta süreyle 500 IU/kg günlük D vitamini takviyesinin AchE aktivitesini yaşla uyumlu kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, çalışmamızda yaşlı sıçanlarda gözlenen AchE aktivitesi artışı ile de tutarlıdır.

Sonuç olarak, alışmamızda, D vitamini takviyesinin, farmakolojik bir Alzheimer modeli olan Skopolaminle indüklenmiş hafıza bozukluğu modelinde genç ve yaşlı sıçanlarda farklı etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir. D vitamini takviyesi, MWM testinde, genç sıçanlarda değil ama yaşlı sıçanlarda skopolamine bağlı oluşan mekansal öğrenme ve hafıza bozukluklarını geriye döndürmüştür. Skopolamin, beyin prefrontal korteks AchE aktivitesini genç grupta anlamlı olarak artırırken, yaşlı grupta anlamlı değişiklik oluşturamamıştır. D vitamini takviyesi genç grupta istastiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturamamış; yaşlı grupta kontrol ve skopolamin grubunun değerlerine göre anlamlı bir artış gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları, CCDS ve AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel fonksiyonlarda görülen yaşa bağlı bozulmanın önlenmesi için D vitamininin potansiyeli olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, D Vitamini uygulamasının genç ve yaşlı sıçanlarda farklı etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir. D vitamini uygulaması yaşlı sıçanlarda bozulan hafızayı geri döndürürken; genç sıçanlarda etkili olamamıştır. Ayrıca, D Vitamininin aynı hayvanların prefrontal korteks örneklerinde AchE enzim aktivitelerinde de farklı etkiler oluşturduğu görülmüştür. D vitamini uygulaması, genç sıçanlarda skopolamine bağlı oluşan AchE enzim artışını kontrol seviyelerine çekerken, yaşlı sıçanlarda enzim aktivitesini artırmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak, sadece hafıza testleri ve AH tedavisinin hedef enzimi olan AchE enziminin aktivitesi değerlendirilmiştir. Bununla beraber, D3 vitamininin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olası koruyucu etkileri için farklı mekanizmalardan söz edilmekte, antioksidan seviyelerinin artırılmasının hücreleri ölümden koruyabileceği de bildirilmektedir (Polidoro ve ark., 2013). Çalışmamızda, antioksidan sistem üzerine etkiler değerlendirilememiştir.

Geri dönüşümsüz beyin hücreleri kaybı nedeniyle ortaya çıkan bilişsel bozukluklar yaşla koordineli olarak artmaktadır. McCann ve Ames'in (2008) yaptığı metanaliz çalışmasında D3 vitamininin yaşa bağlı durumlar ve bunama üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir. Çalışmamız da bunları desteklemektedir. Literatür ve bulgularımıza dayanarak, D vitamini desteklerinin, yaşla birlikte artan nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili bilişsel işlev bozukluğunun önlenmesinde güvenli ve etkili bir çözüm olabileceği kanaatine varılmıştır. D vitamininin yaşlı köpeklerde gözlenen CCDS'deki etkinliğini değerlendirmek için köpeklerde de benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aksoz, E., Gocmez, S. S., Sahin, T. D., Aksit, D., Aksit, H. ve Utkan, T. (2019). The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacological reports: PR*, 71(5), 818–825. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.015>
- Ali, A. A., Khalil, M. G., Elariny, H. A. and Elfotuh, karema A. (2017). Study on Social Isolation as a Risk Factor in Development of Alzheimer’s Disease in Rats. *Brain Disorders & Therapy*, 06(02). <https://doi.org/10.4172/2168-975x.1000230>
- American Veterinary Medical Association (AVMA). (2018). *AVMA Pet Ownership and Demographics Sourcebook: 2017-2018 Edition - Executive Summary*. 4.
- Annweiler, C., Llewellyn, D. J. and Beauchet, O. (2013). Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Alzheimer’s Disease* 33(3), 659–674. IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121432>
- Araujo, J. A., Greig, N. H., Ingram, D. K., Sandin, J., De Rivera, C. and Milgram, N. W. (2011). Cholinesterase inhibitors improve both memory and complex learning in aged beagle dogs. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 26(1), 143–155. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110005>
- Araujo, J. A., Studzinski, C. M. and Milgram, N. W. (2005). Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(3), 411–422. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.12.008>
- Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S. and Quirion, R. (2002). Alzheimer’s disease and the basal forebrain cholinergic system: Relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. In *Progress in Neurobiology* 68(3), 209–245. Prog Neurobiol. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00079-5)
- Bature, F., Guinn, B. A., Pang, D. and Pappas, Y. (2017). Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer’s disease: A systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. In *BMJ Open* 7(8). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015746>
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O’Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L. and Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Braidy, N., Poljak, A., Jayasena, T., Mansour, H., Inestrosa, N. C. and Sachdev, P. S. (2015). Accelerating Alzheimer’s research through “natural” animal models. In *Current Opinion in Psychiatry* 28(2), 155–164. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000137>
- Briones, T. L. and Darwish, H. (2012). Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. *Journal of Neuroinflammation*, 9. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-244>
- Chambers, J. K., Mutsuga, M., Uchida, K. and Nakayama, H. (2011). Characterization of A β pN3 deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. *Amyloid*, 18(2), 63–71. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.570385>
- Chaudière, J. and Ferrari-Iliou, R. (1999). Intracellular antioxidants: From chemical to biochemical mechanisms. In *Food and Chemical Toxicology* 37(9–10), 949–962. Food Chem Toxicol. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00090-3](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00090-3)

- Cotman, C. W. and Head, E. (2008). The canine (dog) model of human aging and disease: Dietary, environmental and immunotherapy approaches. In *Journal of Alzheimer's Disease* 15(4), 685–707. IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-15413>
- Cummings, B. J. and Cotman, C. W. (1995). Image analysis of β -amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. *The Lancet*, 346(8989), 1524–1528. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92053-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92053-6)
- Cummings, Brian J., Satou, T., Head, E., Milgram, N. W., Cole, G. M., Savage, M. J., Podlisny, M. B., Selkoe, D. J., Siman, R., Greenberg, B. D. and Cotman, C. W. (1996). Diffuse plaques contain C-terminal A β 42 and not A β 40: Evidence from cats and dogs. *Neurobiology of Aging*, 17(4), 653–659. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(96\)00062-0](https://doi.org/10.1016/0197-4580(96)00062-0)
- Cummings, Brian J., Su, J. H., Cotman, C. W., White, R. and Russell, M. J. (1993). β -Amyloid accumulation in aged canine brain: A model of early plaque formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 14(6), 547–560. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(93\)90038-D](https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90038-D)
- Davis, K. L. (1998). Future therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(SUPPL. 11), 14–16.
- Di Somma, C., Scarano, E., Barrea, L., Zhukouskaya, V. V., Savastano, S., Mele, C., Scacchi, M., Aimaretti, G., Colao, A. and Marzullo, P. (2017). Vitamin D and neurological diseases: An endocrine view. In *International Journal of Molecular Sciences* 18(11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms18112482>
- Dodart, J. C., Mathis, C., Bales, K. R. and Paul, S. M. (2002). Does my mouse have Alzheimer's disease? In *Genes, Brain and Behavior* 1(3), 142–155. Genes Brain Behav. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2002.10302.x>
- Doraiswamy, P. M., Steffens, D. C., Pitchumoni, S. and Tabrizi, S. (1998). Early recognition of Alzheimer's disease: What is consensual? What is controversial? What is practical? *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(SUPPL. 13), 6–18.
- Dörr, J., Döring, A. and Paul, F. (2013). Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA Journal*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-4>
- Drevets, W. C., Price, J. L. and Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. In *Brain Structure and Function* 213(1–2), 93–118. Brain Struct Funct. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
- Durk, M. R., Han, K., Chow, E. C. Y., Ahrens, R., Henderson, J. T., Fraser, P. E. and Pang, K. S. (2014). 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ reduces cerebral Amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 34(21), 7091–7101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2711-13.2014>
- Evatt, M. L., DeLong, M. R., Khazai, N., Rosen, A., Triche, S. and Tangpricha, V. (2008). Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 65(10), 1348–1352. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1348>
- Eyles, D. W., Burne, T. H. J. and McGrath, J. J. (2013). Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. In *Frontiers in Neuroendocrinology* 34(1), 47–64. Front Neuroendocrinol. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.07.001>
- Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M. and McGrath, J. J. (2005). Distribution of the Vitamin D receptor and 1α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*,

29(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>

- Farhangi, M. A., Mesgari-Abbasi, M., Nameni, G., Hajiluiian, G. and Shahabi, P. (2017). The effects of vitamin D administration on brain inflammatory markers in high fat diet induced obese rats. *BMC Neuroscience*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12868-017-0400-1>
- Farhangi, M. A., Nameni, G., Hajiluiian, G. and Mesgari-Abbasi, M. (2017). Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat- diet induced obese rats. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0597-z>
- Fast, R., Schütt, T., Toft, N., Møller, A. and Berendt, M. (2013). An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 822–829. <https://doi.org/10.1111/jvim.12109>
- Fodale, V., Quattrone, D., Trecroci, C., Caminiti, V. and Santamaria, L. B. (2006). Alzheimer's disease and anaesthesia: Implications for the central cholinergic system. In *British Journal of Anaesthesia* 97(4), 445–452. <https://doi.org/10.1093/bja/ael233>
- Foyet, H. S., Ngatanko Abaïssou, H. H., Wado, E., Asongalem Acha, E. and Alin, C. (2015). Emilia coccinae (SIMS) G Extract improves memory impairment, cholinergic dysfunction, and oxidative stress damage in scopolamine-treated rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0864-4>
- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F. and Wion, D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* 13(3), 100–105. *Trends Endocrinol Metab.* [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1)
- Gianforcaro, A. and Hamadeh, M. J. (2014). Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. In *CNS Neuroscience and Therapeutics* 20(2), 101–111. *CNS Neurosci Ther.* <https://doi.org/10.1111/cns.12204>
- Glerup, H., Mikkelsen, K., Poulsen, L., Hass, E., Overbeck, S., Thomsen, J., Charles, P. and Eriksen, E. F. (2000). Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*, 247(2), 260–268. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00595.x>
- Gumireddy, K., Ikegaki, N., Phillips, P. C., Sutton, L. N. and Reddy, C. D. (2003). Effect of 20-epi-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the proliferation of human neuroblastoma: Role of cell cycle regulators and the Myc-Id2 pathway. *Biochemical Pharmacology*, 65(12), 1943–1955. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00205-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00205-3)
- Guyton AC and Hall JE (1996) *Medical Physiology* Çeviri: Çavuşoğlu H. *Tıbbi Fizyoloji*, 1. Baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s.904-910.
- Hatun, Ş., Bereket, A., Çalikoğlu, A. S. ve Özkan, B. (2003). Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46, 224-241.
- Head, E. and Zicker, S. C. (2004). Nutraceuticals, aging, and cognitive dysfunction. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 34(1), 217–228. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.09.007>
- How, K. L., Hazewinkel, H. A.W. and Mol, J. A. (1995). Photosynthesis of vitamin D in the skin of dogs cats and rats. *The Veterinary Quarterly*, 17 Suppl 1, 29. <https://doi.org/10.1080/01652176.1995.9694579>

- How, K. L., Hazewinkel, H. A. W. and Mol, J. A. (1994). Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *General and Comparative Endocrinology*, 96(1), 12–18. <https://doi.org/10.1006/gcen.1994.1154>
- Humble, M. B. (2010). Vitamin D, light and mental health. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 101(2), 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.08.003>
- Insua, D., Corredoira, A., González-Martínez, Á., Suárez, M. L., Santamarina, G., Sarasa, M. and Pesini, P. (2012). Expression of p75NTR, a marker for basal forebrain cholinergic neurons, in young and aged dogs with or without cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(2), 291–296. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110905>
- Kar, S., Slowikowski, S. P. M., Westaway, D. and Mount, H. T. J. (2004). Interactions between β -amyloid and central cholinergic neurons: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(6), 427–441.
- Khairy, E. Y. and Attia, M. M. (2019). Protective effects of vitamin D on neurophysiologic alterations in brain aging: role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Nutritional Neuroscience*. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1665854>
- Kim, S. J., Lee, J. H., Chung, H. S., Song, J. H., Ha, J. and Bae, H. (2013). Neuroprotective effects of AMP-activated protein kinase on scopolamine induced memory impairment. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 17(4), 331–338. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2013.17.4.331>
- Kiraly, S. J., Kiraly, M. A., Hawe, R. D. and Makhani, N. (2006). Vitamin D as a neuroactive substance: review. *TheScientificWorldJournal*, 6, 125–139. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.25>
- Klinkenberg, I. and Blokland, A. (2010). The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34(8), 1307–1350). *Neurosci Biobehav Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.001>
- Landsberg, G. M., Nichol, J. and Araujo, J. A. (2012). Cognitive Dysfunction Syndrome. A Disease of Canine and Feline Brain Aging. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 42(4), 749–768. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.003>
- Landsberg, G. (2005). Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(3), 471–479. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.12.012>
- Latimer, C. S., Brewer, L. D., Searcy, J. L., Chen, K. C., Popović, J., Kraner, S. D., Thibault, O., Blalock, E. M., Landfield, P. W. and Porter, N. M. (2014). Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(41), E4359–E4366. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404477111>
- Lee, V. M. Y. (2001). A β immunization: Moving A β peptide from brain to blood. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(16), 8931–8932. *Proc Natl Acad Sci U S A*. <https://doi.org/10.1073/pnas.171311798>
- Levin, E. D., Imad Damaj, M., Glassco, W., May, E. L. and Martin, B. R. (1999). Bridged nicotine, isonicotine, and norisonicotine effects on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Drug Development Research*, 46(2), 107–111. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199902\)46:2<107::AID-DDR3>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199902)46:2<107::AID-DDR3>3.0.CO;2-C)

- McCann, J. C. and Ames, B. N. (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *The FASEB Journal*, 22(4), 982–1001. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9326rev>
- Mellanby, E. (1989). An experimental investigation on rickets. 1919. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 5(2), 81–86; discussion 87.
- Mihevc, S. P. and Majdic, G. (2019). Canine cognitive dysfunction and Alzheimer’s disease—two facets of the same disease? In *Frontiers in Neuroscience* 13. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>
- Milgram, N. W., Head, E., Weiner, E. and Thomas, E. (1994). Cognitive functions and aging in the dog: Acquisition of nonspatial visual tasks. *Behavioral Neuroscience*, 108(1), 57–68. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.1.57>
- Musial, A., Bajda, M. and Malawska, B. (2007). Recent Developments in Cholinesterases Inhibitors for Alzheimers Disease Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, 14(25), 2654–2679. <https://doi.org/10.2174/092986707782023217>
- Musiol, I. M., Stumpf, W. E., Bidmon, H. J., Heiss, C., Mayerhofer, A. and Bartke, A. (1992). Vitamin d nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience*, 48(4), 841–848. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90272-4](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90272-4)
- Nagai, T., McGeer, P. L., Peng, J. H., McGeer, E. G. and Dolman, C. E. (1983). Choline acetyltransferase immunohistochemistry in brains of alzheimer’s disease patients and controls. *Neuroscience Letters*, 36(2), 195–199. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(83\)90264-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(83)90264-1)
- Neilson, J. C., Hart, B. L., Cliff, K. D. and Ruehl, W. W. (2001). Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(11), 1787–1791. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1787>
- Öngen, B., Kabaroğlu, C. ve Parıldar, Z. (2008). D Vitamini’nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi Biochemical. *Cailiao Gongcheng/Journal of Materials Engineering*, 6(7), 23–31.
- Organización de las Naciones Unidas ONU. Follow-up to the 2nd World Assembly on ageing: Report of the secretary-general 2009; <http://documents.un.org/mother.asp>.
- Osella, M. C., Re, G., Odore, R., Girardi, C., Badino, P., Barbero, R. and Bergamasco, L. (2007). Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behaviour Science*, 105(4), 297–310. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.11.007>
- Peinado, M. A., Del Moral, M. L., Esteban, F. J., Martínez-Lara, E., Siles, E., Jiménez, A., Hernández-Cobo, R., Blanco, S., Rodrigo, J. and Pedrosa, J. A. (2000). Envejecimiento y neurodegeneración: Bases moleculares y celulares. *Revista de Neurología*, 31(11), 1054–1065. <https://doi.org/10.33588/rn.3111.2000382>
- Polidoro, L., Properzi, G., Marampon, F., Gravina, G. L., Festuccia, C., Di Cesare, E., Scarsella, L., Ciccarelli, C., Zani, B. M. and Ferri, C. (2013). Vitamin D protects human endothelial cells from H₂O₂ oxidant injury through the Mek/Erk-sirt1 axis activation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 6(2), 221–231. <https://doi.org/10.1007/s12265-012-9436-x>
- Prüfer, K., Veenstra, T. D., Jirikowski, G. F. and Kumar, R. (1999). Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Journal of*

- Reddy, D. S. and Kulkarni, S. K. (1998). Possible role of nitric oxide in the nootropic and anti-amnesic effects of neurosteroids on aging- and dizocilpine-induced learning impairment. *Brain research*, 799(2), 215–229. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00419-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00419-3)
- Reis, H., Guatimosim, C., Paquet, M., Santos, M., Ribeiro, F., Kummer, A., Schenatto, G., Salgado, J., Vieira, L., Teixeira, A. and Palotas, A. (2009). Neuro-Transmitters in the Central Nervous System & their Implication in Learning and Memory Processes. *Current Medicinal Chemistry*, 16(7), 796–840. <https://doi.org/10.2174/092986709787549271>
- Rodrigues, M. V., Gutierrez, J. M., Carvalho, F., Lopes, T. F., Antunes, V., da Costa, P., Pereira, M. E., Schetinger, M. R. C., Morsch, V. M. and de Andrade, C. M. (2019). Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of Vitamin D3 ameliorating memory dysfunction in sporadic dementia of Alzheimer's type. *Redox Report*, 24(1), 34–40. <https://doi.org/10.1080/13510002.2019.1617514>
- Rosato-Siri, M., Cattaneo, A. and Cherubini, E. (2006). Nicotine-induced enhancement of synaptic plasticity at CA3-CA1 synapses requires GABAergic interneurons in adult anti-NGF mice. *Journal of Physiology*, 576(2), 361–377. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114587>
- Roth, M., Tym, E. and Mountjoy, C. Q. (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 149(DEC.), 698–709. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.698>
- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S. and Valenzuela, M. J. (2011). The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Veterinary Journal*, 188(3), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.014>
- Savioz, A., Leuba, G., Vallet, P. G. and Walzer, C. (2009). Contribution of neural networks to Alzheimer disease's progression. In *Brain Research Bulletin* 80(4–5), 309–314. *Brain Res Bull.* <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.06.006>
- Schubert, P., Ogata, T., Marchini, C. and Ferroni, S. (2001). Glia-related pathomechanisms in Alzheimer's disease: A therapeutic target? *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(1), 47–57. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00343-8](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00343-8)
- Schütt, T., Helboe, L., Pedersen, L. Ø., Waldemar, G., Berendt, M. and Pedersen, J. T. (2016). Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(2), 433–449. <https://doi.org/10.3233/JAD-151085>
- Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. In *Physiological Reviews* 81(2), 741–766. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>
- Sharp, C. R., Selting, K. A. and Ringold, R. (2015). The effect of diet on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs Veterinary Research. *BMC Research Notes*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1360-0>
- Sonnenberg, J., Christakos, S. and Krey, L. C. (1986). 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology*, 118(4), 1433–1439. <https://doi.org/10.1210/endo-118-4-1433>
- Stio, M., Lunghi, B., Lantomasi, T., Vincenzini, M. T. and Treves, C. (1993). Effect of vitamin D Deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on metabolism and D-glucose transport in rat

cerebral cortex. *Journal of Neuroscience Research*, 35(5), 559–566.
<https://doi.org/10.1002/jnr.490350512>

- Studzinski, C. M., Araujo, J. A. and Milgram, N. W. (2005). The canine model of human cognitive aging and dementia: Pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(3), 489–498. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.12.014>
- Su, M. Y., Head, E., Brooks, W. M., Wang, Z., Muggenburg, B. A., Adam, G. E., Sutherland, R., Cotman, C. W. and Nalcioglu, O. (1998). Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiology of aging*, 19(5), 479–485.
[https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(98\)00081-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(98)00081-5)
- Su, M. Y., Tapp, P. D., Vu, L., Chen, Y. F., Chu, Y., Muggenburg, B., Chiou, Y., Chen, C., Wang, J., Bracco, C. and Head, E. (2005). A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of aging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(3), 389–397.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.12.005>
- Taghizadeh, M., Djazayeri, A., Salami, M., Eshraghian, M. R. and Zavareh, S. A. T. (2011). Vitamin-D-free regimen intensifies the spatial learning deficit in Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, 121(1), 16–24. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.523132>
- Taghizadeh, M., Talaei, S. A. and Salami, M. (2013). Vitamin D deficiency impairs spatial learning in adult rats. *Iranian Biomedical Journal*, 17(1), 42–48. <https://doi.org/10.6091/ibj.1061.2012>
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., Hansen, L. A. and Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 30(4), 572–580.
<https://doi.org/10.1002/ana.410300410>
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I. M., Moscovitch, M. and Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), 2016–2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.6.2016>
- Van Der Flier, W. M., Middelkoop, H. A. M., Weverling-Rijnsburger, A. W. E., Admiraal-Behloul, F., Bollen, E. L. E. M., Westendorp, R. G. J. and Van Buchem, M. A. (2005). Neuropsychological correlates of MRI measures in the continuum of cognitive decline at old age. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(2–3), 82–88.
<https://doi.org/10.1159/000086072>
- Weinstock, M. (1995). The pharmacotherapy of Alzheimer's disease based on the cholinergic hypothesis: An update. *Neurodegeneration*, 4(4), 349–356. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0042>
- Whitehouse, P. J., Price, D. L., Clark, A. W., Coyle, J. T. and DeLong, M. R. (1981). Alzheimer disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of Neurology*, 10(2), 122–126. <https://doi.org/10.1002/ana.410100203>
- WHO. Aging and life course. 2013. Available at: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>. Accessed February 2015.
- Wilkins, C. H., Sheline, Y. I., Roe, C. M., Birge, S. J. and Morris, J. C. (2006). Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(12), 1032–1040. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000240986.74642.7c>

- Wortmann, M. (2012). Dementia: A global health priority - Highlights from an ADI and World Health Organization report. In *Alzheimer's Research and Therapy* 4(5). Alzheimers Res Ther. <https://doi.org/10.1186/alzrt143>
- Xiang, G. Q., Tang, S. S., Jiang, L. Y., Hong, H., Li, Q., Wang, C., Wang, X. Y., Zhang, T. T. and Yin, L. (2012). PPAR γ agonist pioglitazone improves scopolamine-induced memory impairment in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(4), 589–596. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01432.x>
- Yu, J., Gattoni-Celli, M., Zhu, H., Bhat, N. R., Sambamurti, K., Gattoni-Celli, S. and Kindy, M. S. (2011). Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A β PP transgenic mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 25(2), 295–307. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101986>
- Zhao, G., Ford, E. S., Li, C., and Croft, J. B. (2012). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *Journal of hypertension*, 30(2), 284–289. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e1f0a>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Medine KARABULUT
Doğum Tarihi	03.03.1994
Doğum Yeri	BALIKESİR
Medeni Hali	Bekar
Uyruğu	TC
Adres	Hasan Basri Çantay mah. Özcan sokak
E-posta	karabulutmedine10@gmail.com
Eğitim	
Lise	Cumhuriyet Anadolu Lisesi
Lisans	Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Yabancı Dil	
İngilizce	Orta derece
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

EK-1.



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"D Vitamini'nin Genç ve Yaşlı Sıçanlarda Skopolaminle Bozulmuş Hafızaya Etkisinin Karşılaştırılması"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ BAÜN Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Yük. Lisans Öğr. Medine KARABULUT BAÜN Veteriner Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Özgür BAYKAN BAÜN Tıp Fakültesi Vet. Hek. Mustafa Hilmi YARANOĞLU BAÜN DEHAM
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/05/2019 – 01/05/2020
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Sıçan – 60 Adet

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	HADYEK BAŞVURU FORMU	08.04.2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019/4-10	Tarih : 25.04.2019
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacıların birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılamaz.

BAP SÖZLEŞME

09.07.2019

Balıkesir Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2019/050

MADDE 1: Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen 2019/050 no' lu, "D vitamini genç ve yaşlı sığınarlarda skopolaminle bozulmuş hafızaya etkisinin karşılaştırılması" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeler Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof.Dr. Turgut KILIÇ ile proje yürütücüsü Dr.Öğr.Üyesi Elif AKSÖZ arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu sözleşme imzalanmıştır.

MADDE 2: Proje yürütücüsü, projenin Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu sözleşme hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.

MADDE 3: Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, program, yardımcı araştırmacılar ve bütçesinde yapılacak değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.

MADDE 4: Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar bölümü ayrıntı mutemetlerine zimmetlenir. Adı geçen demirbaş ürününün proje bitim tarihinden itibaren 1 (bir) ay içerisinde iade edilmesinden proje yürütücüsü sorumlu olup, iade işleminin belirlenen süre içerisinde yapılmamasının sonucunda proje yürütücüsü ürün bedelini karşılayacağını kabul eder.

MADDE 5: Proje yürütücüsü, aşağıdaki tarihlerde ara ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır :

- 1.Ara Rapor - 30-04-2019 - 29-10-2019
- 2.Ara Rapor - 30-10-2019 - 29-04-2020
- Sonuç Raporu - 30-04-2020 - 29-10-2020

Ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür. Ara Raporlarının, kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu sözleşme ile belirlenen tarihlerde teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.

Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve / veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.

MADDE 6: Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan Kesin raporunu sözleşme tarihinin sona ermesinden itibaren dört ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce hazırlanmış olan "Kesin Raporu" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine vermekle yükümlüdür. Kesin Raporun kabul edilen sürede sunulmaması veya kabul edilebilir bir mazeret bildirilmemesi halinde proje iptal edilir.

Bilimsel Araştırmalar citlenmiş olarak sunulan "Kesin Raporu" Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılması istenebilir. Yapılan değişikliklerden sonra Kesin Raporu yeniden değerlendirilir. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Kesin Raporda yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçemez.

MADDE 7: Proje yürütücüsünün gerçekçi gerekçeler sunması koşuluyla, projeye en fazla toplam bütçesinin %50'si kadar ek ödenek ve / veya 1 yıla kadar ek süre verilmesi konusu Komisyon tarafından değerlendirilebilir.

MADDE 8: Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

MADDE 9: Proje yürütücüsü, proje ile ilgili verileri ve bulguları, yayınladığı her türlü yazı, makale ve sunduğu bildirilerde "Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir." ibaresini belirtmek zorundadır.

MADDE 10: Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerektirdiği her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

MADDE 11: Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunca desteklenmek suretiyle ele alınan bu projenin sonucunda 17.7.1963 tarih ve 278 sayılı Kanunun 2/a maddesine göre bir iktira meydana gelirse bu iktira aynı kanunun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu iktiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edeceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'u iktirayı yapan veya yapanlara verilecektir.

MADDE 12: Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Balıkesir Üniversitesine aittir.

MADDE 13: Proje kapsamında alınan araç-gereç vb. Üniversitemiz Öğretim Elemanlarının kullanımına açıktır.

bap.balikesir.edu.tr/?act=yazdir&mode=clear&ftype=genel_sozlesme_formu&prid=22044&peld=&r=

1/2

MADDE 14- Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı bilimsel araştırma projeleri ödeneklerinin nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 15- Lisansüstü Öğrenim Araştırma projelerinden tez basımı dışında, bir (1) yıl içinde yayın yapılmadığı takdirde, tez yürütücüsü tezi yaparında adının geçmesi koşuluyla tezden yayın hazırlamak hakkına da sahiptir.

MADDE 16- Projeler kapsamında alınan makine ve teçhizat için ayrıca oda, derslik, laboratuvar vb. gibi yerler talep edilmeyecektir.

MADDE 17- Projeyi desteklemek amacıyla Balıkesir Üniversitesi tarafından 2019 yılı için; **Tıbbi Malzeme ve İlaç Alımları** : 3,452.00 TL, **Canlı Hayvan Alım,Bakım ve Diğer Giderleri** : 1,500.00 TL, **Diğer Özel Malzeme Alımları** : 101.00 TL, **Diğer Tarifeye Bağlı Ödemeler** : 944.00 TL, olmak üzere toplamda **5,997.00 TL** ödenek sağlanacaktır.

MADDE 18- .../.../2017 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 18 aydır. Proje yürütücüsüne ek süre verilmesi halinde bu sözleşme ek sürede de geçerli olup, ayrı bir sözleşme imzalanmaz.

MADDE 19- Proje kapsamındaki yazışmalar, ara rapor, sonuç raporu, harcama işlemleri ve takibinde tüm sorumluluk proje yürütücüsüne ait olup, bu işlemlerden doğabilecek hata ve zararlar proje yürütücüsü tarafından karşılanır.

MADDE 20- Sözleşme giderleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ödenir.

MADDE 21- Anlaşmazlık halinde yetkili merci Balıkesir Mahkeme ve İcra Daireleridir.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
adına
Prof.Dr. Turgut KILIÇ
Rektör Yardımcısı

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ
Dr.Öğr.Üyesi Elif AKSÖZ
Öğretim Üyesi



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çalış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

