

## 6-PARADOL MOLEKÜLÜNÜN AMİLOİD BETA ENJEKSİYONU İLE OLUŞTURULMUŞ ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİNDEKİ NÖROİNFLAMATUVAR VE NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

### ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) insanlarda yaşla birlikte görülen ilerleyici bir demans türüdür. Hastalığın ilerlemesinde mikroglia aktivasyonuna bağlı oksidatif stresin artmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar zencefil metabolitlerinden olan 6-Paradol'un hafıza üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu ve mikroglia aktivasyonuna bağlı olarak artan nöroinflamasyonu azalttığı göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, amiloid beta ( $A\beta_{1-42}$ ) enjekte edilerek oluşturulmuş AH modeli sıçanlarda 6-Paradol kullanımının nöroprotektif ve anti-nöroinflamatuvar etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada 33 adet erişkin sıçan (12 aylık) 5 gruba ayrıldı; sağlıklı kontrol (n=6, hiçbir işleme tabi tutulmayan), Sham kontrol (n=6, beyin içi enjeksiyonla (i.c.v)  $A\beta_{1-42}$  çözücüsü (5  $\mu$ L) verilen),  $A\beta_{1-42}$  (n=9, hipokampüse i.c.v yolla 5  $\mu$ L  $A\beta_{1-42}$  verilen), Pozitif kontrol (n=6, hipokampüse i.c.v yolla 5  $\mu$ L  $A\beta_{1-42}$  verilen ve 21 gün donepezil (2mg/kg) tedavisi uygulanan), 6-Paradol (n=6,  $A\beta_{1-42}$  verilen ve 2 hafta boyunca 6-Paradol (5 mg/kg) tedavisi uygulanan). İki haftalık tedavi sonrasında davranış testleri yapıldı. Daha sonra sıçanlar sakrifiye edilerek histolojik ve moleküler çalışmalar gerçekleştirildi. Yapılan analizler sonucunda  $A\beta_{1-42}$  ile AH modeli oluşturan grubun Morris su tankında ve pasif sakınma ile yapılan deneylerde kontrol grubuna göre geç öğrendiği ve uzun dönem belleğinde bozulmanın olduğu, 6-Paradol'un öğrenme ve bellek üzerinde etkili olmadığı gözlemlendi. Hematoksilen ve eozin ile yapılan çalışmalarda kontrol grupları ve pozitif tedavi grubuna (donepezil) ait beyin dokularının histolojik yapılarının birbirine benzer ve sağlıklı olduğu izlendi. Ancak Alzheimer oluşturulan  $A\beta_{1-42}$  ile 6-Paradol grubuna ait kesitlerde bazı nöron hücrelerinin nükleuslarının düzensiz ve piknotik olduğu görüldü. Ayrıca 6-Paradol grubuna ait beyin dokusunda vakuolizasyon olduğu dikkati çekti. Nissl boyama ile yapılan hücre sayımlarında hipokampüsün CA1 bölgesinde  $A\beta_{1-42}$  verilen grupta hücre sayısında anlamlı bir azalışın olduğu tespit edildi (p<0.05). Donepezil ve 6-Paradol verilen tedavi gruplarında hücre sayısında artış görüldü. Amiloid plakların varlığını gösteren Kongo-red boyamasında ise amiloid plakların sayısında tedavi ile birlikte bir değişim saptanmadı. Western blot ile yapılan protein ekspresyon çalışmalarında ise apoptozun  $A\beta_{1-42}$  verilen grupta arttığı ve tedavi gruplarında ise anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi. Mikroglia aktivasyonu ile ilişkili olan fraktalkin ve fraktalkin reseptörü ekspresyonlarına bakıldığında  $A\beta_{1-42}$  verilen grupta fraktalkin miktarında herhangi bir değişim gözlenmezken fraktalkin reseptöründe anlamlı bir artışın olduğu (p<0.05) ve bu artışın 6-Paradol ile düzeldiği gösterildi. Alzheimer göstergesi olan fosforile Tau ve PSEN1 miktarı  $A\beta_{1-42}$  ile artarken 6-Paradol kullanımı ile bu proteinlerin konsantrasyonları kontrol seviyelerine geriledi. BACE ve reelin proteinlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık

gözenmedi. Sonuç olarak, 6-Paradol kullanımını mikrogliya ile ilişkili proteinlerde bir düzelmeye sebep olduğundan anti-inflamatuvar etki göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, 6-Paradol, Nöroprotektif, Nöroinflamasyon