TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİPOPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENEN İNFLAMASYON MODELİNDE ANTİDEPRESANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

ELİF BEYZANUR POLAT
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. HATİCE KÜBRA ELÇİOĞLU
FARMAKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİPOPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENEN İNFLAMASYON MODELİNDE ANTİDEPRESANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

ELİF BEYZANUR POLAT
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. HATİCE KÜBRA ELÇİOĞLU
FARMAKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Elif Beyzanur POLAT

TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca akademik gelişimim için emek veren, deneyim ve birikimini benimle paylaşan, her koşulda benden desteklerini esirgemeyen sayın danışmanım Prof. Dr. Hatice Kübra Elçioğlu'na,

Deneyimi ve bilgilerini benimle paylaşan, doktora sürecime katkı sağlayan Farmakoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Levent Kabasakal'a

Doktora tez çalışmam boyunca hem maddi hem manevi yanımda olan, her soruma içtenlikle cevap veren, akademik gelişimimde bana farklı bakış açılarıyla destek sunup karar almamı kolaylaştıran ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sayın Doç. Dr. Büşra Ertaş'a, akademik çalışmalarım sürecinde kendisi ile çalışmaktan her zaman mutlu olduğum ve tez sürecimde bana tüm desteğini sunan sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur Yavuz'a, doktoraya başlamadan önce ve tüm tez sürecimde yollarımız iyi ki kesişmiş dediğim, bana tüm sürecimde maddi ve manevi destek sunan, canım yol arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Hümeysa Kiyak-Kırmacı'ya, tez deneylerimde bana yardımcı olan Arş. Gör. Semanur Güner'e

Lise yıllarımdan beri yanımda olan, tüm çalışmalarımda beni destekleyip motivasyonumu arttıran, her koşulda birlikte gülebileceğim kıymetli dostum Betül Aktaş'a, üniversite hayatımda ve sonrasında birlikte yol aldığımız canım arkadaşım İlke Kabaoğlu Çalı'ya,

Doktora sürecimde bana manen destek olan ve beni neşelendiren kız kardeşlerim başta Neslinur olmak üzere, Büşra ve Ebru'ya, bana okuma alışkanlığı edindiren ve varlığı için her zaman şükrettiğim dedem Mehmet Koşan'a, tanıdığım en güçlü kadınlardan ilki olan, bana dualarıyla destek olan anneannem Munise Koşan'a, bugün neysem o olmamı sağlayan, hayat yolculuğumda tüm anıma değer katan, bana benden çok inanıp destekleyen, düştüğümde kaldıran, mutlu olduğumda sevincimi ve neşemi arttıran canım annem Arzu'ya,

Tez çalışmalarımı TDK-2024-11378 numaralı proje kodu ile destekleyen Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, doktora sürecimi 1649B032200326 numaralı 2211-A genel yurt içi doktora burs programı ile ve tez çalışmamı 1002-A hızlı destek kapsamında 125S165 proje numarası ile destekleyen TÜBİTAK'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **i**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **iii**
TABLO LİSTESİ ..... **iv**
1. ÖZET **1**
2. SUMMARY **2**
3. GİRİŞ ve AMAÇ **3**
4. GENEL BİLGİLER **6**
4.1. Bağışıklık Sistemi ve İnflamasyon 6
4.1.1. İnflamasyon mekanizmaları……8
4.1.2. İnflamatuar sitokinler……11
4.1.2.1. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α)……12
4.1.2.2. İnterlökin-1 beta (IL-1β)……14
4.1.2.3. İnterlökin-6 (IL-6)……..15
4.1.2.4. İnterlökin-10 (IL-10)……..16
4.1.3. İnflamatuar sinyal yolakları……...……18
4.1.3.1. KEAP1-NRF2 sinyal yolağı……...18
4.1.3.2. P38 MAPK sinyal yolağı……19
4.1.3.3. JAK/STAT3 sinyal yolağı…… 20
4.1.3.4. NF-κB sinyal yolağı……20
4.1.3.5. TLR sinyal yolağı……...21
4.1.3.6. PI3/AKT sinyal yolağı……22
4.1.4. Nöroinflamasyon……23
4.1.5. Mikroglia ve astrosit aktivasyonu……..24
4.2. Nöroinflamatuar Hastalıklar……...25
4.2.1. Alzheimer hastalığı……25
4.2.2. Alzheimer hastalığı epidemiyolojisi……..28
4.2.3. Alzheimer hastalığı ve inflamasyon ilişkisi……...29
4.3. Depresyon Hastalığı……...30
4.3.1. Depresyon hastalığı tanı kriterleri……..31

4.3.2. Depresyon hastalığı prevelansı ve risk faktörleri……...34
4.3.3. Depresyon ve inflamasyon ilişkisi…….35
4.3.4. Antidepresan ilaçlar……...36
4.3.5. Agomelatin ve aripiprazol……..38
4.4. Lipopolisakkarit ile Oluşturulan İnflamasyon Modelleri……...39
4.5. Depresyon ve Alzheimer İlişkisi……40
4.5.1. Depresyon ve alzheimer da ortak yolaklar……... 42
4.5.2. BDNF ile ilişkili yolaklar…….. 42

5. GEREÇ ve YÖNTEM 45
5.1. Gereç 45
5.1.1. Kimyasal malzeme listesi……...45
5.1.2. Antikorlar……..45
5.1.3. Kullanılan cihazlar…….....46
5.1.4. Kullanılan kitler…….....46
5.1.5. Kullanılan çözeltiler ve tamponlar…….....46
5.1.5.1. Amonyum persülfat çözeltisi (%10APS)…….....46
5.1.5.2. SDS-PAGE yükleme tamponu……..46
5.1.5.3. SDS-PAGE running tamponu (1X, 1L)……....47
5.1.5.4. SDS-PAGE transfer tamponu (1X, 1L)……....47
5.1.5.5. Süt tozu çözeltisi (%5 TBST içinde)…….....47
5.1.5.6. TBS (1X)……...47
5.1.5.7. TBS-Tween 20 (TBST)…….....47
5.2. Yöntem……....47
5.2.1. Hayvanların temini…….....47
5.2.2. Modelin indüksiyonu ve gruplandırma……..48
5.2.3. Sükroz tercih testi (STT) ……...50
5.2.4. Açık alan testi…….....51
5.2.5. Yeni obje tanıma testi…….....51
5.2.6. Morris'in su labirenti (MWM)……..52
5.2.7. Hayvanların dekapitasyonu ve dokuların alınması……..……..53
5.2.8. Western blot analizleri……..……53
5.2.9. ELİSA analizleri……..……..54
5.2.10. Histoloji……...54

5.2.11. İstatistiksel analizler……...54
6. BULGULAR……..……56
6.1. Sükroz Tercih Testi Sonuçları…….…..56
6.2. Açık Alan Testi Sonuçları.……57
6.3. Yeni Obje Tanıma Testi Sonuçları……....59
6.4. Morris'in Su Labirenti Testi Sonuçları…….61
6.5. Hipokampüsde Yapılan Western Blot Analizleri……..62
6.6. Prefrontal Korteksde Yapılan Western Blot Analizleri…….63
6.7. ELİSA Analizleri……...64
6.8. Histopatolojik Bulgular…….66
7. TARTIŞMA ve SONUÇ……..69
8. KAYNAKLAR……74

KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	:	Seratonin
5HT2C	:	5-hidroksitriptamin 2C
AGO	:	Agomelatin
AH	:	Alzheimer hastalığı
ARP	:	Aripiprazol
Akt	:	Protein kinaz B
Aβ	:	Amiloid beta
BDNF	:	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	:	Beyin omirilik sıvısı
CAM	:	Hücre adezyon molekülleri
CLR	:	C tipi lektin reseptörleri
COX-2	:	Siklooksijenaz-2
CRP	:	C-reaktif protein
CSIF	:	Sitokin sentezi inhibitör faktörü
DAMP	:	Tehlikeyle ilişkili moleküler patternler
DC	:	Dendritik hücreler
G-CSF	:	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GSK3β	:	Glikojen sentaz kinaz 3β
IFN-γ	:	İnterferon gama
IL-1β	:	İnterlökin-1 beta
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-10	:	İnterlökin-10
IRF	:	İnterferon düzenleme faktörleri
iNOS	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
JAK-STAT	:	Janus kinaz–sinyal ileticisi ve aktivatörü

KBB	:	Kan beyin bariyeri
Keap1	:	Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1
LPS	:	Lipopolisakkarit
MAPK	:	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MCI	:	Hafif bilişsel bozukluk
M-CSF	:	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
MT	:	Melatonin
mTOR	:	Rapamisinin memeli hedefi
NF-κB	:	Nükleer faktör kappa B
NK	:	Doğal öldürücü
NLRP	:	NOD-benzeri reseptör proteini (NOD-like receptor protein)
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
NO	:	Nitrik oksit
Nrf2	:	Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2
PAMP	:	Patojenle ilişkili moleküler patternleri
PI3K	:	Fosfoinozitid 3-kinaz
PIP2	:	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatın
PRR	:	Patern tanıma reseptörleri
RLR	:	Retinoik asitle indüklenebilir gen (RIG)-I benzeri reseptörler
RONS	:	Reaktif oksijen ve nitrojen türevleri
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SSS	:	Santral sinir sistemi
TGF-β	:	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TLR	:	Toll benzeri reseptörler
TNF-α	:	Tümör nekroz faktör-α
WBC	:	Beyaz kan hücreleri

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. TrkB/BDNF aracılı PI3K/Akt/GSK3β/pTau yolağı……..……..5

Şekil 2. İnflamasyon tipleri ….…….....8

Şekil 3. Doku hasarı/enfeksiyon sonrası epitel bariyerinin bozulmasıyla tetiklenen akut–kronik inflamasyon akışı ……...…….....11

Şekil 4. Sitokinler ve sitokin reseptör aileleri ….……. ……18

Şekil 5. Hasara bağlı astrositlerde oluşan inflamatuar yanıtlar…….…….....21

Şekil 6. LPS ile aktive olan TLR sinyal yolaklarının diyagramatik gösterimi……..22

Şekil 7. Mikroglial aktivasyon ve etmenleri……..25

Şekil 8. İnflamasyon ve depresyon ilişkisini anlatan ve ISI Web of Science veri tabanında 500'den fazla atıf almış olan önemli çalışmaların yer aldığı zaman çizelgesi….36

Şekil 9. Deney hayvanlarının teslim alınması……48

Şekil 10. Deney hayvanlarının gruplandırılması ve numaralandırma…….49

Şekil 11. Çalışmaya ait deneysel planlama……..50

Şekil 12. Sükroz tercih testi uygulaması……..50

Şekil 13. MWM deneyine ait görseller……52

Şekil 14. Western blotting çalışması……....54

Şekil 15. Sükroz tercih testi sonuçları……..56

Şekil 16. Açık alan testi sonuçları……58

Şekil 17. Yeni obje tanıma testi……...60

Şekil 18. Morris'in su labirenti testi ile öğrenme ve hafıza becerilerinin değerlendirilmesi ……..61

Şekil 19. Hipokampüs dokusunda Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerini gösteren western blot analizi sonuçları……...62

Şekil 20. Hipokampüs dokusundaki Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerinin yarı kantitatif analizi sonuçları…….63

Şekil 21. Prefrontal korteks dokusunda Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerini gösteren western blot analizi sonuçları…….64

Şekil 22. Prefrontal korteks dokusundaki Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerinin yarı kantitatif analizi sonuçları…….64

Şekil 23. Tüm gruplara ait prefrontal korteks (PC), hipokampüs (HC) ve serum örneklerinde a) IL-1β, b) TNF-a, c) IL-10 ve d) BDNF seviyelerinin ELİSA analizleri ile değerlendirilmesi…….66

Şekil 24. Deneysel gruplara ait beynin korteks (sol sütun) ve hipokampus (sağ sütun) bölgelerinin histolojik mikrogafları…….68

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Sitokinler ve fonksiyonlarının özeti…..…….……..17

Tablo 2. ICD-11 ve DSM-5 yapısının karşılaştırılması …….…….33

Tablo 3. LPS kaynaklı nöroinflamasyon modelini kullanan çalışmalarda farklı LPS uygulama rejimlerinin özeti…….……..40

1. ÖZET

Tezin başlığı : Lipopolisakkarit ile İndüklenen İnflamasyon Modelinde Antidepresanların Etkinliğinin Araştırılması
Öğrencinin Adı Soyadı : Elif Beyzanur Polat
Danışmanın Adı Soyadı : Prof. Dr. Hatice Kübra Elçioğlu
Programın Adı : Farmakoloji Doktora Programı

Amaç: Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklarda gözlemlenen nöropatolojik değişikliklerin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Alzheimer hastalığında (AH) nörodejeneratif değişiklikler tanıdan çok önce gelişmeye başlamakta ve depresif semptomlar en erken belirteçlerden biri olarak düşünülmektedir. AH ve depresyonda ise en önemli ortak patolojilerden biri nöroinflamasyondur. Agomelatin (AGO), 5HT2C reseptörlerinde antagonistik etki gösteren yeni nesil bir antidepresandır. Yapılan çalışmalarda AGO'nun BDNF seviyelerini arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Aripiprazol (ARP) ise 5HT2C ve 5HT7 antagonisti olan ikinci nesil atipik bir antipsikotiktir. Ayrıca majör depresyon tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmada intraperitoneal olarak hayvanlara uygulanan lipopolisakkarit (LPS) nöronal hasar ve depresyon modelini oluşturmamızı sağlamış; AGO ve ARP'nin bu modeldeki tedavi edici etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 6-8 haftalık Sprague-Dawley erkek sıçanlar dört gruba ayrılmıştır; Kontrol, LPS, LPS+ARP ve LPS+AGO. Nöroinflamasyon modelinin oluşturulabilmesi için sıçanlara 10 gün boyunca 0,5 mg/kg dozunda LPS uygulanmıştır. Tedavi gruplarında ise ARP ve AGO uygulamaları LPS uygulamasından yarım saat önce yapılmıştır. Tedavilerin son 10 gününde davranış testleri yapılmıştır. Hayvanlardan alınan serum, hipokampus ve prefrontal korteks dokularında interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-10 (IL-10) ve BDNF düzeyleri ELİSA analizleri ile incelenmiştir. GSK3β ve Tau ekspresyonlarının incelenmesi için Western blot yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca hipokampüs ve prefrontal korteks dokularına ait histolojik incelemeler yapılmıştır.

Bulgular: ARP ve AGO tedavilerinin nöroinflamasyona karşı koruyucu etkilerinin olduğu ELİSA analizleri sonucunda anlaşılmıştır. Yapılan histolojik incelemeler ile de bu bulgumuz desteklenmiştir. AGO ve ARP'nın hem prefrontal korteks hem de hipokampüs'de BDNF seviyelerini arttırdığı bulunmuştur. AGO tedavisi GSK3β seviyelerini düşürürken ARP tedavisi ile anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Sonuç: ARP ve AGO nöroinflamasyona karşı koruyucu etkilere sahip olduğu ve hayvanlarda öğrenme bellek aktivitesinde artış sağladığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit, nöroinflamasyon, depresyon, antidepresanlar, BDNF

2. SUMMARY

Title of Thesis: Investigation of the Efficacy of Antidepressants in a Lipopolysaccharide-Induced Inflammation Model
Student Name, Surname: Elif Beyzanur Polat
Supervisor Name : Prof. Dr. Hatice Kübra Elçioğlu
Program Name : Pharmacology PhD Program

Objective: Neuroinflammation plays a critical role in the progression of neuropathological changes observed in neurodegenerative diseases. In Alzheimer's disease (AD), neurodegenerative alterations begin well before clinical diagnosis, and depressive symptoms are considered among the earliest indicators. One of the most prominent pathologies shared by AD and depression is neuroinflammation. Agomelatine (AGO) is a next-generation antidepressant that acts as an antagonist at 5-HT2C receptors, and prior studies have shown that AGO increases BDNF levels. Aripiprazole (ARP) is a second-generation atypical antipsychotic with antagonistic activity at 5-HT2C and 5-HT7 receptors; its use in the treatment of major depressive disorder has been approved by the FDA. In this thesis, intraperitoneal administration of lipopolysaccharide (LPS) in rodents was employed to establish a model of neuronal injury and depression-like behavior, and the therapeutic effects of AGO and ARP were investigated within this model.

Materials and Methods: Male Sprague–Dawley rats (6–8 weeks old) were allocated into four groups: Control, LPS, LPS+ARP, and LPS+AGO. To establish the neuroinflammation model, LPS was administered at 0.5 mg/kg for 10 consecutive days. In the treatment groups, ARP and AGO were administered 30 minutes prior to each LPS injection. Behavioral tests were conducted during the final 10 days of treatment. Serum, hippocampal, and prefrontal cortex samples were analyzed by ELISA to quantify interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-10 (IL-10), and BDNF levels. Western blotting was used to assess GSK3β and Tau expression. In addition, histological examinations were performed on hippocampal and prefrontal cortex tissues.

Results: ELISA analyses indicated that ARP and AGO exert protective effects against neuroinflammation, a finding further supported by histological examinations. Both agents increased BDNF levels in the prefrontal cortex and hippocampus. While AGO treatment reduced GSK3β levels, ARP did not produce a statistically significant change.

Conclusion: ARP and AGO were found to exert protective effects against neuroinflammation and to enhance learning and memory performance in animals.

Keywords: Lipopolysaccharide, neuroinflammation, depression, antidepressants, BDNF

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Beyinde anormal mikroglial ve/veya astrosit aktivasyonu, nöroinflamatuar yanıtların oluşumunu ve gelişimini hızlandırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik nöroinflamasyonun kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığı; bilişsel ve beyin fonksiyon bozukluğunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklarda gözlemlenen nöropatolojik değişikliklerin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Nöroinflamasyonun tetiklenmesinden sorumlu temel hücrelerin aktive olmuş mikroglia ve astrositler olduğu bilinmektedir. Mikroglia ve astrositlerin aşırı aktivasyonu farklı inflamatuar yolakların tetiklenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, mikroglial ve astrosit aktivasyonunun yanı sıra nöroinflamasyonla ilişkili moleküler hedeflerin düzenlenmesinin nörodejeneratif hastalıklar için etkili bir terapötik strateji olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2021). Demans, yaşam kalitesini ve fiziksel sağlığı olumsuz yönde etkileyerek morbidite ve mortalitede önemli bir artışa yol açmaktadır. Demans semptomlarının bir kısmı tedavi edilebilir gibi gözükse de günümüzdeki tedavi yöntemleri ile tam olarak düzelmesi ve stabilize edilmesinin zor olduğu düşünülmektedir (Dafsari ve Jessen, 2020). Bununla birlikte, demansın başlangıcı potansiyel risk faktörlerinin doğru yönetimi ile değiştirilebilmektedir. Yapılan son çalışmalarda, tedavi edilebilir bir hastalık olan depresyonun demans için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Geç yaştaki depresyon, hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve demans arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. MCI, normal yaşlanma ve demans arasında bir geçiş durumu olarak tanımlanmakta ve Alzheimer hastalığının (AH) bir öncüsü olarak kabul edilmektedir. MCI'nın nörodejeneratif hastalıkların en erken belirtisi olabilme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Dafsari ve Jessen, 2020). Depresyon ve AH arasında genel bilgilerde de detaylandıracağımız yakın ilişki; antidepresan ilaçların, AH ve depresyondaki ortak yolaklar üzerindeki etkinliğini sorgulamamıza ve bu tezi oluşturmamıza öncü araştırma sorusu olmuştur. Bu doktora tezinin temel amacı hayvanlarda nöronal hasar ve depresif semptomların birlikte görülebileceği bir model oluşturarak antidepresanların inflamatuar yanıtlara, nöronal hasar ve de depresyonda ortak olan yolaklardan biri üzerine etkilerini araştırarak literatürdeki çalışmalara katkı sağlamaktır.

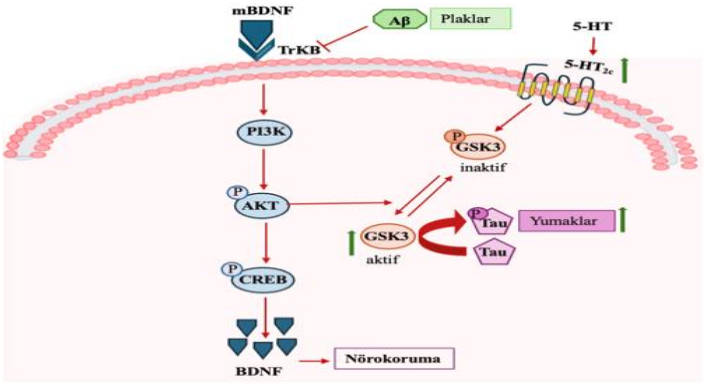
Lipopolisakkarit (LPS) belirgin inflamatuar yanıta neden olan gram negatif bakterilerin dış zarlarında bulunan bir endotoksindir. Proinflamatuar sitokinlerin veya LPS'nin uygulanması, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gen ekspresyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır. LPS'nin hipokampusta (-%20), frontal kortekste (-%19), parietal kortekste (-%63),

temporal kortekste (-%29) ve oksipital kortekste (-%41) BDNF'yi önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Guan ve Fang, 2006). 5-HT reseptörlerinin aktivasyonu BDNF geninin transkripsiyonunu indükleyebilmektedir (bkz. Şekil 1). BDNF'nin serebral korteksi innerve eden 5-HT nöron aksonlarının büyümesini ve filizlenmesini uyarabildiği ve böylece muhtemelen bu beyin bölgesindeki 5-HT sinapslarının sayısını arttırdığı bulunmuştur (Popova ve Naumenko, 2019). Tüm bu bilgiler BDNF aracılı glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β)/pTau yolağının AH tedavisinde araştırılması gereken önemli bir hedef olduğunu vurgulamaktadır. Bu tez çalışması ile BDNF aracılı GSK3β/Tau yolağında etki gösterebilme potansiyeline sahip iki farklı antidepresan ilacın araştırılması (aripiprazol ve agomelatin) ve etkinliklerinin birbirleri ile karşılaştırılması hedeflenmektedir (bkz. Şekil 1).

Agomelatin (AGO), melatonin (MT), MT1 ve MT2 reseptör tipleri üzerinde güçlü agonistik ve 5-HT2C reseptör tiplerinde antagonistik etkilere sahip olan yeni bir antidepresandır (Lu ve ark., 2018). 5-HT2C reseptörleri duygu durum düzenlenmesinde rol oynayan bazı beyin bölgelerinden (örn. prefrontal korteks) dopamin ve norepinefrinin salınımını engellemektedir. 5HT2C reseptörlerini antagonize eden bir ilacın daha güçlü bir antidepresan ve anksiyolitik etki gösterdiği savunulmuştur (Demireva ve ark., 2020). AGO'nun G proteinine bağlı reseptörlerden bağımsız 5-HT2C reseptörlerini antagonize ettiği; agonistlerin ve ters agonistlerin etkilerini bloke ederek 5-HT2C bölgelerindeki sinyali normalleştirdiği, yani aktiviteyi başlangıç değerine döndürdüğü tespit edilmiştir (Su ve ark., 2023). AGO'nun 5HT2C reseptörü üzerindeki etkisinin yanı sıra BDNF salınımını uyararak ERK/AKT/GSK3β sinyal yolu üzerinde etki ettiği de ileri sürülmektedir (Dubovsky ve Warren, 2009). AGO'nun, streptozotosin kaynaklı AH'si olan erkek sıçanların frontal korteksi ve hipokampüsündeki Aβ42 birikimini azalttığı, melatonin reseptörlerini aktive ettiği ve Aβ kaynaklı tau fosforilasyonunu önlediği gösterilmiştir (Yao ve ark., 2019). Ayrıca, endojen MT ile karşılaştırıldığında, bir indol halkasının bir naftalin halkası ile değiştirilmesinin, AGO'nun metabolik stabilitesini arttırdığı ve biyolojik yarı ömrünü uzattığı bildirilmiştir (Norman ve Olver, 2019). Diğer antidepresanlar ile kıyaslandığında AGO'nun yoksunluk sendromunu tetikleme riskinin düşük olduğu ve tolere edilebildiği belirtilmiştir (Quilichini ve ark., 2022). Ancak, AGO'nun bu antidepresan etkilerine ilişkin potansiyel moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgiler henüz belirsizliğini korumaktadır ve AGO'nun 5-HT2C reseptörünü antagonize ederek nöronal hücre içi sinyalleşmeyi düzenleme mekanizmaları üzerindeki etkisi de büyük ölçüde keşfedilememiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, AGO'nun LPS tarafından indüklenen nöroinflamasyondan kaynaklanan nörodejenerasyona sahip sıçan modelinde nöroprotektif etkiler gösterebileceği olası mekanizmalardan birinin araştırılması amaçlanmıştır.

AGO'nun bu etkilerininin yine 5-HT2C reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahip olduğu bilinen bir başka antidepresan ile karşılaştırılması planlanmıştır. Aripiprazol (ARP); D2 ve $5HT_{1A}$ kısmi agonisti olmakla birlikte $5HT_{2C}$ ve $5HT_7$ antagonisti olan ikinci nesil atipik bir antipsikotiktir. ARP, şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresyon ve otizm dahil olmak üzere çeşitli psikotik bozuklukları olan hastalarda kullanım için FDA ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır ve bazı klinik çalışmalarda saldırganlık veya endişe gibi AH ile ilişkili psikozlar için ARP'nin yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark., 2024). Son zamanlarda yapılan FDA onaylı ilaçların *in silico* derin bilgisayar öğrenmesi analizlerinde ARP, AH için terapötik bir ajan olarak önerildiği tespit edilmiştir (Zeng ve ark., 2019).

AGO ve ARP'nin AH üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Ancak bu etkileri hangi moleküler mekanizmalar aracılığı ile oluşturdukları belirsizliklerini korumaktadır. "Antidepresan tedavisi, bozulmuş BDNF sentezini ve sinyalini tersine çevirmektedir" hipotezini geliştirerek oluşturmaya çalıştığımız bu tez çalışmasında "5-HT reseptörleri üzerindeki etkilerini bildiğimiz iki antidepresanın BDNF aracılı bir yolak olan GSK3β/Tau üzerine etkisi nedir?" sorusu çalışmamızın temel hedefini oluşturmaktadır. Sükroz tercih testi sonuçlarına göre, LPS uygulanan hayvanlarda anhedoni davranışı oluşurken ARP ve AGO ile tedavi uygulaması bu davranışı azaltmıştır. Açık alan testinde ise LPS ile oluşturulan hiperaktif davranışlar'ın her iki tedavi ile de baskılandığı sonucuna varılmıştır. Prefrontal korteks, hipokampüs ve serumda yapılan ELİSA analizi sonuçları ise davranış testi sonuçlarını destekler şekilde bulunmuştur. Özellikle prefrontal kortekste BDNF seviyeleri anlamlı düzeyde azalmışken; AGO tedavisi ile yeniden anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Western blot sonuçlarımıza göre ise tau ve GSK3β seviyeleri özellikle LPS grubundaki anlamlı şekilde yükselirken; ARP ve AGO tedavisi bu artışı baskılamıştır.



Şekil 1. TrkB/BDNF aracılı PI3K/Akt/GSK3β/pTau yolağı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Bağışıklık Sistemi ve İnflamasyon

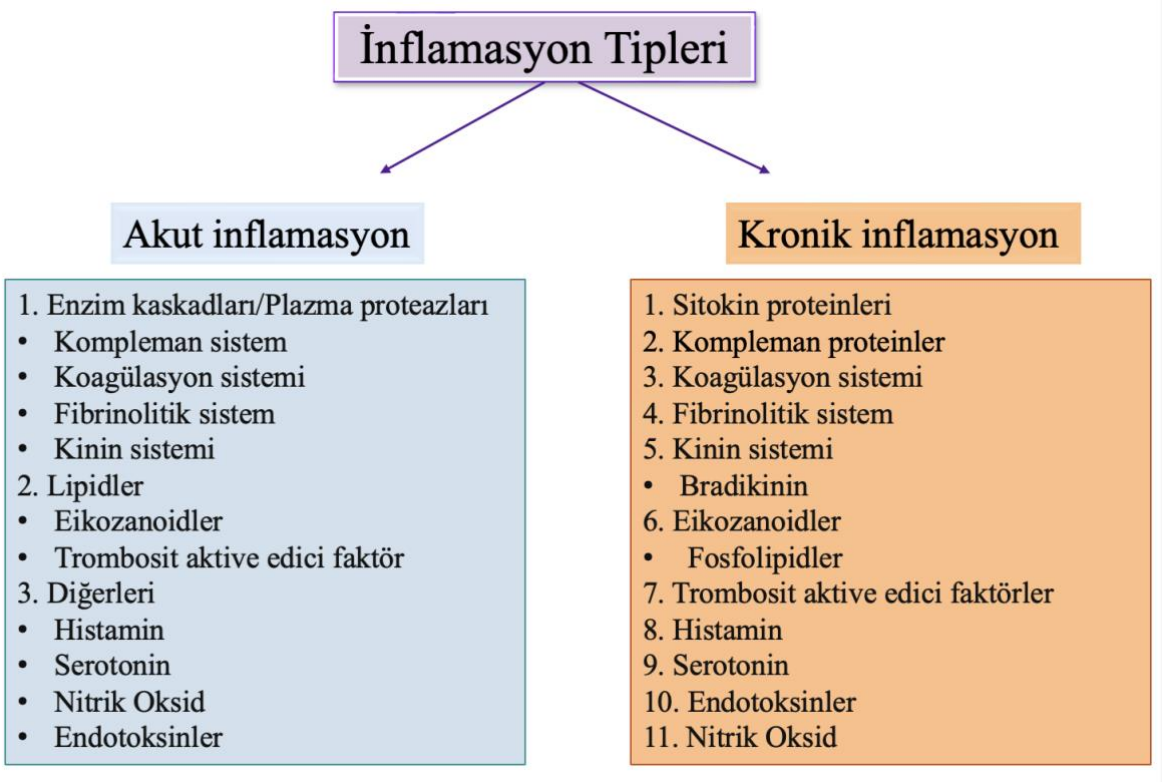
Bağışıklık sistemi; doğuştan (innate) ve edinsel (adaptif) bileşenlerden oluşan, çok katmanlı bir savunma ağdır. Doğuştan bağışıklık; epitel bariyerler, kompleman, fagositler (nötrofil, monosit/makrofaj), mikrogliya ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi hızla devreye giren unsurları kapsamaktadır. Edinsel bağışıklık; T ve B lenfositlerinin antijene özgü yanıtlarını, immünolojik hafızayı ve antikor üretimini içerir. Bu iki sistem, sitokin/kemokin ağları ve nöral-endokrin arayüzlerle (ör. HPA ekseni) sürekli etkileşim hâlindedir (Brodin ve Davis, 2017).

MS 1. yüzyılda Celsus, yaralanmaya karşı dokusal yanıtın antik dönemde bilindiğini kayda geçirerek bunu dört temel belirtiye göre sınıflandırmıştır: rubor (hiperemi artışına bağlı kızarıklık), tumor (proteinlerin interstisyel aralığa sızması ve buna bağlı mikrovasküler permeabilite artışı sonucu gelişen şişlik), calor (inflamasyonun kimyasal mediyatörlerine bağlı artmış metabolik hız ve lezyon bölgesine artmış kan akımı ile ilişkili ısı artışı) ve dolor (sinir uçları ve perivasküler yapılardaki değişikliklere bağlı ağrı). 1850 yılında Rudolf Virchow, inflamasyonun beşinci temel belirtisi olarak functio laesayı (etkilenen organın işlev bozukluğu) tanımlamıştır (Megha ve ark., 2021). İnflamasyon; büyüme faktörleri, sitokinler, kompleman, eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar) ve peptitleri kapsayan çok sayıda aracı ve düzenleyici tarafından sıkı biçimde kontrol edilmektedir. Bu mediyatörlerin keşfi, inflamatuar sürecin temel düzenlenmesine ilişkin ilkeleri ortaya koymada ve çeşitli hastalık durumlarında süreçle ilişkili belirsizlikleri aydınlatmada önemli bir dönüm noktası olmuştur (Megha ve ark., 2021).

Son elli yıl içinde inflamatuar hastalık araştırmaları hızla genişlemiş ve ilerlemiştir. İnflamatuar sürecin aktivasyonunun anlaşılması, hücre içi sinyal iletiminin karmaşıklığı, sinyal yolaklarına katılan farklı hücrelerin eşgüdümü ve inflamasyon bölgesinde özgül rollerini yerine getirme yetileri konusundaki bilgilerdeki artış, alanın kayda değer biçimde ilerlemesine yol açmıştır. Doku hasarı sırasında organizma, etkilenen bölgenin onarımını desteklemek üzere çeşitli kimyasal mediyatörleri devreye sokar ve sinyal kaskadlarını uyarır. Bu sinyal, lökositleri aktive eder ve kemotaksi yoluyla yaralı dokuya yönlendirir. Uyarılan lökositler, inflamatuar yanıtları yönlendirebilen sitokinler salgılamaktadır (Jabbour ve ark., 2009).

İnflamasyon, organizma tarafından zararlı uyaranları (patojenler, toksinler, travma) sınırlamak ya da ortadan kaldırmak; hasarlı doku kalıntılarını uzaklaştırmak ve onarımı başlatmak üzere düzenlenen, koordineli bir yanıttır. Temel amaç, homeostazın yeniden düzenlenmesidir. İnflamatuvar yanıt, tetikleyicinin şiddeti ve süresine bağlı olarak lokal veya sistemik, akut veya kronik bir profil ile oluşabilmektedir (Şekil 2) (Dalal ve Chang, 2014). Akut inflamasyon, yüzeylerinde patern tanıma reseptörleri (PRR) taşıyan ve dokuda yerleşik bulunan dendritik hücreler (DC), makrofajlar, Kupffer hücreleri, histiyositler ve mast hücreleri tarafından başlatılmaktadır. Bu reseptörler, patojenlerin dış yüzeyinde özgül olarak bulunan patojenle ilişkili moleküler patternleri (PAMP) tanıyıp ayırt etmektedir. Aktivasyonun ardından bu immün hücreler inflamatuvar mediyatörlerin salımını sağlayarak inflamasyonun klasik belirtileri olan kızarıklık, ısı artışı, şişlik ve ağrı ortaya çıkarmaktadır (Ansar ve Ghosh, 2016). Vazodilatasyon ve artan damar geçirgenliğine bağlı olarak plazma proteinleri ile zengin sıvı kılcal damarlardan doku aralığına sızar ve ardından ödeme neden olur. Plazma proteinlerinin dokuya salınması ve lökositlerin (çoğunlukla nötrofiller) göçü ve ekstravazasyonları, reaksiyonların bir sonraki adımlarını oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar, dokuda hasar bölgesine ulaşmak için lokal olarak bulunan yerleşik hücreler tarafından (doku makrofajları, dendritik hücreler, mast hücreleri) oluşturulan bir sinyal ağı tarafından gerçekleştirilmektedir (Hall ve Hall, 2021). Kompleman sistemi (çoğunlukla bakteriler tarafından aktive edilir), koagülasyon ve fibrinoliz sistemleri (çoğunlukla nekroz tarafından aktive edilir) gibi bir dizi biyokimyasal kaskad sistemi, inflamatuar yanıtı sürdürmek için inflamatuar medyatörlerle birlikte çalışmaktadır. Resolüsyon, apse ve ülser (fistül, sinüs) gibi akut inflamatuar sonuçlar kronik inflamasyona yol açmaktadır. Çözülmemiş bir akut faz inflamatuar yanıtı, kalıcı yaralanma veya enfeksiyon (örneğin ülser, tüberküloz) gibi toksik ajanlara ve romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklara uzun süre maruz kalma yoluyla kronik inflamasyonun gelişmesine yol açmaktadır (Ansar ve Ghosh, 2016). Sitokinler, hem akut hem de kronik inflamasyona katılan, çok yönlü ve kimi zaman görünürde birbirine karşıt etkileşim ağları üzerinden işleyen başlıca inflamatuvar düzenleyicilerdir. Bu düzenlenmiş yolakların daha iyi kavranması, inflamasyonun aracılarının daha kesin tanımlanmasını ve inflamatuvar hastalıkların yönetiminde daha isabetli yaklaşımların geliştirilmesini desteklemektedir. Sitokinler; endojen ya da eksojen antijenlere, ayrıca bakteriyel ürünlere karşı oluşan yanıtların niteliğinden bağımsız olarak, CD4 ve CD8 hücreleri ile makrofajlar tarafından üretilmektedir. Pro- ve anti-inflamatuvar sitokin üretimi tarafından yönlendirilen inflamasyonun çözümlenmesi, vücuttaki hastalık seyrinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Tedavi edici

potansiyelin geliştirilmesi açısından, inflamatuvar yanıtı düzenleyen endojen mekanizmalara dair daha derinlemesine bir içgörü edinmek yararlıdır.



Şekil 2. İnflamasyon tipleri (Ansar ve Ghosh, 2016'dan yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.1.1. İnflamasyon mekanizmaları

İnflamasyon süreci, yaralanma, travma (cerrahi kaynaklı), sepsis ve enfeksiyonların başarılı bir şekilde iyileşmesi için gerekli olan hayati bir yanıttır. Patojenler, toksik kimyasallar veya tahriş edici maddeler gibi çeşitli zararlı uyaranlara karşı inflamatuar yanıt, hasarlı hücreleri yok ederek ve zararlı uyaranları ortadan kaldırarak iyileşme sürecini başlatmaktadır (Medzhitov, 2010). İnflamatuar reaksiyonlar, başlangıçta oluşan travmanın ilerlemesiyle ilişkili bir çok biyokimyasal ve hücresel değişikliği içermektedir. İnflamasyon mekanizması temelde, vazodilatasyon, ödem, hücre göçü ve kemotaksi şeklinde sıralanabilecek dört aşamadan oluşmaktadır. Akut inflamatuar süreçte, genellikle hücresel ve moleküler olaylar ile bunların kontrollü ve birleşik etkileşimleri, mevcut yaralanma/enfeksiyonu etkili bir şekilde en aza indirmektedir. Akut inflamasyonun sağladığı bu iyileştirme süreci normal doku homeostazının yeniden sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Ancak, kontrolsüz akut inflamasyon kademeli

olarak kronik hale gelerek nörodejeneratif bozukluklar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli kronik inflamatuar hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır (Zhou ve ark., 2016).

İnflamatuar yanıt, doku bölgesinde görev alan mediyatörlerin seviyelerini düzenleyen sinyal iletim yolaklarının kontrollü ve eşzamanlı uyarılması ile inflamatuar hücrelerin kandan hasarlı bölgeye geçişini kapsamaktadır (Lawrence, 2009). Bu dinamik yanıt zincirleri, özgül mediyatörlerin uyarımıyla hem hücresel hem de vasküler olayları içerir; bunun sonucunda lökositlerin, plazmanın ve sıvıların inflamasyon bölgesine yönelimi gerçekleşmektedir. Histamin, prostaglandinler, azot ve oksijen kökenli serbest radikaller, serotonin ve lökotrienler gibi çok sayıda mediyatör ve sinyal molekülü başlıca immün hücreler tarafından salınarak inflamasyon olaylarını başlatmaktadır (Megha ve ark., 2021).

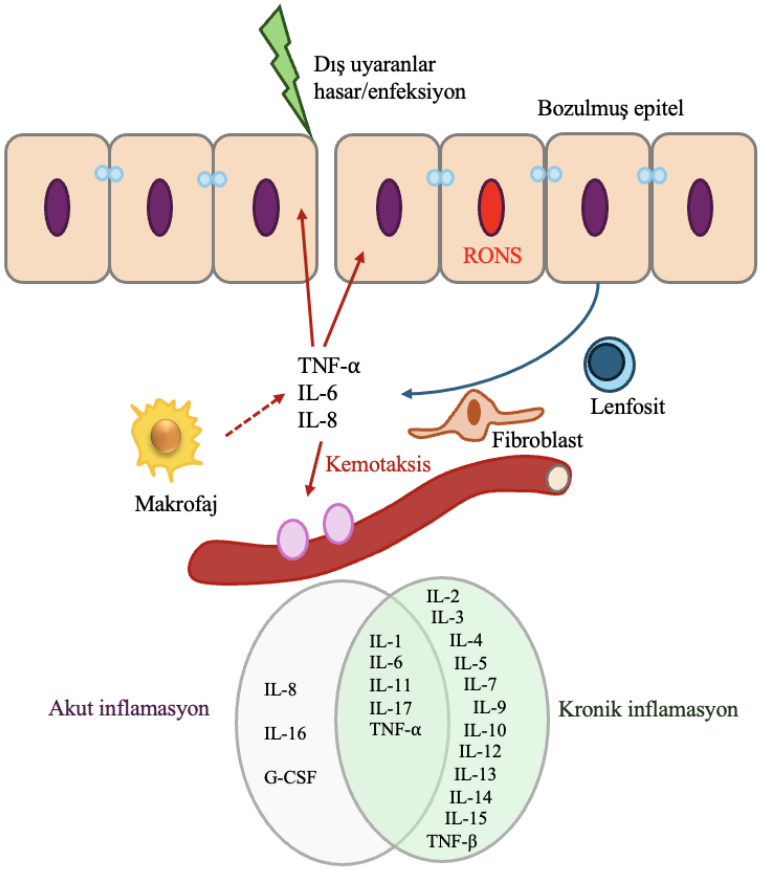
PAMP'ler olarak bilinen mikrobiyal yapılar, hem bağışıklık hem de bağışıklık dışı hücrelerde bulunan, edilen germ hattı kodlu PRR'ler aktivasyonu yoluyla inflamatuar yanıtı tetikleyebilmektedir. Bazı PRR'ler ayrıca doku veya hücre hasarı sırasında aktive olan çeşitli endojen sinyalleri tanımakta ve tehlikeyle ilişkili moleküler patternler (DAMP'ler) olarak bilinmektedirler. DAMP'ler, bulaşıcı olmayan bir inflamatuar yanıtı başlatabilen ve sürdürebilen konak biyomolekülleridir. PRR ailesi sınıfları arasında Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler), retinoik asitle indüklenebilir gen (RIG)-I benzeri reseptörler (RLR'ler) ve NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) bulunmaktadır. TLR'ler, inflamatuar yanıtın aktivasyonuna katılan oldukça korunmuş bir memeli PRR ailesidir (Gudkov ve Komarova, 2016). İnflamasyon, konak hücrelerin PRR aracılığıyla PAMP ve DAMP örüntüleri algılamasıyla başlamaktadır. TLR'ler, NLR'ler ve CLR bu sinyalin ana algılayıcılarındandır. PRR sinyallerine bağlı NF-κB/interferon düzenleme faktörleri (IRF) aktivasyonu; IL-1β, TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve eikosanoidlerin üretimini artırmaktadır. Endotel hücrelerinde adezyon molekülleri (ICAM-1/VCAM-1) yükselir; damar geçirgenliği artar ve nötrofiller başta olmak üzere lökositlerin diyapedez ve kemotaksisi kolaylaşmaktadır. Bu faz, kısa süre içinde dokuda mikrobisidal yanıt ve hasar temizliği sağlar; eşzamanlı kompleman ve koagülasyon sinyalleri de süreci pekiştirmektedir (Man ve Kanneganti, 2024).

Lökositler inflamatuar yanıt için esastır ve dolaşımdan kemotaktik bileşenlerin (mikrobiyal endotoksinler, C5a kompleman parçacıkları, amino terminal N-formil metiyonil grupları, sitokinler, trombosit aktive edici faktör, histamin ve lökotrien B) etkisiyle yayılmaktadırlar. Bu bileşenler dakikalar içinde hasar bölgesine yoğun lökosit göçünü tetiklemektedir (Bachanova ve ark., 2020). Bunu izleyen hücresel olaylar, mikrovasküler endotele tutunmayı içermektedir.

ICAM-1, ICAM-2, integrinler ve selektinler, hücre adezyon molekülleri (CAM'ler) adı verilen mobilizasyondan sorumlu moleküllerdir. P-selektin ve E-selektin endotelyal hücrelerce, L-selektin ise lökositlerce salınmaktadır. Endotel yüzeyindeki adezyon artışı, integrinler (CD11/CD18) ile endoteldeki CAM1/CAM2 (ICAM'ler) arasındaki eşzamanlı çalışma ile başlatılmaktadır (Megha ve ark., 2021).

İnflamatuar hücrelerden, dolaşımdan ve yaralı doku bölgesinden salınan çeşitli kimyasal mediyatörler, inflamatuvar yanıtın kontrolünü modüle etmektedir. Başlıca mediyatör sınıfları arasında vazoaktif aminler (serotonin ve histamin), bradikinin peptitleri ve eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler) yer almaktadır (Kannan ve ark., 2014). Akut faz inflamatuar yanıtını sürdürmek üzere histamin mast hücrelerinden salınır. Serotonin, triptofanın dekarboksilasyonu ile üretilir ve biyolojik işlevleri yürütmek için başlıca dört serotonin reseptörü üzerinden etki gösterir. Serotonin ve histamine benzer şekilde bradikinin, prostaglandin üretimini artırır; bu fizyolojik olarak etkin lipidler lokal ağrıyı oluşturmaktadır (Kannan ve ark., 2014). Hücre zarındaki fosfolipidlerin ana bileşeni olan arşidonik asit, eikosanoid sentezi için bir substrat sağlar ve önemli bir inflamatuar mediyatördür. Arşidonik asit metabolitleri arasında siklooksijenaz ürünleri (tromboksanlar ve prostaglandinler), 5-lipoksijenaz ürünleri (5-HETE ve lökotrienler) ve 12-lipoksijenaz ürünleri (12-HETE) bulunmaktadır (Ramachandran ve ark., 2024). Sitoplazmik inflamazom kompleksleri (özellikle NLRP3) aktive olduğunda pro-IL-1β/IL-18'in geliştirilmesi ve piroptoz gibi inflamatuar hücre ölümü programları tetiklenir; bu da erken sitokin fırtınasını ve dokuya lökosit akışını hızlandırmaktadır (Ramachandran ve ark., 2024).

Sitokinler, karmaşık etkileşim ağları üzerinden immün yanıtın ayarlanmasını sağlayarak inflamatuar yolakları düzenleyebilmektedir. Bunun aksine, kontrolsüz sitokin üretimi doku hasarına, hematolojik parametrelerde değişikliklere, organ disfonksiyonu/yetmezliğine ve nihayet ölüme yol açabilmektedir. Sitokin yolaklarının düzenlenmesine ilişkin daha derin bir anlayış, inflamasyondaki rollerinin daha kesin tanımlanmasını mümkün kılar ve inflamatuvar hastalıklarda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlar (Liu ve ark., 2016). Epitel bariyerlerin bozulmasıyla tetiklenen inflamatuar yolaklara ait özet, şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Doku hasarı/enfeksiyon sonrası epitel bariyerinin bozulmasıyla tetiklenen akut–kronik inflamasyon akışı (Megha ve ark., 2021' den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.1.2. İnflamatuar sitokinler

Sitokinler, genellikle ~30 kDa büyüklüğünde, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinler olup, beyaz kan hücreleri (WBC) dâhil çok çeşitli hücreler tarafından içsel ya da dışsal uyaranlara yanıt olarak salınmaktadırlar. Bazı sitokinlerin özgün biyolojik rollere/fonksiyonlara sahip olduğu, bazılarının ise immün efektör hücre popülasyonlarının genişlemesini sürdürmeye yardımcı düzenleyici proteinler olarak işlev gördüğü kabul edilmektedir. Watford ve arkadaşları (2003), interlökinler, kemokinler, interferonlar, TNF ve lenfositleri; salgılanma biçimleri, hedef dokuları ya da rolleri temelinde sitokin kapsamına dâhil etmiş, ancak hormonlar ve büyüme faktörlerinin genellikle bu sınıflamaya alınmadığını belirtmiştir (Watford ve ark., 2003). Kemokinler, kemotaktik özellik gösteren bir sitokin alt sınıfı olup, immün sistemi yönlendiren salgısal proteinlerdir. Makrofajlar, T ve B lenfositleri, mast hücreleri, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve çeşitli stromal hücreler dâhil geniş bir hücre yelpazesi sitokin üretip salgılayabilir; tek bir sitokin birden çok hücre tipi tarafından üretilebilmektedir. Sitokinler, kendi reseptörlerine bağlanarak etki gösterir ve immün sistem dengesinin

(homeostazın) korunmasında anahtar bir role sahiptir. Belirli hücre popülasyonlarının gelişimini, proliferasyonunu, maturasyonunu ve duyarlılığını düzenleyebildikleri gibi, hücresel ve humoral bağışıklık arasındaki dengeyi de ayarlayabilmektedirler (Messina ve ark., 2024).

İmmün düzenleyici pro-/anti-inflamatuar sitokinler, inflamasyon sürecini hızlandıran/yavaşlatan ve böylece inflamasyon reaksiyonlarını dolaylı veya doğrudan kontrol eden ve çeşitli hücre tiplerinde hücre adezyon moleküllerinin veya diğer sitokinlerin üretimini uyaran sitokinlerdir. Bir grup sitokin, bazı belirli hücre tiplerinde bazı hücresel adezyon moleküllerinin veya çeşitli sitokinlerin sentezini aktive etme kabiliyetleriyle inflamasyon yanıtlarını doğrudan veya dolaylı olarak hızlandırdıkları/yavaşlattıkları için pro-/anti-inflamatuar sitokinler olarak bilinmektedir (Yasmeen ve ark., 2024). IL-1α, IL-1β, IL-6 ve TNF-α, erken yanıtlardan sorumlu başlıca proinflamatuar sitokinlerdir. İnterferon gama (IFN-γ), OSM, CNTF, TGF-β, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-8 ve çeşitli inflamasyon hücrelerini kemotaktik olarak çeken bir grup diğer kemokin, proinflamatuar mediatörlerin diğer gruplarıdır. Bu sitokinler, endojen pirojenler (IL-6, IL-1, TNF-α) gibi davranarak hem mezenkimal hücreler (fibroblastlar ve epitel ve endotel hücreleri dahil) hem de makrofajlar tarafından proinflamatuar sitokinlerin ve sekonder medyatörlerin üretimini artırır, bazı akut faz proteinlerinin üretimini aktive eder veya çeşitli inflamatuar hücreleri çeker. Antiinflamatuar sitokinler, proinflamatuar sitokinlerin sentezini engelleyerek *in vivo* çeşitli inflamatuar yanıtlar üzerinde etki göstermektedir (Ansar ve Ghosh, 2016). Anti-inflamatuar sitokinler, inflamasyonun çeşitli yönlerini, yani hücre uyarımını veya pro-inflamatuar sitokinlerin sentezini nötralize eden ve böylece *in vivo* inflamatuvar yanıtların/reaksiyonların büyüklüğünü de kontrol eden immün düzenleyici sitokinler için geniş spektrumlu bir terimdir. IL-4, IL-10 ve IL-13, öne çıkan anti-inflamatuar sitokinlerdir. TNF veya IL-6'nın yanı sıra IL-16, IFN-α, TGF-β, IL-1ra ve G-CSF için çözünür reseptörler de bazı anti-inflamatuar medyatörlerdir (Ansar ve Ghosh, 2016).

4.1.2.1. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α)

TNF-α, farklı hücre tipleri üzerinde geniş bir etki yelpazesine sahip çok işlevli bir sitokindir. İnflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve çok sayıda inflamatuvar ile otoimmün hastalığın gelişiminde geniş ölçüde rol aldığı gösterilmiştir. Yapısal olarak TNF-α, 157 amino asitten oluşan homotrimerik bir proteindir ve başlıca aktive makrofajlar, T lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından üretilmektedir (Mercogliano ve ark., 2021). İşlevsel olarak TNF-α, diğer sitokin ve kemokinler dâhil olmak üzere çok sayıda inflamatuar mediyatörün salınımını başlatmaktadır. Çözünebilir (sTNF-α) ve zarla

ilişkili/transembran (tmTNF-α) olmak üzere iki formda bulunur. Biyolojik etkilerini gerçekleştirmek için TNF-α, TNF reseptörü 1 (TNFR1) ve TNF reseptörü 2 (TNFR2) adı verilen iki ayrı membran reseptörüne bağlanmaktadır. sTNF-α, biyolojik etkilerinin çoğunu TNFR1 ve TNFR2 ile etkileşerek gösterir. TNF-α'nın sitotoksisite ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesi gibi birçok etkisi TNFR1 aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Hücre tipine ve çevresel koşullara bağlı olarak TNFR1 sinyallemesi, hücre proliferasyonu, apoptoz veya nekroz dâhil geniş bir hücresel sonuç yelpazesine yol açabilmektedir (Li ve ark., 2025). tmTNF-α da hem TNFR1 hem TNFR2 üzerinden sinyal iletir; ancak etkilerinin baskın olarak TNFR2 aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. TNFR1, insan dokularının neredeyse tamamında yaygın olarak eksprese edilir ve TNF-α'nın proinflamatuvar ve sitotoksik etkilerinden sorumlu başlıca reseptör olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık TNFR2 daha çok immün hücrelerde bulunur; yaşa bağlı olarak TNFR1/TNFR2 aktivasyon dengesindeki bozulma, hem adaptif hem doğuştan bağışıklığı etkileyen yaşla ilişkili değişikliklere katkıda bulunabilmektedir (Alshevskaya ve ark., 2025).

Çözünebilir TNF'in TNFR1'e bağlanması, reseptörün hücre içi ölüm domenine (death domain) TRADD, TRAF2 ve RIPK1 gibi adaptör proteinlerin alınmasını sağlayan bir reseptör-ligand kompleksinin oluşumunu başlatmaktadır. Bu süreç, iki ayrı sinyal kompleksinin oluşumuna yol açmaktadır. Kompleks I, MAPK, IκB kinaz (IKK) ve NF-κB yolaklarını aktive ederek sitokin ve anti-apoptotik genlerin ekspresyonunu sürdürür; Kompleks II ise, kaspaz-8 etkinliğine bağlı olarak apoptoz ya da nekroza aracılık etmektedir. Ancak TNFR2, öncelikle zar-bağlı TNF ile aktive olur, ölüm domeni içermez ve doğrudan TRAF2, TRAF1 ve hücresel apoptotik inhibitörlerle (cIAP'lar) etkileşmektedir. TNFR2 sinyallemesi, MAPK, IKK/NF-κB ve PI3K/Akt yolaklarını tetikleyerek monosit, makrofaj ve T hücrelerinin aktivasyonu üzerinden immün yanıtları güçlendirmektedir. TNF yanıtlarının şiddeti ve niteliği, interferonlar gibi sitokinler tarafından düzenlenen reseptör ekspresyon düzeyleri ve bu sinyal komplekslerini oluşturmak için gerekli gereken hücre içi adaptör proteinleri tarafından etkilenmektedir (Lo, 2025).

Akut inflamasyon sırasında TNF-α, akut faz yanıtında önemli bir rol oynamaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarının üretimini uyarır. TNF-α aynı zamanda bir immünomodülatör görevi görerek doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca, IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerle koordinasyon halinde hipotalamus-hipofiz ekseni üzerinde etki ederek ateşe neden olabilmektedir. Bununla birlikte, TNF-α normal

immün işlev için kritik olsa da, aşırı ya da uygunsuz üretimi patolojik sonuçlara yol açabilmektedir (Kaye ve ark., 2024).

4.1.2.2. İnterlökin-1 beta (IL-1β)

IL-1β, temel bir pro-inflamatuar sitokindir. Bağışıklık ve inflamatuar yanıtları düzenlemede önemli rol oynayan, 11 sitokinden oluşan IL-1 ailesinin önemli bir üyesidir. Güçlü inflamatuar aktivitesiyle bilinen IL-1β, ateroskleroz, metabolik sendrom, tip 1 diyabet ve romatoit artrit gibi çeşitli kronik inflamatuar sistemik hastalıkların patogenezi üzerinde etkilere sahiptir (Wijdan ve ark., 2025). IL-1β'nin sentezi ve aktivasyonu, çok adımlı bir süreçle sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Bu karmaşık aktivasyon yolu, güçlü pro-inflamatuar etkilerinin hassas bir şekilde modüle edilmesini sağlamak için birden fazla düzeyde düzenlenmektedir (Bent ve ark., 2018). Üretimi, öncelikle inflamazomların aktivasyonu ile tetiklenmektedir. Hücre içi çok proteinli kompleksler olan inflamazomlar, patojenik ve stresle ilişkili sinyallerin kritik algılayıcıları olarak iş görür ve ekstraselüler tehditlere yanıt olarak güçlü inflamatuvar kaskadları başlatırlar. Özellikle NLRP3 inflamazomu, potasyum çıkışı, mitokondriyal işlev bozukluğu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu gibi çeşitli hücresel stres sinyalleriyle aktive olur; bu özellikleri onu inflamasyon kaynaklı patolojinin merkezî bir aktörü konumuna getirmektedir (Tőzsér ve Benkő, 2016). Bu süreç, adaptör protein ASC'nin oligomerleşip kompleks hâlinde birikmesini/bağlanmasını tetiklemekte ve bunun sonucunda kaspaz-1 (aynı zamanda IL-1β dönüştürücü enzim olarak bilinir) aktive olmaktadır. Kaspaz-1, inaktif pro-IL-1β'yı keserek onun aktif, proinflamatuvar formuna dönüştürür. Salındıktan sonra IL-1β, IL-1 reseptörü 1 (IL-1R1)'e bağlanarak bir sinyal kompleksi oluşturur; bu bağlanma NF-κB ve MAPK yolaklarının aktivasyonunu tetikler ve böylece inflamatuvar yanıtı güçlendirmektedir (Kaneko ve ark., 2019). İnflamasyon sırasında IL-1β, birden fazla önemli süreci düzenleyerek merkezi bir düzenleyici rol oynamaktadır. Kolajenaz ve matrix metalloproteinaz sentezini destekler, lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu yönlendirir ve adezyon molekülü ekspresyonunu artırarak endotel hücre aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, IL-1β siklooksijenaz-2 (COX-2), C-reaktif protein (CRP) ve çeşitli proteaz inhibitörlerinin seviyelerini yükselterek, birlikte inflamatuar yanıtı arttırmakta ve doku yeniden şekillenmesine ve bağışıklık aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır (Pyrillou ve ark., 2020). IL-1β aktivasyonunu izleyen inflamasyonun güçlenmesinin nedeni, IL-8 gibi diğer proinflamatuar sitokinlerle olan etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşimler otoimmün hastalıklarda Th1 ve Th17 yanıtlarını güçlendirerek doku hasarını şiddetlendirmektedir (Zheng ve ark., 2020). Bu nedenle, IL-1β'nin enfeksiyonlara karşı konak savunması için gerekli olmasına

rağmen, üretiminin sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerektiğini bilmek önemlidir. Aşırı veya uygunsuz aktivasyon, kronik inflamasyona ve doku hasarına yol açabilmektedir. Bunu önlemek için, anti-inflamatuar yolların aktivasyonu ve inflamazom inhibitörlerinin salınımı da dahil olmak üzere IL-1β üretimini sınırlamak üzere negatif geri bildirim mekanizmaları bulunmaktadır. Ancak, bu düzenleyici mekanizmalar başarısız olduğunda veya yetersiz olduğunda, IL-1β'nin düzensiz üretimi veya aktivitesi, otoimmün veya otoinflamatuar durumların gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Aşırı IL-1β, zamanla bağışıklık toleransını bozan ve bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı anormal aktivasyonuna yol açan kronik bir inflamasyon durumunu teşvik edebilmektedir. Bu düzensizlik, IL-1β'nin inflamasyonu sürdürmede ve doku hasarını yönlendirmede önemli bir rol oynadığı çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Matarazzo ve ark., 2022).

4.1.2.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, dört sarmallı bir demet yapısına sahip küçük bir polipeptittir ve hedef hücrelerde bulunan membrana bağlı bir IL-6 reseptörü (IL-6R) ile etkileşime girmektedir. B lenfositleri, T lenfositleri, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, mezangial hücreler, vasküler endotel hücreleri, mast hücreleri ve dendritik hücreler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmekte ve IL-1β ve TNF-α tarafından aktive edilebilmektedir. Bağlandıktan sonra IL-6/IL-6R kompleksi, glikoprotein 130 (gp130) olarak bilinen ikinci bir reseptör alt birimini harekete geçirmektedir. Bu reseptör daha sonra bir dimer oluşturarak, Janus kinazları (JAK'lar), sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT'ler), Ras/mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu ve fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) sinyal yolunu içeren aşağı akışlı hücre içi sinyalleme kaskadlarını tetiklemektedir (Rose-John ve ark., 2023). Fizyolojik koşullar altında IL-6, organ ve hücre dengesinin korunmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. IL-6 geninden yoksun fareler, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde obezite geliştirme eğilimindedir, kısmi hepatektomi sonrası karaciğer dokusunu yenileyemezler ve ovariektomi sonrası osteoporoz göstermezler. Bu gözlemler, IL-6'nın vücut ağırlığını düzenlemede, karaciğer fonksiyonunu desteklemede ve kemik sağlığını korumada rol oynadığını göstermektedir (Donniacuo ve ark., 2025). Ancak hastalık durumları geliştiğinde, IL-6 geni baskılanmış ve genetik düzenleme yapılmamış fareler (vahşi tip) arasında önemli farklar bulunmaktadır. IL-6 eksikliği olan fareler, romatoid artrit ve multipl sklerozun deneysel modellerine direnç göstererek, bu hastalıkların gelişmesinde IL-6'nın önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (Donniacuo ve ark., 2025). IL-6, inflamasyonla bağlantılı patojenlere veya DAMP'lere yanıt olarak hızla sentezlenmektedir. Enfeksiyöz ajanların ortadan kaldırılmasını kolaylaştırarak ve akut faz yanıtlarının ve bağışıklık

mekanizmalarının aktivasyonu yoluyla doku onarımını teşvik ederek koruyucu bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin düzgün çalışması için gereklidir. Doğal bağışıklık bağlamında, IL-6, nötrofillerin toplanmasını ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonunu teşvik ederek inflamatuar infiltratların olgunlaşmasını kolaylaştırmaktadır (Pandolfi ve ark., 2020). Ek olarak, inflamasyon bölgelerinde monositler için bir kemotaktik madde olarak işlev görür. Adaptif bağışıklık açısından IL-6, hem T lenfositleri hem de B lenfositleri üzerinde etki göstererek bunların aktivasyonunu ve işlevini etkilemektedir. Bu sitokin, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) üretimini düzenleyerek monositlerin makrofajlara farklılaşmasında düzenleyici bir rol oynamaktadır. Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklık sistemi içinde anahtar etkili hücreler olarak görev yapar ve istilacı patojenlere karşı erken bir savunma mekanizması görevi görür. Bakterileri fagositoz yoluyla yutar ve proinflamatuar sitokinlerle birlikte antimikrobiyal moleküller salgılayarak inflamatuar yanıtı güçlendirmektedirler (Tanaka ve ark., 2014).

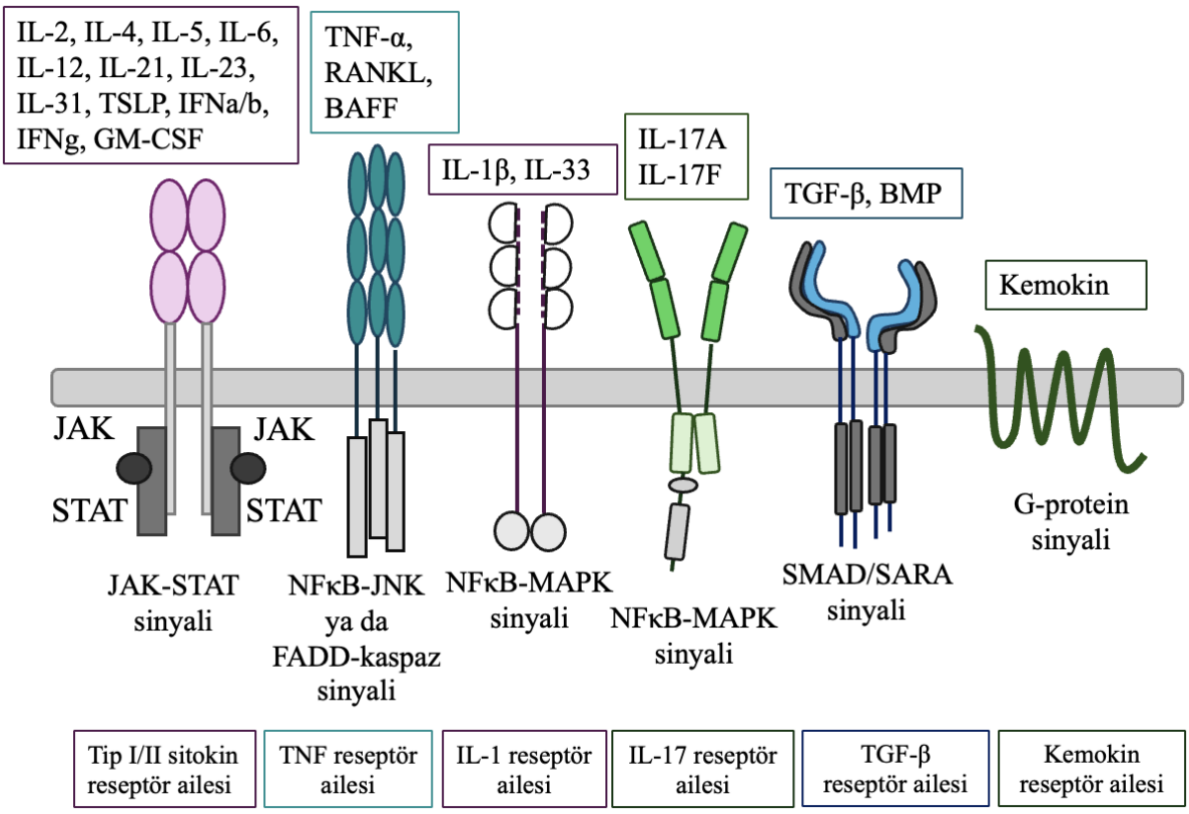
4.1.2.4. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10, bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde kritik role sahip bir sitokindir ve aktive olmuş bağışıklık hücreleri tarafından üretilmektedir. B hücrelerinin önemli bir uyarıcısıdır ve yakın zamanda ekstrafoliküler B hücresi tepkisinin kritik bir itici gücü olarak tanımlanmıştır. Reseptörü, iki alt birimden oluşan bir transmembran proteindir: IL-10R1 ve IL-10R2 (Biswas ve ark., 2022). İlk keşfedilen IL-10, T yardımcı (Th)1 hücrelerinin aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe etme yeteneği sayesinde Sitokin Sentezi İnhibitör Faktörü (CSIF) olarak adlandırılmıştır. Başlangıçta Th2 sitokin profiliyle ilişkilendirilmesine rağmen, daha sonra IL-10'un geç evre Th1 hücreleri tarafından da üretildiği bulunmuştur (Donniacuo ve ark., 2025). IL-10'un en önemli işlevlerinden biri, doku hasarına yol açabilecek aşırı proinflamatuar yanıtları baskılamaktır. Bu rolüyle uyumlu olarak IL-10, antijen sunan hücrelerde (APC'ler) MHC sınıf II moleküllerinin ve kostimülatör belirteçlerin (ko-stimülatör belirteçler) yukarı regülasyonunu inhibe ederek inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır. Ayrıca IL-10, aşırı inflamatuar efektör yanıtlarla sonuçlanabilecek uygunsuz T hücresi aktivasyonu ve proliferasyonunu önlemeye yardımcı olmaktadır. Plazma hücreleri tarafından salgılanan IL-10, yakınlardaki nötrofiller ve miyeloid hücreler üzerinde lokalize etkilere sahiptir. Genel olarak, hem B hem de T hücreleri tarafından IL-10 üretimi, bağışıklık baskılanmasının sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Nagata ve Nishiyama, 2021). Çoğu hematopoietik hücre, IL-10 reseptörü (IL-10R) ekspresyonu yoluyla IL-10'u algılayabilmesine rağmen, son çalışmalar makrofajları IL-10'un inhibe edici etkilerinin birincil hedef hücreleri

olarak tanımlamıştır (Ip ve ark., 2017). Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenleridir ve çeşitli patojenlere karşı hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerini düzenlemede merkezi bir rol oynamaktadırlar. Patojenleri ve doku hasarını tespit ederler, adaptif bağışıklığı başlatmak, inflamasyonu ve konak savunma mekanizmalarını yönlendirmek ve doku onarımına katkıda bulunmak için antijen sunan hücreler olarak hareket etmektedirler (Ahmed ve Ismail, 2020). Lipopolisakkarit (LPS) ve interferon-γ gibi klasik inflamatuar uyaranlara maruz kaldıklarında, makrofajlar M1 fenotipine doğru kutuplaşmaktadır. M1 makrofajları, bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyonlara karşı konak savunmasında rol oynar ve ayrıca antitümör bağışıklığına katkıda bulunmaktadır. Buna karşılık, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) gibi alternatif uyaranlara maruz kalma, M2 fenotipine doğru kutuplaşmayı teşvik etmektedir (Chen ve ark., 2018; Paschalidi ve ark., 2021).

Tablo 1. Sitokinler ve fonksiyonlarının özeti (Chen ve ark., 2018'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

Sitokin	Ailesi	Temel kaynağı	Özellikleri
IL-1β	IL-1	Makrofajlar, monositler	Pro-inflamasyon, proliferasyon, apoptozis, farklılaşma
IL-4	IL-4	Th-hücreleri	Anti-inflamasyon, T hücresi ve B hücresi proliferasyonu, B hücresi farklılaşması
IL-6	IL-6	Makrofajlar, T-hücreleri, adiposit	Pro-inflamasyon, farklılaşma, sitokin üretimi
IL-8	CXC	Makrofajlar, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler	Pro-inflamasyon, kemotaksi, anjiyogenez
IL-10	IL-10	Monositler, T-hücreleri, B-hücreleri	Anti-inflamasyon, pro-inflamatuar sitokinlerin inhibisyonu
IL-12	IL-12	Dentritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller	Pro-inflamasyon, hücre farklılaşması, NK hücrelerini aktive eder
IL-11	IL-6	Fibroblastlar, nöronlar, epitelyal hücreler	Anti-inflamasyon, farklılaşma, akut faz proteinini indükler
TNF-α	TNF	Makrofajlar, NK hücreleri, $CD4^+$ lenfositler, adiposit	Pro-inflamasyon, sitokin üretimi, hücre çoğalması, apoptozis, anti-enfeksiyon
IFN-γ	INF	T-hücreleri, NK hücreleri	Pro-inflamasyon, doğuştan gelen, adaptif bağışıklık anti-viral
GM-CSF	IL-4	T-hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar	Pro-inflamasyon, makrofaj aktivasyonu, nötrofil ve monosit fonksiyonunun artması
TGF-β	TGF	Makrofajlar, T-hücreleri	Anti-inflamasyon, pro-inflamatuar sitokin üretiminin inhibisyonu



Şekil 4. Sitokinler ve sitokin reseptör aileleri (Takeuchi, 2022'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.1.3. İnflamatuar sinyal yolakları

4.1.3.1. KEAP1-NRF2 sinyal yolağı

Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Nrf2) ile onun sitoplazmik inhibitörü kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1 (Keap1), redoksa duyarlı endojen bir antioksidan savunma sistemi oluşturur ve homeostazın sürdürülmesi amacıyla sitoprotektif genlerin ekspresyonunu birlikte çalışarak düzenlemektedir (Takeuchi, 2022). Genel ve yaygın antioksidan ile diğer hücre koruyucu genlerin yanı sıra, Nrf2 her bir dokuda o dokunun işlevselliği için kritik önemdeki özgül genleri de düzenler; bu nedenle "çoklu organ koruyucusu" olarak nitelendirilmektedir (Sykiotis, 2021). Keap1–Nrf2 sinyal yolağı, organizmadaki oksidatif ve antioksidan homeostazı sürdüren başlıca antioksidan yanıt mekanizmalarından biridir. Fizyolojik (bazal) koşullarda Keap1–Nrf2 yolağı baskı altındadır ve Nrf2, sinyal yolağında yer alan antioksidan yanıt elementi (ARE)'ni etkinleştirmemektedir (Suzuki ve ark., 2023). Buna karşılık, hücreler oksidatif stres uyaranlarına maruz kaldığında Keap1–Nrf2 yolağı ve ARE devreye girer; bu sayede çok çeşitli antioksidan proteinler ile

detoksifikasyon enzimlerini kodlayan genlerin ekspresyonu artmaktadır. Ortaya çıkan bu ürünler, *in vivo* oluşan serbest radikalleri temizleyerek (scavenging) hücreleri oksidatif hasardan korumaktadır. Keap1–Nrf2 sinyal yolağında Nrf2 bir ana transkripsiyon faktörü, Keap1 ise reaktif bileşiklere duyarlı moleküler sensör olarak çalışmaktadır. Fizyolojik düzenlenme altında Keap1, Nrf2'nin ubikuitinasyonunu ve proteazomal yıkımını kontrol ederek hücre içi Nrf2 derişimini düşük tutar. Ancak, hücreler uyarıldığında ya da strese maruz kaldığında Keap1 üzerindeki bazı sistein kalıntılarında kimyasal değişiklikler oluşur; bu da Keap1'in E3 ligaz aktivitesinin inaktive olmasına yol açar ve Nrf2'yi stabilize ederek düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Nrf2'nin derişimi Keap1'den fazla olduğunda denge bozulmaktadır. Nrf2, Keap1 tarafından etkili biçimde tutulmadan çekirdeğe taşınır ve ARE dizilerine bağlanarak geniş bir antioksidan ve sitoprotektif gen kümesinin transkripsiyonunu aktive eder (Liu ve ark., 2022). Dış stres yokluğunda, Keap1 Nrf2'nin transkripsiyonel aktivitesini baskılamaktadır ve böylece normal hücresel fizyolojik işlevler sürdürülebilmektedir. Oksidatif stres koşullarında Nrf2, Keap1'den ayrılarak çekirdeğe geçer ve hedef genlerin ekspresyonunu indükler (Xiao ve ark., 2024).

4.1.3.2. P38 MAPK sinyal yolağı

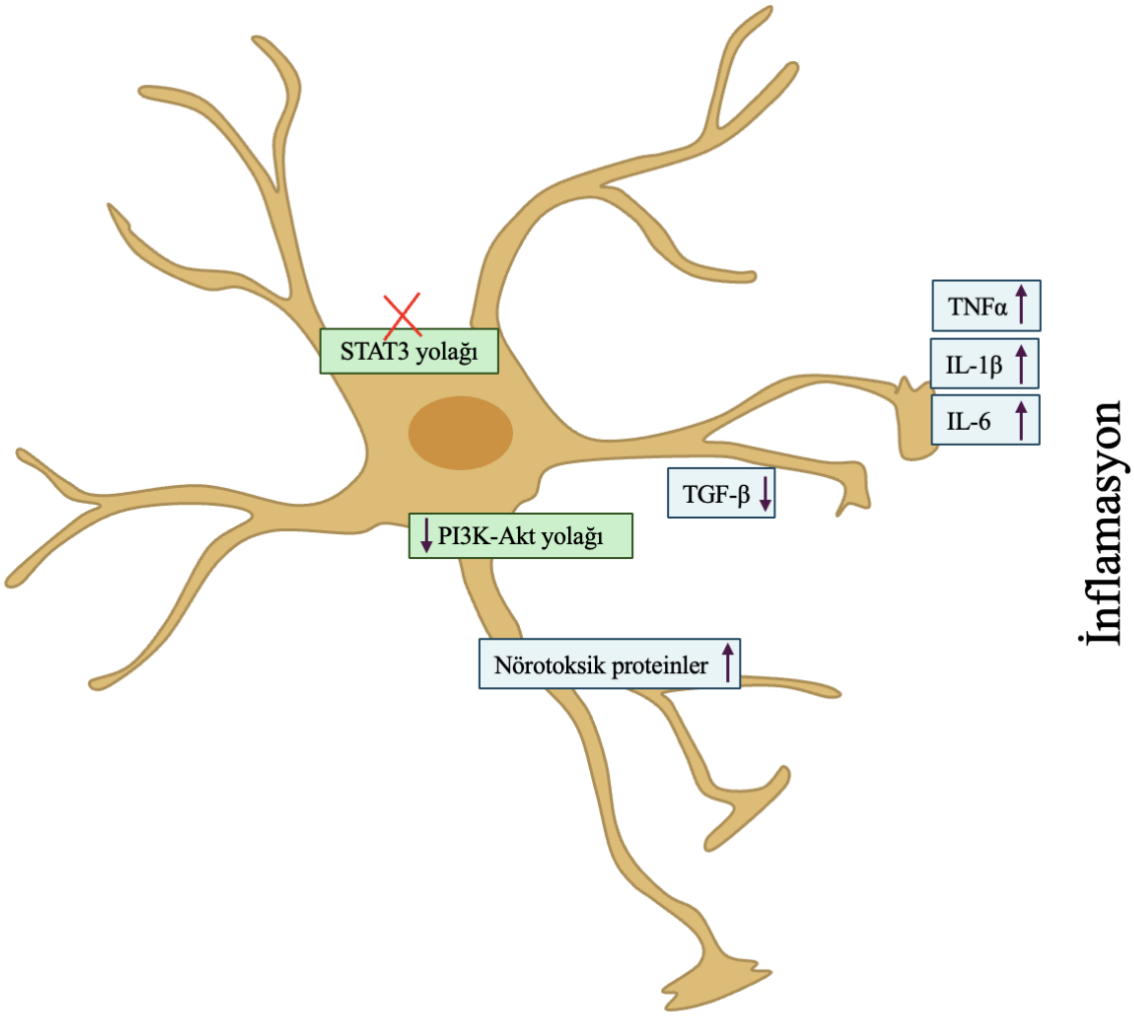
p38 MAPK, sitokinler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler, hormonlar, hücre stresi ve hücre adezyonu dahil olmak üzere farklı hücre dışı sinyallerle aktive edilebilen bir Ser/Thr kinazdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar p38 MAPK'nın kronik inflamasyon, otoimmünite, Alzheimer hastalığı, Parkinson, kanser, iskemik kalp hastalığı ve kronik hastalıkların gelişiminde önemli rolleri olduğunu bildirmiştir (Astolfi ve ark., 2019). p38α birçok inflamatuar uyaran tarafından aktive edilebilmektedir ve aktivitesi inflamatuar yanıtlar için önemlidir. IL-1β ve TNFα gibi proinflamatuar sitokinlerin biyosentezinin düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır (Machado ve ark., 2021). p38α aktivasyonu ayrıca, doku yeniden şekillenmesi ve oksidasyon regülasyonunda rol oynayan siklooksijenaz-2 (COX-2), matriks metallopeptidaz (MMP9), nitrik oksit sentaz (iNOS) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) gibi inflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu da indüklemektedir. p38 MAPK yolağının aktivasyonu AH hastalarının ve hayvan modellerinin postmortem beyinlerinde gözlemlenmiş ve Tau fosforilasyonu ve inflamasyon gibi AH ile ilişkili olaylarda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, astrositlerdeki p38 MAPK aktivasyonu, mikroglia tarafından üretilen Amiloid-β (Aβ) plakları ve IL-1β tarafından artırılmaktadır. Bu aktivasyon, iNOS, COX-2 ve TNF-α salınımı yoluyla nöroinflamasyonu hızlandırmaktadır (Wijdan ve ark., 2025).

4.1.3.3. JAK/STAT3 sinyal yolağı

JAK2/STAT3, çeşitli patolojik süreçlerde inflamatuar yanıtların ve bağışıklık yanıtlarının başlatılması ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. JAK2, JAK ailesine ait, çok yönlü bir kinazdır. JAK2 çeşitli doku ve hücrelerde ifade edilmektedir ve hücre farklılaşması, apoptoz ve bağışıklık düzenlemesinde rol oynamaktadır. STAT ailesinin bir üyesi olan sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), çeşitli patolojik koşullar altında DNA'ya bağlanarak bir transkripsiyon faktörü olarak çalışmaktadır (Chen ve ark., 2023). JAK/STAT, birçok sitokin tarafından düzenlenen karmaşık bir sinyal yolağıdır. Hücre çoğalması ve hücre ölümünde iki yönlü bir rol oynamaktadır. Birçok sitokin için aktivatör görevi görerek hücre büyümesi ve ölümüne neden olmaktadır. Bu aktive olmuş sitokinler hücrelerde inflamasyona neden olur ve aynı zamanda beynin birçok bölgesinde hücre ölümünden de sorumludur. JAK/STAT aracılı sitokin aktivasyonu, miyeloid ve lenfoid hücrelerin farklılaşmasını ve işlevini düzenlemektedir. JAK/STAT yolağının düzensizliği, özellikle miyeloid hücreleri ve T hücrelerini tetikleyerek nöroinflamatuar hastalıklar için patolojik etkilere neden olmaktadır (Jain ve ark., 2021).

4.1.3.4. NF-κB sinyal yolağı

NF-κB, iki alt aileden (NF-κB ve Rel homologları) üyeler içeren kilit bir transkripsiyon faktörleri grubunu oluşturmaktadır. Bu aile, p65 (RelA), RelB, c-Rel, NF-κB1 (p105/p50) ve NF-κB2 (p100/p52) proteinlerini kapsar ve bu proteinler çeşitli homo- ve heterodimerik kompleksler oluşturmaktadır. Her bir proteinin N-uç bölgesinde, dimerizasyon, DNA'ya bağlanma ve IκB ailesine ait inhibitör proteinlerle etkileşim için zorunlu olan, yüksek derecede korunmuş bir Rel homoloji bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca Rel alt ailesi proteinlerinin C-uç kısmında transaktivasyon bölgesi yer almaktadır. p105 ve p100 öncülleri, seçici ubikuitin-bağımlı proteazomal yıkıma uğrayarak sırasıyla aktif p50 ve p52 formlarına dönüşür. p50 ve p52 homodimerleri genellikle transkripsiyonel baskılayıcı olarak işlev görürken, p65, c-Rel ve RelB içeren kombinasyonlar transkripsiyonel aktivatör olarak görev yapmaktadır (Ageeva ve ark., 2024). Hasara yanıt olarak astrositlerde, NF-κB dâhil olmak üzere inflamatuar yolakların aktivasyonu gözlenir. Bu durum, kompleman bileşenlerinin (C1r, C1s, C3 ve C4) ekspresyonunda artışa yol açarak sinaptik hasara katkıda bulunur. Astrositler ayrıca IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörleri de eksprese etmektedir. Bu hücrelerde, çoğunlukla doku yaralanmasına yanıt olarak, STAT yolunun hiperfosforilasyonu ve aktivasyonu izlenir. Ek olarak, bu hücrelerde anti-inflamatuvar PI3K–Akt yolunun inhibisyonu, nörotrofik faktörlerin ekspresyonunun azalmasına neden olarak sinaptik kayıp ve apoptoza katkı sağlar (Şekil 5.) (Guo ve ark., 2023).

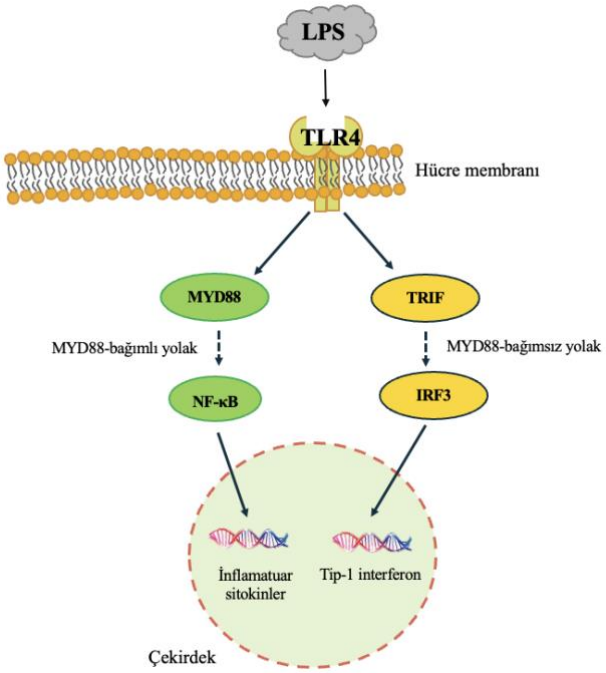


Şekil 5. Hasara bağlı astrositlerde oluşan inflamatuar yanıtlar (Ageeva ve ark., 2024'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.1.3.5. TLR sinyal yolağı

TLR'ler, çeşitli bağışıklık hücreleri üzerindeki düzenleyici etkileriyle doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemlerinde önemli bir role sahiptir. TLR'ler hem hücre yüzeyinde hem de hücre içi boşlukta (endozomal TLR'ler) bulunabilmektedir. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 ve TLR11 hücre zarında yer alırken TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9 hücre içi bölmede yer almaktadır. TLR'lerin farklı kombinasyonları, mikroglia, nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve sinir kök/progenitör hücrelerin yanı sıra vasküler endotel hücreleri ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere SSS içindeki çeşitli hücrelerde yaygın olarak ifade edilmektedir. TLR aracılı sinyal yolunun aktivasyonu, antijenin alınması ve sunumu, immün hücre maturasyonu ile sitokin üretimi ve salınımını düzenlemektedir. DAMP'ler ve patojenlerin yüzeyinde yer alan PAMP'lerin TLR'lere bağlanması ve bununla ilişkili konformasyonel

değişiklikler, aşağı akışta bir sinyal kaskadını uyararak inflamatuvar yanıtları tetiklemektedir (Balch ve ark., 2020). TLR sinyallemesi genel olarak iki ana adaptör protein yoluna ayrılmaktadır: MyD88-bağımlı ve TRIF-bağımlı yolaklardır. Kanonik adaptör MyD88, TLR3 hariç hemen tüm TLR'ler üzerinden NF-κB'yi aktive etmektedir. TRIF-bağımlı TLR yolu ise başlıca TLR3 ve TLR4 aracılığıyla NF-κB ve interferon düzenleyici faktör (IRF) aktivasyonunu sağlamaktadır (Şekil 6.). Transkripsiyon faktörü olan NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklerken; IRF, Tip I interferonların (IFN) transkripsiyonunu ve bunların antiviral etkinliklerini düzenlemektedir (Ashayeri Ahmadabad ve ark., 2021).



Şekil 6. LPS ile aktive olan TLR sinyal yolaklarının diyagramatik gösterimi. TLR'ler nöronlarda, mikroglialarda, astrositlerde, oligodendrositlerde ve ayrıca sinir kök hücrelerinde bulunmaktadır (Ashayeri Ahmadabad ve ark., 2021'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.1.3.6. PI3/AKT sinyal yolağı

PI3K sinyal yolağı, hücre yaşamı (survival), proliferasyon, metabolizma ve motilite için kritik öneme sahiptir. PI3K'lar, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatın (PIP2) fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfata (PIP3) dönüşümünü katalize eden lipid kinazlardır. Bu reaksiyon, protein kinaz B (Akt), rapamisinin memeli hedefi (mTOR) ve NF-κB içeren aşağı akış sinyalleme kaskadlarını başlatmaktadır. Bu yolakllar, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), sitokinler veya hasarla ilişkili moleküler modeller gibi uyaranlara yanıt olarak aktive edilebilmektedir. Mikroglial PI3K-Akt-

mTOR yol sinyallemesi, proinflamatuar sitokinler olan IL-1β, TNF-α ve IL-6'nın aşırı üretimiyle ilişkilidir ve bu da nöronal eksitotoksisiteyi, sinaptik dejenerasyonu ve KBB geçirgenliğini artırmaktadır. Mikroglialarda PI3K, dış tehlike sinyallerini hücre içi transkripsiyonel sistemlerle ilişkilendiren önemli bir hücre içi dönüştürücü görevi görmektedir (Cherry ve ark., 2014). Klasik TLR'ler, interlökin reseptörleri ve bazı purinerjik reseptörler, PI3K komplekslerini plazma zarına toplayarak mikroglial aktivasyonu tetiklermektedir ve aktivasyonun başlatıcı adımları zar düzeyinde gerçekleşmektedir. PI3K, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatı (PIP_2) 3. karbon üzerinden fosforile ederek PIP_3'e dönüştürmektedir. Bu dönüşümden sonra, Akt ve mTOR eksenleri ile NF-κB sinyallemesi etkinleşmektedir. Zar düzeyindeki PI3K etkinliği, inflamasyon, fagositoz ve oksidatif metabolizma süreçlerinde de belirleyici bir rol oynamaktadır (Zuppe ve Reed, 2024). İnflamasyona bağlı bilişsel bozukluk, mikroglial aktive edici bir bakteriyel endotoksin olan lipopolisakkaritin (LPS) sistemik uygulamasıyla da modellenmiştir. LPS uygulanan farelerde gözlenen nesne tanıma bozuklukları ve bellek yetersizlikleri, bazı depresif davranışlarla birlikte PI3K–Akt–NF-κB sinyallemesindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Bu yetersizliklerin LY294002 ve wortmannin gibi PI3K inhibitörleri ile geri döndürülebilmesi, davranışsal işlevin bu sinyal yoluna bağımlı olduğunu düşündürmektedir (Maziz ve ark., 2025). Travmatik beyin hasarı, PI3K yolağı üzerinden sinyal iletiminin güçlü bir şekilde rol oynadığı başka bir örneği temsil etmektedir. Beyin dokularındaki mekanik hasar, inflamatuar bir hasar tepkisine dönüşmektedir ve mikroglial hücreler toplanarak aktive olmaktadır. PI3K-Akt sinyal yolağının aktivasyonu ile mikroglial hücre proliferasyonu ve hasardan sonra zamanla oluşan bilişsel gerileme arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Feng ve ark., 2022).

4.1.4. Nöroinflamasyon

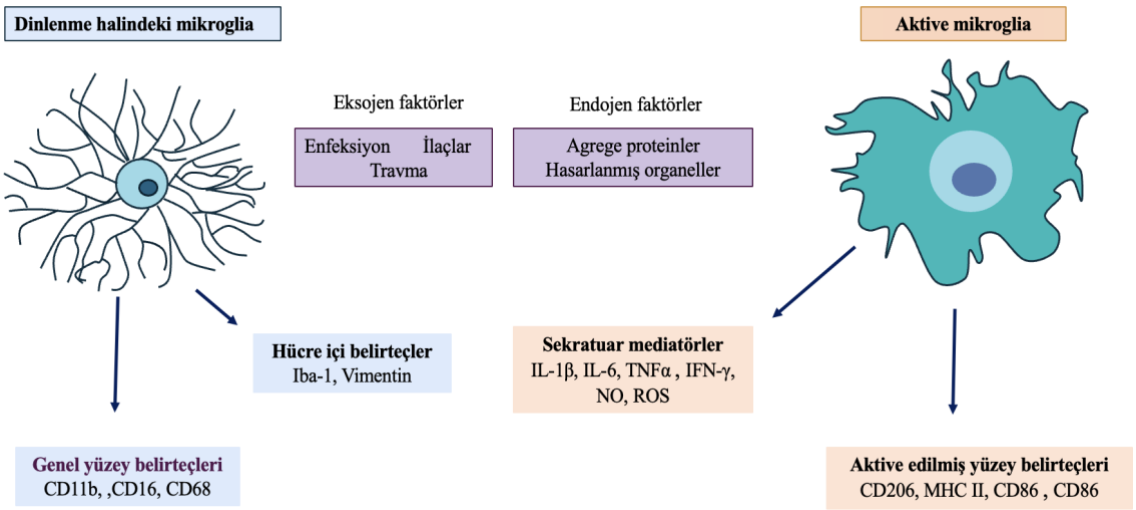
Temel bir biyolojik süreç olan inflamasyon, enfeksiyon, yaralanma, hücresel hasar, gibi dışsal faktörler veya obezite gibi kronik durumlar gibi zararlı uyaranlara karşı oluşmuş, karmaşık bir yanıttır (Woodburn ve ark., 2021). İnflamasyon, zararlı uyaranların ortadan kaldırılması, hasarlı hücre ve dokunun uzaklaştırılması ve son olarak onarım sürecinin başlatılması gibi süreçleri içeren, koruyucu immün yanıtın kritik bir parçasıdır. Bununla birlikte, uzun süreli inflamasyon doku hasarı ve işlev bozukluğuna katkıda bulunarak periferde görülen ateroskleroz, astım ve romatoid artrit gibi kronik hastalıklara neden olabilmektedir (Tastan ve Heneka, 2024). Nöroinflamasyon ise beyin, omurilik ve santral sinir sistemine (SSS) yönelik herhangi bir tehdide karşı oluşan inflamatuar yanıtlar olarak tanımlanmaktadır (Tastan ve Heneka, 2024). Kan-beyin bariyeri (KBB) ile ayrılmış bir yapı olan SSS, mikroglia ve astrositler adı verilen

yerleşik immünokompetan hücrelerle donatılmıştır. İnflamasyon süreci, sitokinlerin, kemokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve çeşitli ikincil habercilerin üretimiyle gerçekleşmektedir. Bu moleküller, SSS'nin yerleşik glial hücreleri, yani mikroglia, astrositler, endotel hücreleri ve periferik bağışıklık hücreleri tarafından salınmaktadır.

4.1.5. Mikroglia ve astrosit aktivasyonu

Mikroglia, beyin ve omurilikteki ana bağışıklık hücresi havuzunu oluşturan makrofajlarla ilişkili bir tür glial hücredir. Mikroglia, gereksiz metabolik ürünleri, yabancı maddeleri ve hücresel kalıntıları algılayarak ve ortadan kaldırarak SSS'deki nöronlarda homeostazın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, mikroglianın beyin gelişimi, nöromodülasyon, sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek gelişimi süreçlerine de katkıda bulunduğu çalışmalarla gösterilmiştir. İmmünolojik özelliklere sahip bir diğer SSS hücre grubu ise astrositlerdir. Mikroglia gibi, astrositlerin de birçok farklı işlevi vardır. Hem gelişmekte olan hem de yetişkin beyin için gereklidirler ve en önemli rolleri kan-beyin bariyerini (BBB) korumaktır. Bununla birlikte hem mikroglia hem de astrositler immünokompetan hücrelerdir ve nöroinflamasyonda önemli bir rol oynamaktadırlar (Biswas, 2023).

Sağlıklı beyinlerde, mikroglialar inaktif veya dinlenme halindedir ve hem dallanmış morfolojileri hem de majör histokompatibilite kompleksi (MHC) proteinlerinin ve diğer antijen sunan yüzey reseptörlerinin düşük ekspresyonlarıyla ayırt edilmektedirler (Nordengen ve ark., 2019). Bununla birlikte, patojenler, yabancı maddeler (Aβ gibi) veya ölü hücreler gibi hücre dışı sinyaller SSS'de mevcut olduğunda, mikroglialar "aktif" mikroglia olarak kabul edilen morfolojik bir değişime uğramaktadır. Mikrogliaların işlevsel aktivitesi M1 "klasik aktive" ve M2 "alternatif aktive" olarak sınıflandırılmaktadır. M1, (tümör nekroz faktörü-α; TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2, ROS ve NO) aktivasyonuyla proinflamatuar bir yanıtı indükler ve nörotoksik bir rol oynamaktadır. M2, anti-inflamatuar yanıt sağlayarak nöroprotektif bir rol oynamaktadır. Hücresel artıklarla ilişkili toksik protein agregasyonunu gidermek için fagositozu tetiklemektedir. Mikroglial hücrelerin zıt rolü, SSS patolojilerine karşı kritik ve başarılı bir bağışıklık tepkisiyle ilişkilidir. Bu nedenle, mikroglia işlevindeki dengesizlik nörolojik bozuklukların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ancak beyin hasarı sırasında, M2 daha sonraki bir aşamada M1 ile yer değiştirir ve nöronal iyileşme ve rejenerasyonun bozulmasıyla inflamasyonu başlatmaktadır (Jain ve ark., 2021).



Şekil 7. Mikroglial aktivasyon ve etmenleri (Biswas, 2023'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.2. Nöroinflamatuar Hastalıklar

4.2.1. Alzheimer hastalığı

AH, temel olarak hafıza, bilişsel işlevler ve davranışları etkileyen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Scheltens ve ark., 2021). Demans vakalarının yaklaşık %60–80'inden sorumlu olmasıyla en yaygın demans nedenidir. Artan yaşam süresiyle birlikte AH günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. AH, nöron kaybı, sinaptik dejenerasyon ve amiloid peptit kümelerinden senil plak oluşumu ile karakterizedir. AH'nin patolojik belirteçleri arasında amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, sinaptik disfonksiyon, inflamasyon ve nöronal kayıp yer alır; bu süreçlerin tümü bilişsel gerilemeye katkıda bulunur (Lane ve ark., 2018).

Alzheimer hastalarında bilişsel işlev bozukluklar, belirgin davranışsal ve nöropsikiyatrik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler yalnızca hastalığın ilerlemesiyle artmakla kalmaz, aynı zamanda bireyin yaşam kalitesi, bakım gereksinimi ve hastalık yükü üzerinde de doğrudan etkili olur. Davranışsal semptomlar, çoğu zaman bilişsel bozulmadan daha fazla stres yaratarak hem hastayı hem de bakım verenleri zorlayan klinik sonuçlara yol açmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde görülen davranışsal değişiklikler, genellikle apati, anksiyete ve irritabilite biçiminde kendini gösterir (Twarowski ve Herbet, 2023). Apati, en sık gözlenen semptomlardan biri olup, çevresel uyarılara karşı ilgi kaybı, motivasyon eksikliği ve sosyal geri çekilme ile karakterizedir. Bu durum, hastaların günlük aktiviteleri sürdürme yetisini azaltmakta ve sosyal etkileşimden giderek uzaklaşmalarına neden olmaktadır. Hastalığın orta evresinde depresif belirtiler, duygudurum dalgalanmaları, ajitasyon ve uyku-uyanıklık

döngüsünde bozulmalar sık görülür. Bu evrede hastalar, olaylara uygun olmayan duygusal tepkiler gösterebilir, öfke veya ağlama nöbetleri yaşayabilir. Agresyon ve psikomotor huzursuzluk, genellikle yönelim bozukluğu, korku ya da anlaşılamayan çevresel uyaranlara verilen tepkilerle ilişkilidir. İleri evre AH'de ise psikotik belirtiler ortaya çıkabilir. Hastalar sıklıkla eşyaların çalındığını, eşlerinin sadakatsiz olduğunu veya yabancı kişilerin evde bulunduğunu düşünür. Bu yanlış inançlar ve algısal bozulmalar, hem hastanın güvenliğini hem de bakım sürecinin yönetimini ciddi biçimde zorlaştırır (Khan ve ark., 2020). Genel olarak AH'deki davranışsal belirtiler, frontolimbik devrelerin ve prefrontal korteksin yapısal ve fonksiyonel bozulmalarıyla ilişkilendirilmiştir. Özellikle orbitofrontal ve singulat bölgelerdeki disfonksiyon, emosyonel düzenleme ve dürtü kontrolündeki zayıflamaya katkıda bulunmaktadır. Bu nöroanatomik bozukluklar, nörotransmitter dengesizlikleri (özellikle asetilkolin, serotonin ve dopamin düzeylerindeki azalma) ile birleştiğinde, davranışsal semptomların klinik tablodaki belirginliğini artırmaktadır (Ardanaz ve ark., 2022). Sonuç olarak, AH'de davranışsal belirtiler yalnızca nörodejeneratif sürecin bir yansıması değil, aynı zamanda hastalığın yönetiminde belirleyici bir faktördür. Bu semptomların erken tanınması ve uygun biçimde yönetilmesi, hastanın yaşam kalitesinin korunması ve bakım yükünün azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

AH'nin patogenezini açıklamak üzere çeşitli hipotezler öne sürülmüş olsa da, henüz bu mekanizmaları tek bir çatı altında birleştiren bütüncül bir teori ortaya konamamıştır. En yaygın kabul gören görüşlerden biri olan amiloid hipotezi, beyinde amiloid beta (Aβ) plaklarının birikiminin nöronal işlevleri bozarak ve inflamasyonu tetikleyerek hastalığın gelişiminde merkezi bir rol oynadığını öne sürer (Kowalska, 2004). Bir diğer önemli yaklaşım olan tau hipotezi ise, tau proteinindeki anormalliklerin nörofibriler yumakların oluşumuna yol açtığını ve bunun sonucunda nörodejenerasyon ile bilişsel gerilemenin geliştiğini savunur (Wang ve ark., 2023). Kolinerjik hipotez, AH'de özellikle bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların dejenerasyonuna odaklanır. Bu dejenerasyon, hafıza ve bilişsel işlevler için temel bir nörotransmitter olan asetilkolin düzeylerinde azalmaya yol açar (Geula ve ark., 2021). Bunun yanında diğer teoriler, oksidatif stres, inflamasyon ve vasküler anormalliklerin de nöronlara zarar vererek ve beyin işlevini bozarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (Wang ve ark., 2023). Nörovasküler hipotez ise beyin kan akışındaki bozulmaların ve serebral damar sağlığındaki yetersizliklerin hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynayabileceğini ileri sürer (Hardy ve Selkoe, 2002). Tüm bu hipotezlere rağmen, AH'nin genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinden etkilenen multifaktöriyel yapısı, tek bir nedene

indirgenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle araştırmalar, bu farklı mekanizmaların hastalığın gelişiminde birbirleriyle nasıl etkileştiğini anlamaya yönelik olarak sürdürülmektedir.

AH'da mevcut tedavi yaklaşımları esas olarak semptomların yönetilmesi ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması üzerine odaklanmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi) beyindeki asetilkolin düzeylerini artırarak bilişsel işlevlerin iyileştirilmesini amaçlar. Memantin, bir NMDA reseptör antagonisti olarak glutamat kaynaklı eksitotoksisiteye karşı nöronları korur ve genellikle kolinesteraz inhibitörleriyle birlikte reçete edilir (Olson ve ark., 2023). Bu ilaçlar nörotransmisyonu artırarak bilişsel işlevlerde sınırlı düzeyde iyileşme sağlasa da, altta yatan hastalık mekanizmalarını değiştirmez veya nörodejenerasyonu önlemez. Bu sınırlılıklar, daha etkili hastalığın seyrini değiştirebilecek tedavilere duyulan acil ihtiyacı vurgulamaktadır. Anti-amiloid monoklonal antikorlar (örneğin aducanumab ve lecanemab), amiloid plakları hedef alarak erken evre Alzheimer'da bilişsel gerilemeyi yavaşlatma potansiyeli göstermektedir; ancak etkinlik ve güvenlik konularında, özellikle amiloid ilişkili görüntüleme anomalileri açısından endişeler devam etmektedir (Fedele, 2023). Anti-tau tedavi ajanları tau agregasyonunu inhibe ederek veya tau'nun uzaklaştırılmasını teşvik ederek nörofibriler yumak oluşumunu önlemeyi ve nöronal hasara yol açan temel patolojik süreci hedeflemeyi amaçlamaktadır (Ji ve Sigurdsson, 2021). İmmün modülasyon ve inflamasyon hedefli tedaviler ise mikrogliya aktivasyonu, sitokin sinyalizasyonu ve kompleman sistemi gibi yolları hedefleyerek kronik nöroinflamasyonu azaltmayı ve bağışıklık aracılı nöronal hasarı önlemeyi hedefler (Blanco-Silvente ve ark., 2018). Mevcut ilaçlarla elde edilen klinik iyileşmeler genellikle kısmi ve geçicidir, çoğu zaman 6–12 ay içinde etkisini yitirir. Pek çok hasta yeterli yanıt vermez; yanıt verenler de zamanla bilişsel ve işlevsel gerileme yaşar. Ayrıca, bulantı, diyare, bradikardi, baş dönmesi ve konfüzyon gibi yan etkiler yaşam kalitesini düşürür ve özellikle çoklu komorbiditesi olan yaşlı hastalarda tedaviye uyumu zorlaştırır. Tedaviler genellikle hastalığın ileri evrelerinde başlatıldığından, nöronal kaybın önemli bir kısmı halihazırda gerçekleşmiş olur. Ayrıca, erişilebilir, doğru ve maliyet etkin erken tanı araçlarının eksikliği, hastalığın preklinik veya prodromal evrelerinde müdahale edilmesini engellemektedir. Deneysel tedavi yaklaşımları, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), mitokondriyal bütünlük ve sinaptik plastisiteyi destekleyerek nöronların dayanıklılığını ve onarım kapasitesini artırmayı hedeflemektedir (Nguyen ve ark., 2021).

4.2.2. Alzheimer hastalığı epidemiyolojisi

İstatistiksel veriler, 21. yüzyılın başlarında 35 milyondan fazla insanın, demansın en yaygın nedenlerinden biri olan ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluk olan AH'den muzdarip olduğunu ortaya koymaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 55 milyon kişi demansla yaşamaktadır ve bu grubun en büyük alt tipini AH oluşturmaktadır. Alzheimer görülme sıklığı yaşla birlikte üstel olarak artmakta; 65 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık %5–10'unu, 85 yaş üzerindekilerin ise %30–50'sini etkilemektedir. AH'nin küresel yükünün önümüzdeki yıllarda dramatik biçimde artması beklenmektedir. 2050 yılına kadar dünya genelinde Alzheimer tanısı konmuş birey sayısının 139 milyonu aşacağı öngörülmektedir (Mayeda, 2019). Alzheimer Hastalığı Uluslararası Örgütü'nün (ADI) prognostik tahminleri, hasta sayısının önümüzdeki 20 yıl içinde iki katına çıkacağını ve bu durumun, böylesine önemli bir artışı yönetmek için kapsamlı bir demans planının geliştirilmesini gerektirecek önemli bir toplumsal krize yol açabileceğini göstermektedir. Bu krizin yalnızca sağlık açısından değil, aynı zamanda ekonomik yönden de ciddi bir yük oluşturacağı; uzun dönemli bakım gereksinimi ve tıbbi giderler nedeniyle sağlık harcamalarının yıllık yüz milyarlarca dolar düzeyinde olacağı tahmin edilmektedir (Qiu ve ark., 2009).

Epidemiyolojik çalışmalar, AH ile bazı komorbiditeleri arasındaki bağlantıya dair önemli kanıtlar sunmasına rağmen, bunların AH ile birlikteliğini açıklayan kesin mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Alzheimer hastalığına eşlik eden komorbid durumlar, hastalıktan önce veya onunla eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir ve hastalığın genel klinik seyri ile ilerlemesini önemli ölçüde etkileyebilir. Çok sayıda çalışma, AH ile diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik hastalıklar arasında güçlü ilişkiler bulunduğunu göstermiştir (Meyers ve ark., 2023). İnflamasyonun, AH ile diğer kronik hastalıklar arasındaki bağlantıyı kuran temel mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir; ancak inflamasyonun hastalığın nedeni mi yoksa nörodejenerasyonun bir sonucu mu olduğu hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Çoğu araştırma, inflamasyon ile AH arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, nöroinflamasyonun Alzheimer patogenezinde Aβ plakları ve nörofibriler yumaklar kadar önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (Mayeda, 2019). Ayrıca bilişsel açıdan normal bireylerde Alzheimer'a özgü patolojik özelliklerin saptanması, hastalığın gelişimi için birden fazla faktörün birlikte etkili olması gerektiğini düşündürmektedir. Nöroinflamasyon, AH'nin başlamasından önce ortaya çıkan en erken olaylardan biri olarak kabul edilmektedir (da Fonseca ve ark., 2014). Örneğin, IL-18, TNF-α ve IFN-γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış düzeylerinin, Alzheimer hücre modellerinde Aβ üretimini artırdığı gösterilmiştir. Bu sitokinler, beynin yerleşik fagositleri olan

mikrogliayı aktive eder; mikrogliyal hücreler, başlangıçta Aβ'nın temizlenmesine yardımcı olurlar. Ancak nöroinflamasyonun kronikleşmesi, mikrogliyanın fagositik kapasitesinde azalmaya yol açarak toksik Aβ birikimine neden olur. Bu bulgular, nöroinflamasyonun AH'de nörodejeneratif süreci başlatan ilk tetikleyicilerden biri olabileceği yönündeki hipotezi desteklemektedir (Soni ve ark., 2025). Epidemiyolojik çalışmalar, hastalık risk faktörlerini ve komorbiditeleri anlamak için temel oluşturmada faydalıdır, ancak nedensel ilişkileri çözmek daha zordur. Ortak genetik, çevresel faktörler ve güçlü rekabet eden ölüm riski nedeniyle, AH, demans ve diğer hastalıklar arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar bilim insanları ve klinisyenler için zorlu bir görev olmaya devam etmektedir. Epidemiyolojik, genetik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verileri birleştiren bütünleştirici biyoenformatik yaklaşımlar, AH'deki komorbiditeleri daha iyi anlamak için anahtar olabilir.

4.2.3. Alzheimer hastalığı ve inflamasyon ilişkisi

AH çevresel ve genetik etkenler gibi unsurlar tarafından yönlendirilebilen bir hastalıktır ve ailevi AH ile sporadik AH olarak sınıflandırılmaktadır. Çok sayıda etmene dayanarak AH'yi açıklamaya yönelik farklı hipotezler geliştirilmiştir; Aβ, Tau, kolinerjik ve nöroinflamasyon hipotezleri, AH patofizyolojisine dâhil başlıca yaklaşımlar arasındadır. Bunlar içinde nöroinflamasyon hipotezi belirgin önem kazanmıştır; çünkü komşu beyin dokularını etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla AH gibi nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesiyle yakından ilişkilidir. Nöronal düzeyde, hastalık ilerleyişi nörofibriller patoloji, amiloid plak birikimi ve atrofi ile bağlantılıdır; bu değişiklikler entorinal korteksten hipokampal alana, ayrıca insula lobu ile anterior ve posterior singulat kortekse doğru yayılım göstermektedir (Jonkman ve ark., 2020). AH patofizyolojisi, ön beyindeki kolinerjik nöronların ilerleyici dejenerasyonunu ve beyin hücreleri etrafında biriken Aβ protein agregatlarının hücrelere saldırarak hücre ölümüne yol açmasını da içermektedir (Gauthier ve ark., 2020).

Çeşitli çalışmalar, nöroinflamasyonun AH'de bağımsız bir etmen işlevi görebileceğini düşündürmekte; bu süreçte sitokinler temel katılımcılar olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının, kan–beyin bariyerinin bozulması dâhil doğrudan ya da dolaylı yollarla beyne toksin taşınması veya çeşitli proinflamatuar aracıların etkisi üzerinden nöroinflamasyonu indükleyerek metabolik homeostazı bozduğu saptanmıştır. Son çalışmalar mikroglialardan salınan IL-6, IL-1 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinler hakkındaki kapsamlı bulgular araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Mikroglia, hastalığın patofizyolojisi açısından çift yönlü etkilere sahiptir ve bu nedenle AH'de odak noktalardan biri kabul edilmektedir (Sinyor ve ark., 2020). Mikroglia aktivasyonu, Aβ birikiminin azalmasına,

fagositozun artmasına, Aβ'nin degradasyonu ve temizlenmesinin hızlanmasına katkıda bulunarak beyin bölgesinde Aβ oluşumunu engelleyebilmektedir. Beyin immün hücrelerinin uzun süreli aktivasyonu, proinflamatuar sitokin salınımını artırarak inflamatuar bir kaskadı başlatır ve sonuçta beyin hücresi hasarı ya da nöronal ölüm ile neticelenebilir. Nöroinflamatuar yanıt, glial hücreler, astrositler ve nöronlar dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminde bulunan tüm hücreleri içermektedir (Thakur ve ark., 2023).

4.3. Depresyon Hastalığı

Depresyon kişinin duygu, düşünce ve davranışlarını olumsuz yönde etkileyen ve bozulmuş sosyal ve mesleki işlevsellikle ilişkili psikiyatrik bir bozukluktur. Hücresel ve moleküler mekanizmalarında hala büyük ölçüde bilinmezlikler taşıyan depresyon kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (Lang ve ark., 2025; Qiao ve ark., 2016). Yaygın olarak görülen iki depresyon türü Majör depresif bozukluk (MDB) ve distimi (süregen depresif bozukluk) dir. MDB, genellikle iki haftadan uzun süren, sürekli depresif bir ruh hali, düşük enerji, dikkat sorunları, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri ve intihar düşünceleriyle birlikte görülen ve tüm bunlara işlevsel bozulmanın eşlik ettiği bir durumdur (Mirza ve ark.). Buna karşılık, distimi, en az iki yıl boyunca süren kronik bir depresyon türüdür. Bu durumda iştahsızlık veya aşırı yeme, insomnia veya hipersomnia, yorgunluk, düşük benlik saygısı, konsantrasyon güçlüğü ve ümitsizlik gibi belirtiler görülür. MDB'ye kıyasla semptomlar daha hafif olsa da uzun süreli seyir, sosyal beceri gelişimi ve psiko-sosyal işlevsellik üzerinde kalıcı olumsuz etkiler yaratabilir ve ileride MDB gelişme riskini artırabilir (Shorey ve ark., 2022).

Sık rastlanılan iki depresyon türüne ek olarak diğer depresyon türleri;

-Mevsimsel duygudurum bozukluğu, belirtiler genellikle sonbahar sonu ve kış başında başlar, ilkbahar ve yaz aylarında ortadan kalkar.

-Psikoz, kişinin sanrılar veya halüsinasyonlar gibi psikoz belirtileri yaşadığı şiddetli bir depresyon türüdür.

-Bipolar bozukluk, alışılmadık derecede yüksek ruh hali, aşırı sinirlilik veya artan aktivite seviyesiyle birlikte depresif atakların yanı sıra manik atakları (veya daha az şiddetli hipomanik atakları) da içerir (National Institute of Mental Health, 2024).

Farklı moleküler düzeylerde yapılan kapsamlı çalışmalarda, depresyonun temelinde birbiriyle ilişkili çok sayıda yolağın rol aldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla MDB'nin moleküler etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıtır. Özellikle monoaminler, stres, nörotrofinler ve nörogenez, eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon, mitokondriyal disfonksiyon, (epi)genetik, inflamasyon,

opioid sistemi, miyelinasyon ve barsak-beyin ekseninin regülasyonu depresyonun patogenezine karmaşık şekilde katkı sunar (Fries ve ark., 2023). Bununla birlikte yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, MDB hastalarında yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri de tespit etmiştir. Bunlar arasında kortikal ve subkortikal yapılarda hacim azalmaları, beyin genelinde gri bölge hacminde azalma, genişlemiş lateral ventriküller ve miyelin bütünlüğünün bozulduğunu düşündüren beyaz cevherde mikroyapısal farklılıklar yer almaktadır (Fries ve ark., 2023; Zhuo ve ark., 2019). Buna paralel olarak, postmortem çalışmalarda, hastaların çeşitli beyin bölgelerindeki nöron ve glia yoğunluğunda ve boyutlarında değişiklikler ve pre- ve postsinaptik genlerin ifadesinde ise azalmalar bildirmiştir (Holmes ve ark., 2023; Nunes ve ark., 2022).

4.3.1. Depresyon hastalığı tanı kriterleri

Klinik depresyonun (MDB ve distimi) tanısı genellikle klinik görüşmeler ile konulurken, araştırmalarda özbildirim ölçeklerinin kesme puanları kullanılarak depresif belirti düzeyi yüksek bireyler tanımlanır. Bu kişiler klinik tanı almamış olsalar da risk altındaki bireyler olarak kabul edilir (Shorey ve ark., 2022). Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD) ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM), 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanan ve iç içe geçmiş tarihe sahip sınıflandırma sistemleridir. Hem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hem de Amerikan Psikiyatri Birliği (APB) tek ve birleşik bir ruhsal bozukluk sınıflandırmasının faydalı olacağından hareketle iki sistemi uyumlu hale getirmek için çaba harcamaktadır. 2013 yılında APB, DSM'nin 5. baskısını yayınlamış ve 2019 yılında ise Dünya Sağlık Asamblesi, ICD'nin 11. revizyonunu onaylamıştır (First ve ark., 2021). DSM-5 göre, MDB tanısı için 2 haftalık bir süre içinde beş veya daha fazla semptomun mevcut olması gerekir. Semptomlardan en az biri depresif ruh hali veya anhedoni (ilgi veya zevk kaybı - LI) olmalıdır. MDB'nin ikincil semptomları;

- İştah veya kilo değişiklikleri,
- Uyku güçlükleri (uykusuzluk veya hipersomni),
- Psikomotor ajitasyon veya retardasyon,
- Yorgunluk veya enerji kaybı,
- Düşünme veya konsantre olma yeteneğinde azalma,
- Değersizlik veya aşırı suçluluk duyguları ve intihar eğilimidir.

Bu semptomlar hepsi veya hiçbiri (0 veya 1) şeklinde derecelendirilir. DSM-5 kriterlerine göre, majör depresyon epizodunun varlığını veya yokluğunu belirlemek için semptomlar toplanır. Sonuç olarak, DSM depresyon yapısının tek boyutlu olarak kabul edilebileceğini varsayar.

Ancak, birçok çalışma farklı depresyon alt tiplerini de tanımlamıştır (Tolentino ve Schmidt, 2018).

DSM-5'te yer almayan on dokuz ICD-11 bozukluk kategorisi ve ICD-11'de yer almayan yedi DSM-5 bozukluk kategorisi bulunmaktadır. Dolayısıyla iki ruhsal bozukluk sınıflandırmasının organizasyonu önemli ölçüde benzerdir (First ve ark., 2021). ICD-DSM Uyum Grubu güncel ICD ve DSM kriterlerinde sınıflandırmalardaki tanı gruplarının organizasyonunu veya "metayapıyı" uyumlu hale getirmeye odaklanmış ve Tablo 1'de belirtildiği şekilde bu çaba büyük ölçüde başarılı olmuştur. Örneğin; ilk bölümlerde (Dissosiyatif Bozukluklar'a kadar) DSM-5'te kapsayıcı bir Duygudurum Bozuklukları gruplandırmasının olmaması ve Katatoninin ICD-11'de ayrı bir gruplandırma olması dışında neredeyse tamamen uyumludur (First ve ark., 2021). Sonuç olarak, ICD-11 ve DSM-5 sistemleri ruhsal bozuklukların tanı ve sınıflandırılmasında büyük ölçüde ortak bir zemin oluşturmakla birlikte, tanı kriterleri ve kapsamlarındaki farklılıklar özellikle depresif bozuklukların sınırlarını belirlemede, klinik karar süreçlerinde ve araştırma sonuçlarının yorumlanmasında önemini korumaktadır. Bununla birlikte, ülkemizde yapılacak epidemiyolojik ve klinik araştırmaların, her iki sistemin tanı ölçütlerini dikkate alarak karşılaştırmalı değerlendirmeler içermesi, depresif bozuklukların tanı, izlem ve tedavi sürecinde önemli katkılar sağlayacaktır.

Tablo 2. ICD-11 ve DSM-5 yapısının karşılaştırılması

ICD-11	**DSM-5**
Nörogelişimsel Bozukluklar	Nörogelişimsel Bozukluklar
Şizofreni ve Diğer Primer Psikotik Bozukluklar	Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar
Katatoni	
Duygudurum Bozuklukları	Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Depresif Bozukluklar
Anksiyete ve Korku ile İlişkili Bozukluklar	Anksiyete Bozuklukları
Obsesif-Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar	Obsesif-Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar
Stresle Özellikle İlişkili Bozukluklar	Travma ve Stres Etkenli Bozukluklar
Dissosiyatif Bozukluklar	Dissosiyatif Bozukluklar
Beslenme ve Yeme Bozuklukları	Beslenme ve Yeme Bozuklukları
Eliminasyon Bozuklukları	Eliminasyon Bozuklukları
Bedensel Sıkıntı ve Deneyim Bozuklukları	Somatik Semptom ve İlişkili Bozukluklar
Madde Kullanımı ve Bağımlılık Davranışlarıyla İlişkili Bozukluklar	Madde ile İlişkili ve Bağımlılık Bozuklukları
Dürtü Kontrol Bozuklukları	Yıkıcı, Dürtü Kontrol ve Davranış Bozuklukları
Yıkıcı Davranış ve Dissosyal Bozukluklar	
Kişilik Bozuklukları ve İlişkili Özellikler	Kişilik Bozuklukları
Parafilik Bozukluklar	Parafilik Bozukluklar
Yapay (Simülasyon) Bozukluklar	Ayrı bir gruplandırma yok. Somatik Semptom ve İlişkili Bozuklukların içinde
Nörobilişsel Bozukluklar	Nörobilişsel Bozukluklar
Gebelik, Doğum ve Lohusalıkla İlişkili Ruhsal Bozukluklar	Ayrı bir gruplandırma yok. Perinatal belirteçlerle tanımlanır
Başka Bir Yerde Sınıflandırılan Bozuklukları veya Hastalıkları Etkileyen Psikolojik ve Davranışsal Faktörler Uyku-Uyanıklık Bozuklukları (Bölüm 7)	Ayrı bir gruplama olmayıp Somatik Semptom ve İlgili Bozukluklar kategorisine dahil edilmiştir Uyku-Uyanıklık Bozuklukları (zihinsel bozukluklar içinde; Eliminasyon Bozukluklarından sonra yer alır)
Cinsel İşlev Bozuklukları	Cinsel İşlev Bozuklukları (mental bozukluklar içinde yer alır; Uyku Bozukluklarından sonra)
Cinsiyet Uyuşmazlığı	Cinsiyet Disforisi (mental bozukluklar içinde yer alır; Uyku Bozukluklarından sonra)

4.3.2. Depresyon hastalığı prevelansı ve risk faktörleri

Depresyon, dünyada en yaygın görülen ruhsal bozukluklardan biri olup, kronik ve yineleyici seyri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, dünya genelinde yetişkin nüfusun yaklaşık %4'ü depresyondan etkilenmektedir. Bu oran yetişkinlerde %5,7 (%4,6 erkek ve %6,9 kadın) ve 70 yaş ve üzeri yetişkinlerde ise %5,9'dur. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere kıyasla 1,5 kat daha yüksektir (WHO, 2023). Depresyonun bireylerin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, ölümcül sonuçlara yol açabilen ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu da bilinmektedir. 2021 yılında dünya genelinde yaklaşık 727.000 kişi intihar nedeniyle yaşamını yitirmiştir ve intihar, 15–29 yaş arası bireylerde üçüncü en sık ölüm nedeni konumundadır (WHO, 2023). Bu veriler, depresyonun yalnızca bireysel bir ruhsal bozukluk değil, toplum sağlığını doğrudan etkileyen küresel bir halk sağlığı problemi olduğunu açıkça ortaya koyar.

COVID-19 pandemisi sürecinde, farklı toplumlarda depresif belirtilerin görülme sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir. Mohseni ve ark. yaptıkları bir derleme çalışmasında pandemi döneminde meydana gelen bu değişimle depresyon prevalansının dünya genelinde %25 ile %32 arasında değiştiğini bildirmiştir (Mohseni ve ark., 2024). Bu artışın, pandemiye bağlı stres etkenleri, sosyal izolasyon ve belirsizlik gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Filipović ve Turck, 2025).

Depresyon, psikolojik, fiziksel ve sosyal yönleri kapsayan çeşitli risk faktörlerinden etkilenir. Kadın cinsiyeti, evlilik uyumsuzluğu, düşük sosyoekonomik sınıf, kronik hastalıkların varlığı, yaşam stresörleri, düşük eğitim seviyesi ve sosyal geri çekilme sık görülen risk faktörleri arasındadır (Ahmed ve ark., 2024). Psikososyal stres, MDB için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve hipokampüs gibi strese duyarlı beyin bölgelerinin hem yapısı hem de işlevi üzerinde derin etkiler yaratır (Filipović ve Turck, 2025). Benzer şekilde, bazı özel risk gruplarında depresyon sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir; örneğin, meta-analizde infertil kadınlarda MDB %22,9, yaygın anksiyete bozukluğu %13,3, stres %78,8 ve depresyon %31,6 olarak bulunmuştur (Salari ve ark., 2024). Yaşlanma, depresyona yol açmaz. Ancak, yaşlı yetişkinlerin depresyondan muzdarip olma olasılığı daha yüksektir (Ahmed ve ark., 2024). Depresif bozuklukların yaklaşık üçte biri kroniktir ve kronikleşme oranları yaşlı popülasyonlarda daha da yükselerek %50'ye kadar ulaşabilir. Stratman ve ark, çalışmalarında risk faktörlerinin depresyonda tutarlılık düzeyini değerlendirirken yaşlanmanın risk faktörü olarak değerlendirilmesinin tutarlı olmayabilceğine değinmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada

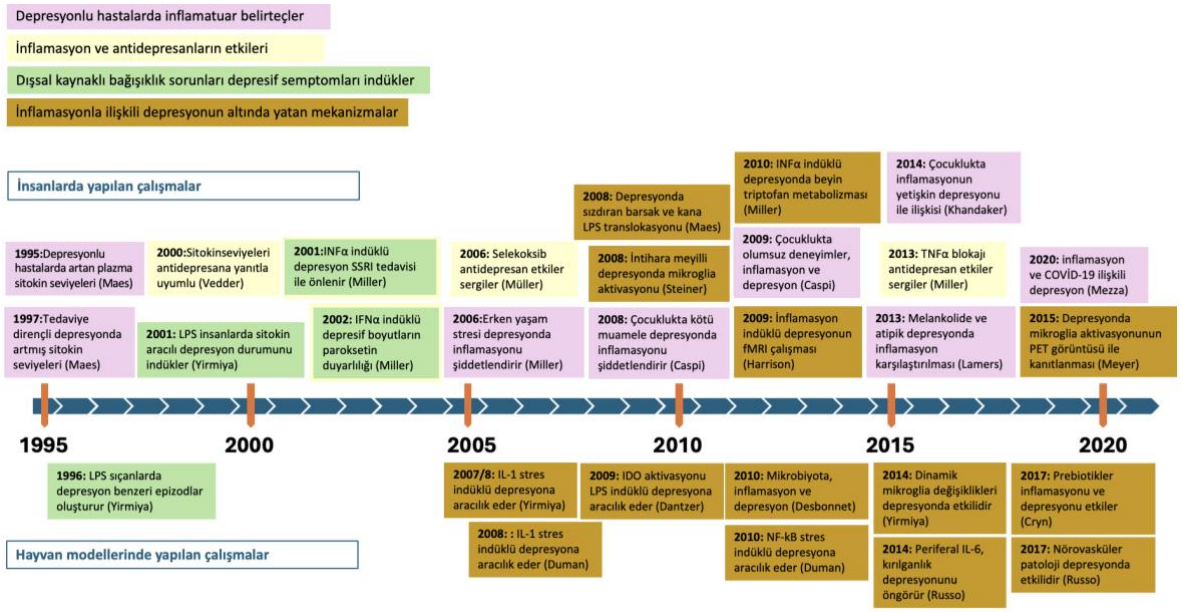
düşük fiziksel aktivite ve günlük yaşamdaki bozulma depresyonla ilişkili en tutarlı risk faktörleri olarak yer almıştır (Stratmann ve ark., 2025).

Genel olarak, depresyon prevalansı normal koşullarda dahi yüksek seyretmekte olup; sosyal stres, cinsiyet farklılıkları ve eşlik eden tıbbi hastalıklar gibi faktörler bu oranı daha da artırabilmektedir. Bu nedenle, depresif bozuklukların gerçek küresel yükünü doğru biçimde belirleyebilmek için sürekli epidemiyolojik izlem yapılması ve kültürel farklılıkları dikkate alan değerlendirme yöntemlerinin kullanılması önem arz etmektedir ("Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019," 2022). MDB olan hastaların %30-40 kadarında, mevcut antidepresan tedavilerine yanıt vermeyen, tedaviye dirençli depresyon görülür. Bu nedenle, etkili tedavi stratejileri geliştirmek için depresyonun altında yatan mekanizmaları belirlemek önemlidir (Qiao ve ark., 2016).

4.3.3. Depresyon ve inflamasyon ilişkisi

Depresyon, en yaygın psikiyatrik bozukluklardan biri olup insan hayatını zorlaştıran başlıca hastalıklardan biridir. Depresyonun moleküler, hücresel ve sinir devresi düzeylerindeki temellerine ilişkin önemli içgörüler sağlayan kapsamlı araştırmalara karşın, bu bozukluğu yönlendiren kesin biyolojik mekanizmalar hâlâ yeterince aydınlatılamamıştır; bu durum, yeni ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini güçleştirmektedir. Son otuz yıl içinde, inflamasyonun depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunduğu yönündeki hipotez, öne çıkan açıklamalardan biri hâline gelmiştir (Yirmiya, 2024). İnflamasyonla ilişkili depresyonun beyindeki sinirsel temellerini inceleyen ilk çalışma, tifo aşısının etkin bileşeni olan Salmonella typhi polisakkaridinin uygulanmasının sistemik IL-6 düzeylerinde belirgin bir artış oluşturduğunu ve bunun anlamlı duygu durum bozulması ile eşzamanlı seyrettiğini göstermiştir (Harrison ve ark., 2009). Depresyonun patofizyolojisinde inflamasyon, son otuz yılda giderek güçlenen bir açıklayıcı eksen olarak öne çıkmıştır. Klinik ve deneysel çalışmalar; pro-inflamatuvar sitokinlerde (ör. IL-1β, IL-6, TNF-α) artış, stres hormonlarında (glukokortikoidler) düzensizlik ve davranışsal değişiklikler (anksiyete, anhedoni, bilişsel bozulma) arasında anlamlı bağlar göstermektedir (Molina, 2022). Bu veriler, stresle ilişkili hastalıkların ortak bir paydasının kronik düşük dereceli inflamasyon olabileceğini düşündürmektedir. Psikososyal ya da çevresel stresörler sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-hipofiz-adrenal eksenini aktive eder; ortaya çıkan katekolaminler ve glukokortikoidler, periferik ve santral immün yanıtı yeniden ayarlamaktadır. Glukokortikoidler bağlama bağlı olarak anti-inflamatuar etkiler yanında inflammazom (NLRP3) aktivasyonu ve IL-1β salınımını

artıran pro-inflamatuar sonuçlar da doğurabilmektedir. Bu çift yönlü etkileşim; sitokinler, akut faz proteinleri ve NF-κB aktivitesindeki yükselmelerle birlikte, stres–inflamasyon köprüsünü kurmaktadır (Rhie ve ark., 2020). Stres altında mikroglia aktivasyonu, periferden monosit/makrofaj göçü ve santral sitokin üretimi artar. Kan-beyin bariyerindeki geçirgenliğin bozulması ve HMGB1 gibi "tehlike sinyallerinin" salınması, nöroinflamasyonu şiddetlendirmektedir. Bu süreçler; prefrontal korteks ve hipokampus gibi duygu durumla ilişkili devrelerde sinaptik/plastik yanıtların zayıflaması ve BDNF düzeylerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Pro-inflamatuvar sitokinler, NF-κB, MAPK, JAK/STAT gibi yolakları tetikleyerek nörokimyasal dengeyi bozar; ayrıca triptan-kinürenin yolunun devreye girmesi, triptofanın nörotoksik metabolitlere yönelmesine ve serotonerjik transmisyonun kısıtlanmasına neden olmaktadır. Sonuçta depresyona özgü davranışsal fenotipler güçlenmektedir (Kim ve ark., 2022).



Şekil 8. İnflamasyon ve depresyon ilişkisini anlatan ve ISI Web of Science veri tabanında 500'den fazla atıf almış olan önemli çalışmaların yer aldığı zaman çizelgesi (Yirmiya, 2024'den yararlanılarak hazırlanmıştır.)

4.3.4. Antidepresan ilaçlar

Antidepresanlar farklı biçimlerde sınıflandırılabilmektedir. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma, farmakolojik etki mekanizmalarına göre sınıflandırma ve diğerleri gibi farklı kriterlere göre sınıflandırmalar yapılmıştır. Farmakolojik etkilerine göre yapılan bir sıralama aşağıdaki gibidir (Kovich ve ark., 2023):

-Trisiklik antidepresanlar (TCA): Amitriptilin, imipramin, desipramin, nortriptilin, klomipramin, trimipramin, protriptilin ve doksepin

-Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI): Fenelzin, nialamid, izokarboksazid, hidrakarbazin, tranilsipromin, moklobemid, bifemelan, pirlindol, toloksaton, selegilin, rasagilin ve safinamid

-Seçici seratonin geri alım inhibitörler (SSRI): Fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram, essitalopram ve fluvoksamin

-Seratonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI): Venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnasipran, levomilnasipran

-Norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörü (NDRI): Bupropion

-Seratonin modülatörleri: Reboksetin ve atomoksetin

-NMDA reseptör antagonistleri: Esketamin: İntranazal esketamin, yetişkinlerde tedaviye dirençli depresyon için oral bir antidepresanla birlikte FDA tarafından onaylanmıştır.

Akut fazdaki MDB'li bireyler farmakoterapi (antidepresan tedavisi) veya farmakoterapi dışı tedavi (psikoterapi ve elektrokonvülsif tedavi) görmektedirler. MDB'nin nüksetme/tekrarlama oranı, indeks depresif epizodun ardından on yıl içinde %85'in üzerinde ve başlangıçta etkili olan tedaviye devam edilmezse belirgin klinik remisyondan sonraki 6 ay içinde ortalama %50'nin üzerindedir. Bu nedenle, nüksetmeyi/tekrarlamayı önlemek için idame tedavisi gereklidir (Kishi ve ark., 2023). Klinik seçim, biyopsikososyal özellikler, eşlik eden hastalıklar ve yan etki profilleri temelinde kişiselleştirildiğinde daha öngörülebilir sonuçlar vermektedir. SSRI (örneğin sertralin, essitalopram) ve SNRI'lar (venlafaksin/desvenlafaksin, duloksetin) birinci basamakta yerini korurken; multimodal etki profiline sahip vortoksetin, özellikle bilişsel yakınmaların eşlik ettiği olgularda dikkat çekmektedir. NDRI (bupropion), NaSSA (mirtazapin), TCA ve MAOI'ler seçilmiş hasta gruplarında hâlâ klinik değere sahiptir. Son yıllarda farklı hedefleri olan ajanların (esketamin ve nörosteroid yapılı zuranolon gibi) klinik pratikteki rolleri daha netleşmeye başlamış, tedaviye dirençli depresyon (TRD) ve doğum sonrası depresyon (PPD) gibi özel durumlarda yeni seçenekler ortaya çıkmıştır (Voderholzer ve ark., 2024).

4.3.5. Agomelatin ve aripiprazol

AGO, 1992 yılında Avrupa ilaç firması Servier Laboratories Limited tarafından keşfedilmiş ve geliştirilmiştir. Melatonin benzeri etkiler gösteren ilk antidepresan olarak AGO, majör depresyon tedavisi amacıyla Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 2009'da Avrupa Birliği'nde, Therapeutic Goods Administration (TGA) tarafından ise 2010'da Avustralya'da onaylanmıştır. AGO, depresyon hastalarında görülen sirkadiyen ritim–uyku bozukluklarını, MT reseptörleri MT1/MT2'ye agonist ve 5-HT2C reseptörlerine antagonistik etkisinin sinerjisi yoluyla hafifletmektedir. Bu özellikleriyle AGO, mevcut antidepresanlara karşı yararlı bir farmakolojik alternatif sunmaktadır. Depresyon tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar, sinaptik 5-HT düzeyini artırarak etki gösteren SSRI'lar ve SNRI'lardır. Bununla birlikte SSRI ve SNRI'lar; kesilme sendromu, cinsel işlev bozukluğu, uykuya dalma/sürdürme güçlüğü ve ajitasyon gibi istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. SSRI/SNRI'lardan farklı olarak AGO, sinaptik aralıkta 5-HT konsantrasyonunu değiştirmeksizin postsinaptik membranda 5-HT2C reseptörlerine doğrudan bağlanarak antidepresan etki göstermektedir. Ayrıca, endojen melatonine kıyasla AGO molekülünde indol halkasının naftalen halkasıyla değiştirilmesi, bileşiğin metabolik stabilitesini artırır ve biyolojik yarı ömrünü uzatır; böylece MT1 ve MT2 aktivasyonu üzerinden sirkadiyen ritim bozukluklarının daha etkin düzeltilmesine ve uyku bozukluklarının hafifletilmesine katkı sağlar. MT1/MT2'de sinerjik agonizm ve 5-HT2C'de antagonizm kombinasyonu ile AGO, uyku-uyanıklık döngüsü ve depresyon belirtileri üzerinde belirgin olumlu etkiler gösterirken, cinsel yan etkiler dâhil ciddi advers etkiler daha azdır (Su ve ark., 2023). AGO'nun streptozotosin ile indüklenen AH modeline sahip erkek sıçanların frontal korteks ve hipokampus bölgelerinde amiloid β-42 (Aβ42) birikimini azalttığını, melatonin reseptörlerini aktive ettiğini ve PC12 hücrelerinde Aβ'ye bağlı Tau fosforilasyonunu, GSK3β aktivasyonu ve oksidatif hasar üzerinden engellediğini göstermiştir (Yao ve ark., 2019).

ARP ortaya çıkana kadar, mevcut antipsikotikler, reseptörü bloke etme seviyelerine bağlı olarak şiddeti değişen ekstrapiramidal semptomlara neden olan dopamin D2 antagonisti etkilere neden olmaktaydı (Yao ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada 5xFAD AH modeli olan farelere ARP uygulanmış ve elde edilen sonuçlara göre hayvanların beyinlerinde Aβ miktarı önemli derecede azalmıştır. Ayrıca nöroinflamasyonun önemli ölçüde inhibe edildiği ve serebral glukoz metabolizmasının da düzenlendiği bu çalışma ile bulunmuştur (Jeong ve ark., 2021).

4.4. Lipopolisakkarit ile Oluşturulan İnflamasyon Modelleri

Yaygın olarak endotoksin olarak bilinen LPS, Gram-negatif bakterilerin dış zarının önemli bir bileşeni olup belirgin bir inflamatuar yanıta neden olmaktadır. LPS, dış zarın asimetrik fosfolipid çift tabakasının hayati bir takviyesi olarak görev yapan, bakteri hücresine yapısal bütünlük ve geçirgenlik bariyeri sağlayan ısıya dayanıklı bir glikolipittir (Bertani ve Ruiz, 2018). Güçlü pro-inflamatuar özellikleri ve iyi çalışılmış TLR4'e bağlı bağışıklık sistemi aktivasyon mekanizmaları, LPS'nin memelilerde sepsis ve inflamasyon modeli olarak yaygın şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Günümüzde, ileri tıbbi ve veterinerlik çalışmaları, LPS kaynaklı oksidatif stres ve inflamasyonun daha spesifik *in vitro* ve *in vivo* modellerini kullanmaktadır; örneğin LPS kaynaklı akut akciğer hasarı, kalp fonksiyon bozukluğu, periodontit , akut septik böbrek hasarı, preeklampsi ve diğerleri. Bununla birlikte, LPS modelinin özellikle nörolojik hastalıklar alanındaki araştırmalarda yaygın bir kullanımı bulunmaktadır. Nöroinflamasyon, AH ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili önemli bir patomekanizmadır (Skrzypczak-Wiercioch ve Sałat, 2022). LPS, nöroinflamasyon ve bilişsel bozukluğu tetiklemek için deney hayvanlarına intraperitoneal veya intraserebrovebtriküler olarak uygulanabilmektedir. LPS veya Aβ; IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, dönüştürücü beta büyüme faktörü (TGF-β) ve kemokinler, proinflamatuar sitokinlerin sentezini ve salgılanmasını indüklemek için mikrogliayı aktive edebilmektedir (Wang ve ark., 2016). . LPS'nin sıçanlara uygulanması, bilişsel bozukluğa ve azalmış hareket kabiliyeti, kilo kaybı, anksiyete ve uyuşukluğun yer aldığı bir dizi kompleks davranışsal bozukluğa neden olmaktadır. Bu semptomların birçoğunun insanlarda görülen nörodejeneratif hastalıkların klinik semptomlarına benzediği düşünülmektedir. Bu nedenle, LPS uygulamasının fareler ve sıçanlarda nöroinflamasyonla ilişkili hastalıkları incelemek için sıklıkla kullanıldığı bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2019).

Tablo 3. LPS kaynaklı nöroinflamasyon modelini kullanan çalışmalarda farklı LPS uygulama rejimlerinin özeti.

LPS uygulamasının düzeni ve sıklığı	**Doz**	**Tür**	**LPS'nin tipi**	**Gerçekleştirilmiş davranış testleri**	**Referans**
İntraperitoneal, 7 gün	500 ve 750 µg/kg	Fare	-	MWM, PAT, PT	(Zhao ve ark., 2019)
İntraperitoneal, 7 gün	250, 500, 750 µg/kg	Fare	*E.coli* O111:B4	NORT, OFT	(Alzahrani ve ark., 2022)
İntraperitoneal, 5 gün	1 mg/kg	Fare	*E. coli* O26:B6	MWM	(Yang ve ark., 2020)
İntraperitoneal, 7 gün	250 µg/kg	Fare	*E. coli* O55:B5	MWM, Y-labirenti testi	(Kshirsagar ve ark., 2021)
İntraperitoneal, 7 gün	250 µg/kg	Fare	*E.coli* O111:B4	MWM	(Borikar ve ark., 2022)
İntraperitoneal, 7 gün	250 µg/kg	Fare	*E.coli* O127:B8	Y-labirenti testi, MWM	(Fronza ve ark., 2022)
İntraperitoneal, 10 gün	500 µg/kg	Fare	*E.coli* O55:B5	STT, FST, EPM	(Lan ve ark., 2022)

Kısaltmalar: MWM: Morris'in su labirenti, PAT: Pasif sakınma testi, NORT: Yeni obje tanıma testi, OFT: Açık alan testi, STT: Sükroz tercih testi, FST: Zorunlu yüzme testi, EPM: Yükseltilmiş artı labirenti.

4.5. Depresyon ve Alzheimer İlişkisi

Depresyon ve AH'de ortak olan etiyolojilerden biri inflamasyondur. Depresyon hastalarının önemli bir kısmında kronik, düşük dereceli inflamasyon bulunmaktadır ve çok sayıda çalışma dolaşımdaki periferik ve merkezi pro-inflamatuar sitokinlerde (IL-1β, IL-6, TNF-α), inflamatuar mediatörlerde, akut faz reaktanlarında (CRP) artışlar ve depresif hastalarda anti-inflamatuar regülasyonda bir azalma bildirilmiştir (Dowlati ve ark., 2010). Düşük dereceli kronik inflamasyonun, beyin sapı çekirdeklerinde serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) sentezini azalttığı ve buna bağlı olarak beyinde sinaptik kullanılabilirliği ve monoamin salınımında da düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Felger ve Treadway, 2017). Kronik stresin pro-inflamatuar sitokinlerde artışa yol açmasına neden olan önemli moleküler değişikliklerin indüklenmesi

genellikle fluoksetin, imipramin ve tianeptin gibi antidepresanlar tarafından tersine çevrilmektedir. Bu bulgular antidepresanların önemli anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Jeon ve Kim, 2017; Tynan ve ark., 2012). AH'li beyinlerde ise çeşitli taupatilerin inflamatuar yanıtları tetiklediği ve interlökin-1 beta (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve reaktif oksijen türleri gibi inflamatuar sitokinlerin seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir (Zabot ve ark., 2024). Hastalık ilerledikçe, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit (NO)'in aşırı salınımı ile IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin daha sonraki salınımı ile tau patogenezinin şiddetlendiği bildirilmiştir (Zaki ve ark., 2022). TNF-α, IL-1β ve IL-6 en çok çalışılan inflamatuar sitokinlerdir ve beyinde, esas olarak makrofajlar ve astrositler tarafından üretilmektedirler. IL-1β reseptör blokerleri ile yapılan bir çalışma, IL-1β'nın aşırı ekspresyonunun, tau fosforilasyonunu ve yumak oluşumunu artırdığını bildirmiştir; bu çalışmada IL-1 sinyal yolağının inhibe edilmesinin cdk5/p25, GSK-3β ve p38-MAPK aktivasyonunu baskılayarak tau fosforilasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Zabot ve ark., 2024). TNF-α ise hem AH hem de depresyonu etkileyen önemli bir sitokindir. Her iki patolojide de TNF-α seviyelerinin arttığı bilinmektedir (Hampel ve ark., 2020). TNF-α ve IL-6 üretimi, amiloid beta (Aβ) oligomerleri ve nörofibriler yumakların neden olduğu mikroglia aktivasyonu tarafından indüklenir. Kronik glial aktivasyon; apoptozis, glutamaterjik toksisite, bilişsel işlev bozukluğu, artmış Aβ oligomeri ve nörofibriler yumak üretimi gibi nörodejeneratif süreçlerin oluşumuna neden olan proinflamatuar sitokinlerin üretiminde artışı tetiklemektedir. Bu durum nöroinflamasyon ve nörotoksisitenin kısır döngüsü ile sonuçlanmaktadır (Kaur ve ark., 2019).

Depresyonun, adrenal glukokortikoidlerin kronik yükselmesi, hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin düzensizliği, hipofiz bezi ve hipotalamusta glukokortikoid reseptörlerinde azalma ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (Dafsari ve Jessen, 2020). Depresyonda glukokortikoid yanıtı azalır ve negatif geri besleme regülasyonu bozulur. Yapılan hayvan çalışmalarında kronik ön görülemeyen strese maruz kalan sıçanların hipokampus ve prefrontal kortekslerindeki tau birikiminin arttırdığı ve tau fosforilasyon durumunun değiştiği gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) kortizol seviyelerinin normal yaşlanma, hafif bilişsel bozukluk ve hafif AH'li olan 310 denekte karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre BOS'taki kortizol düzeylerinin tau patolojileriyle bağlantılı olduğu keşfedilmiştir. Tüm bunlara ek olarak önemli ölçüde daha yüksek fosforile tau' ya sahip AH'li bireylerden alınan biyosıvı numunelerinde, AH olmayan hastalara kıyasla daha yüksek plazma kortizol seviyeleri bulunmuştur (Dafsari ve Jessen, 2020).

Yapılan çalışmalar kronik stresin tau hiper-fosforilasyonuna neden olduğunu keşfetmiştir. Bir N-metil-d-aspartat reseptörü antagonisti olan ketaminin, depresyonu olan hastalarda hızlı, uzun süreli ve güçlü bir antidepresan etki ürettiği çok sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir. Ketamin'in antidepresan etkisi, sinapsta hiperfosforile tau proteini seviyelerini azaltabilir. Bir in vitro çalışmada, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olan trazodon, tau oligomerizasyonunu azaltmıştır (Zaki ve ark., 2022).

4.5.1. Depresyon ve alzheimer da ortak yolaklar

Tau hiperfosforilasyonu AH'nin başlıca patolojik özelliklerinden biridir. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, bir SSRI olan essitalopramın sıçanlarda forskolin kaynaklı tau hiperfosforilasyonunu ve mekansal hafıza bozukluğunu iyileştirdiğini göstermiştir (Ren vd. 2015). Essitalopramın tau'yu protein kinaz A'nın (PKA) farmakolojik aktivasyonuyla oluşan hiperfosforilasyondan koruyabileceği bildirilmiştir. Essitalopramın bu etkileri bir anti-anksiyete aktivitesi yoluyla gerçekleşmez, ancak Akt/GSK-3β sinyal yolu aracılığı ile gerçekleşebilir (Ren vd. 2015). Essitalopramın Aβ kaynaklı tau hiperfosforilasyonunu ve altta yatan mekanizmaları inhibe edip edemeyeceğini araştırmak için sıçan primer hipokampal nöronları Aβ1-42 ile muamele edilmiştir ve essitalopramın tau hiperfosforilasyonu üzerindeki etkisi bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre essitalopram, Aβ1-42 kaynaklı tau hiperfosforilasyonunu azaltmış ve Akt/GSK-3β yolunu aktive etmiştir. Bu sonuçlar, essitalopramın 5-HT1A reseptör aracılı Akt/GSK-3β yoluyla birincil hipokampal nöronlarda Aβ1-42'nin neden olduğu tau hiperfosforilasyonunu azaltma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir (Wang vd. 2016). Ancak, hayvan çalışmalarından elde edilen az sayıdaki veri ve insan çalışmalarının eksikliği, antidepresanların tau patolojisi üzerindeki altta yatan mekanizmaları ve etkilerini belirlemek için yetersizdir. Antidepresan tedavisi, tau patolojisinin hafifletilmesinde umut verici bir strateji olabilir.

4.5.2. BDNF ile ilişkili yolaklar

BDNF; öğrenme, hafıza ve davranışın altında yatan sinaptik plastisite süreçlerinin modülasyonunda önemli bir rol oynayan BDNF geni tarafından kodlanan nörotrofin ailesinin bir proteinidir. Bu protein, nörogenez, beyin stres ve ödül sistemi gibi nörotransmitter'lere bağlı gelişen süreçlerin farklılaşması ve olgunlaşması üzerine etki ederek nöro-gelişim için temel bir rol oynamaktadır (Carniel ve da Rocha, 2021). BDNF, serebral korteks ve hipokampüsün gelişimi sırasında, nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını indükleyerek yeni üretilen nöronların sağ kalımını teşvik etmektedir (Carniel ve da Rocha, 2021). Sıçanların

hipokampüsünde BDNF düzeyleri, mekansal öğrenme testi (radyal kollu labirent) sırasında ve sonrasında artar. BDNF düzeyleri antisens yöntemleri kullanılarak azaltıldığında hem mekânsal belleğin edinimi hem de sürdürülmesi bozulur. Sitokinler beyindeki inflamatuar sinyal yolaklarını aktive ederek BDNF gibi büyüme faktörlerinde azalmaya neden olmaktadır. Hem depresyon hem de AH hastalarında bozulmuş BDNF sinyal yolakları vardır. Bununla birlikte, BDNF ve serotonerjik sistem arasında da önemli bir etkileşim bulunmaktadır. BDNF üretimi, cAMP-yanıt-elementi-bağlayıcı protein (CREB) aracılığıyla 5-HT tarafından uyarılır ve BDNF, 5-HT nöronlarının büyümesini ve hayatta kalmasını artırır (Carniel ve da Rocha, 2021). Son araştırmalar BDNF ve 5-HT'yi birden fazla beyin bölgesinde, nöral plastisiteyi düzenlemek için birlikte hareket eden iki önemli sinyal olarak tanımlamıştır. 5-HT, beyin sapı raphe çekirdeğinde bulunan nöronlar tarafından üretilir; bu 5-HT nöronlarının aksonları, sensörimotor kontrol, biliş ve ruh hali dahil olmak üzere bir dizi davranışı düzenlemek için birden fazla kortikal ve subkortikal beyin bölgesini innerve etmektedir. 5-HT reseptörünün yedi farklı alt tipi vardır, bunlardan bazıları fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol (1,4,5)-trisfosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG) üretimini sağlar (Carniel ve da Rocha, 2021). 5-HT sinyallemesinin farmakolojik veya genetik yöntemler kullanılarak değiştirildiği çalışmalarda, 5-HT'nin öğrenme ve hafızada yer aldığına dair ikna edici kanıtlar sağlanmıştır, ancak bilişsel işlev üzerindeki etkileri hangi 5-HT reseptör alt tipinin aktive edildiğine bağlıdır (Buhot vd. 2000). SSRI antidepresanların yetişkin hipokampal nörogenezi uyarabileceğini gösteren çalışmalar, 5-HT'nin nörogenezde bir rol oynadığını öne sürmüştür (Gao ve ark., 2022). BDNF ve 5-HT'nin sinaptik plastisite, nörogenez ve hücre sağkalımı üzerindeki etkileri açısından SSS'de birçok ortak işlevi bulunmaktadır. BDNF, AH için hem tanı hem de tedavi hedefi olabilecek bir moleküldür. Beyinde, BDNF esas olarak nöronların ve glial hücrelerin gövdelerinde sentezlenir ve daha sonra presinaptik terminallere ve postsinaptik dendritlere taşınır. AH bağlamında, BDNF tükenmesi tau hiperfosforilasyonu, Aβ birikimi, nöroinflamasyon ve nöronal apoptoz ile ilişkilidir. BDNF' nin uyarılması, TrkB ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyalinin aktivasyonu yoluyla tau defosforilasyonunu sağlamaktadır (Gao vd. 2022). BDNF'nin işlevsel olanı mature(m)BDNF'dir, bu nedenle sağlıklı bir nöronda proBDNF'den mBDNF'e dönüşüm oldukça önemlidir. mBDNF ve reseptörü TrkB, gelişmekte olan ve yetişkin memeli beyinlerinde yaygın olarak bulunmaktadır (Kasemeier-Kulesa vd. 2015). Dahası mBDNF/TrkB mitojenle aktive olan protein kinaz/hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinaz (MAPK/ERK), PI3K ve fosfolipaz Cγ/protein kinaz C (PLCγ/PKC) gibi birçok diğer hücre içi aşağı akış sinyal yolağının düzenlenmesini sağlamaktadır (Harward vd, 2016). Nöronal uyarılabilirlikle ilişkili yolaklar, BDNF ve TrkB

arasındaki etkileşimle tetiklenir ve sitoplazmik kinaz alanındaki tirozin kalıntılarının dimerizasyonunu ve otofosforilasyonunu indükler. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MEK), PI3K ve PLCγ sinyal yolları, sinaptik plastisite için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlayan transkripsiyon faktörü CREB'i fosforile etmek için aktive edilmektedir. GSK3 ise fosforilasyondan sonra inaktif hale gelir. GSK3 aktif formunda kaldığında, sinir hücrelerinde tau proteinini hiperfosforile eder, mikrotübül destabilizasyonuna, nörofibriler yumak oluşumuna neden olur ve sonunda AH'ye yol açar. Aktif p-CREB, nörogenezi, sinaptik plastisiteyi ve nöronal sağkalımı düzenleyen BDNF'nin transkripsiyonunu indüklemektedir (Abuelezz ve Hendawy 2023). 5-HT ve BDNF genellikle nöronal plastisiteyi ve hayatta kalmayı düzenlemek için işbirlikçi bir şekilde işlev görmektedir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Kimyasal malzeme listesi

Agomelatin	Sigma Aldrich, A1362
Akrilamid	Sigma Aldrich,79-06-1
Amonyum persülfat (APS)	Sigma Aldrich, A3678
Aripiprazol	Sigma Aldrich, SML0935
Bis-akrilamid	Biomatik, 110-26-9
Beta-merkaptoetanol	Sigma Aldrich, 95H0923
DMSO	Sigma-Aldrich, D8418
Etanol	Merck, 100983
Filtre kağıdı	-
Glisin	Millipore, 357002
Lipopolisakkarit *Escherichia coli*, serotype 0127: B8	Sigma Aldrich, F8666
Önceden boyanmış protein moleküler ağırlık belirteci	BioLegend, B363447
PVDF membran	Nepenthe, 230802-31
Sodyum dodesil sülfat	AFG Bioscience, 368131
TEMED	Merk, S4355942
Tris base	AFG Bioscience, 211297
Tween 80	Sigma Aldrich, 9005-65-6
Formaldehit %10	Tekkim, TK.030408.02501
Metanol	Sigma Aldrich, 1.06007.2500
Yağsız süt tozu	Condalab, 0230.00
Fosfat tamponu	Amresco, 1034C411
Ponceu S boyası	Sigma Aldrich, P7170
Tween 20	Sigma Aldrich, CAS 9005-64-5
RIPA lizis tamponu	Sigma Aldrich, R0278

5.1.2. Antikorlar

GSK-3beta anti-rabbit monoklonal antikor	Cell Signaling Technology, 9315S
P-Tau (S416) anti-rabbit monoklonal antikor	Cell Signaling Technology, 15013S
Tau anti-rabbit monoklonal antikor	Cell Signaling Technology, 46687S
Beta-aktin anti-rabbit monoklonal antikor	Cell Signaling Technology, 4970S
Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Secondary Antibody	Thermo Scientific, 31460

5.1.3. Kullanılan cihazlar

Derin dondurucu (-20ºC)	-
Derin dondurucu (-80ºC)	-
Güç kaynağı	PowePac™ Bio-Rad
Masaüstü Mini Santrifüj	Beckman Coulter, Inc.Allegra 16
Mikropipet (0-10 µl, 20-100µl, 100-1000µl)	-
Mini Trans-Blot transfer tankı	Criterion™ Bio-Rad
Mini-Protean dörtlü dikey jel elektroforez tankı	Criterion™ Bio-Rad
pH metre	HANNA Instruments
Saf Su Cihazı (ELGA Millipore)	-
Soğutmalı Santrifüj	Beckman coulter Allegra X-30R
Spektrofotometre	Thermo Scientific NanoDrop 2000
Ultra saf su cihazı	-
Vortex	JANKE&KUNKEL

5.1.4. Kullanılan kitler

BCA protein tespit kiti	Elabscience, E-BC-K318-M
ECL görüntüleme kiti	Gelife Sciences, GERPN2235
Rat BDNF ELİSA Kit	BT-LAB, E0476Ra
Rat IL-10 ELİSA Kit	BT-LAB, E0108Ra
Rat IL-1β ELİSA Kit	BT-LAB, E0119Ra
Rat TNF-α ELİSA Kit	BT-LAB, E0764Ra

5.1.5. Kullanılan çözeltiler ve tamponlar

5.1.5.1. Amonyum persülfat çözeltisi (%10 APS)

1 gr APS tartılarak, 10 mL MQ (ultra saf su) da çözündürülmüştür. Daha sonra ependorflarda (500'er µL olacak şekilde) alikodlanmıştır.

5.1.5.2. SDS-PAGE yükleme tamponu

Protein yükleme çözeltisini hazırlamak için 5 mL 1 M Tris-HCl'ye (pH 6,8) 11,62 mL gliserol (%86), 2 mL MQ, 2 g SDS ve 0,002 g bromofenol mavisi eklenmiştir. Çözelti, SDS'yi tamamen çözmek için manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında 24 saat boyunca yavaşça karıştırılmıştır. Son hacim, MQ ile 20 mL'ye ayarlanmıştır. Çözelti, her biri 1 mL'lik alikotlara bölünmüş ve -20℃'de saklanmıştır.

5.1.5.3. SDS-PAGE running tamponu (1X, 1L)

Proteinleri yürütmek için kullanılan tamponu hazırlamak için 200 ml 5X Tris-Glisin tamponu, 10 ml %10'luk SDS çözeltisi kullanılmış ve bu çözeltiler 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Tampon çalışmadan önce taze olarak hazırlanmıştır.

5.1.5.4. SDS-PAGE transfer tamponu (1X, 1L)

Proteinleri jel'den PVDF membranlara aktarmak için kullanılacak transfer tamponunu hazırlamak için 200 ml Tris-Glisin tamponu, 100 ml metanol kullanılmış ve bu çözeltiler 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Tampon çalışmadan önce taze olarak hazırlanmıştır.

5.1.5.5. Süt tozu çözeltisi (%5, TBST içinde)

5 g yağsız süt tozu 100 ml Tween 20'li tris tamponu içinde çözündürülmüştür. Hazırlanan çözelti +4 °C'de en fazla iki gün saklanmıştır.

5.1.5.6. TBS (1X)

Çözeltiyi hazırlamak için 1,21 g Tris-base (MW: 121,14 g/mol) ve 4,38 g NaCl (MW: 58,44 g/mol) birleştirildi ve son hacim MQ ile 450 mL'ye tamamlanmıştır. Kimyasallar manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözülmüştür. pH 12 N HCl ile 7,6'ya ayarlanmıştır, son hacim MQ ile 500 ml' ye tamamlanmıştır ve çalışma süresince oda sıcaklığında saklanmıştır.

5.1.5.7. TBS-Tween 20 (TBST)

TBS-T hazırlamak için 1X TBS çözetlisine %0,05 oranında tween 20 eklenmiştir.

5.2. Yöntem

5.2.1. Hayvanların temini

İn vivo çalışmalar için yaklaşık 6-8 haftalık 200-250 gram ağırlığında 48 Sprague-Dawley erkek sıçanlar Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DEHAMER) temin edilmiştir. Tüm deney süreci için Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan 65.2023mar no'lu protokol kodu ile etik onayı alınmıştır. Laboratuvar ortamının koşulları her gün araştırmacılar tarafından kontrol edilmiş, 12 saat ışık/12 saat karanlık döngüsü, ortam sıcaklığının 22± 2 °C koşuları sağlanmıştır. Hayvanların su ve yem alımları serbest olmuş ve her kafeste en fazla 4 sıçan olacak şekilde barınmaları sağlanmıştır.



Şekil 9. Deney hayvanlarının teslim alınması

5.2.2. Modelin indüksiyonu ve gruplandırma

Deney başlamadan önce tüm sıçanlar için 1 haftalık adaptasyon süreci sağlanmıştır. İndüksiyondan 3 gün önce sıçanlara enjeksiyon stresine karşı alıştırma için günlük intraperitoneal (i.p.) salin (1 ml/kg) verilmiştir (Zhang ve ark., 2018). Sıçanlarda nöronal inflamasyon ve hasarı oluşturmak için ard arda 10 gün boyunca salinde çözündürülmüş lipopolisakkarit (LPS; 0,5 mg/kg, *Escherichia coli*, serotype 0127: B8) i.p. olarak uygulanmıştır (Lan ve ark., 2022; Wu ve ark., 2024). Enjeksiyon hacmi tüm koşullarda 1ml/kg olmuştur. AGO ve ARP'nin çözündürülmesi için %0,5 DMSO ve %1 Tween 80'in salin'de seyreltilmesi (taşıyıcı) ile bir çözelti hazırlanmıştır. Bu çözelti taşıyıcı olarak kullanıldığı için kontrol ve LPS grubuna da uygulanmıştır. Tedaviler LPS uygulamasından 30 dakika önce yapılmıştır ve 10 günlük tedavi+LPS uygulamasının ardından inflamasyona bağlı hasarı değerlendirmek amacıyla davranış deneylerine başlanmıştır. Tedaviler davranış testleri boyunca da devam etmiştir. Deneyde kullanılacak hayvan sayısı GPower 3.1.9.7 ile α yanılma payı 0,05, güç(1-ß):0,90, grup sayısı:4, etki büyüklüğü 0,6 alınarak 44 olarak hesaplanmıştır. Olası kayıplar göz önüne alınarak sayı 48 olarak belirlenmiştir.

Sıçanlar 4 gruba (n=12) ayrılmıştır;

I-Kontrol +taşıyıcı grubu; bu grupta herhangi bir model oluşturulmamış ve deney süreci boyunca yalnızca i.p. olarak taşıyıcı uygulanmıştır.

II-LPS +taşıyıcı grubu; bu gruptaki hayvanlar 7 günlük alıştırma sürecine maruz bırakılmıştır. Deney başlamadan 3 gün önce alıştırma amacıyla salin (1 ml/kg; i.p.) uygulamaya başlanmıştır. 7 günün sonunda inflamasyon modelini oluşturmak amacıyla 10 gün boyunca LPS (0,5 mg/kg; i.p.) uygulanmıştır. Tedavi süresince de taşıyıcı uygulaması yapılmıştır.

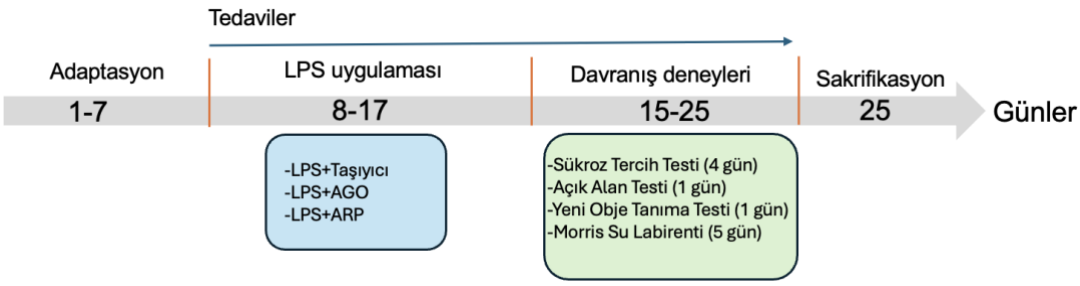
III-LPS+AGO grubu; bu gruptaki hayvanlar 7 günlük alıştırma sürecine maruz bırakılmıştır. Deney başlamadan 3 gün önce alıştırma amacıyla salin (1 ml/kg; i.p.) uygulamaya başlanmıştır. 7 günün ardından 10 gün boyunca AGO (40 mg/kg; i.p.) (Rossetti ve ark., 2018) uygulamasından 30 dakika sonra LPS (0,5 mg/kg; i.p.) uygulanması yapılmıştır. Tedavi uygulaması davranış testleri sonuna kadar devam etmiştir.

IV-LPS+ARP grubu: bu gruptaki hayvanlar 7 günlük alıştırma sürecine maruz bırakılmıştır. Deney başlamadan 3 gün önce alıştırma amacıyla salin (1 ml/kg; i.p.) uygulamaya başlanmıştır. 7 günün ardından 10 gün boyunca ARP (1 mg/kg) uygulamasından 30 dakika sonra LPS (0,5 mg/kg; i.p.) uygulanması yapılmıştır (Lee vd. 2024). Tedavi uygulaması davranış testleri sonuna kadar devam etmiştir.



Şekil 10. Deney hayvanlarının gruplandırılması ve numaralandırma

Uygulamalar her gün aynı saatte yapılmış ve davranış deneyleri son LPS uygulamasından tam 24 saat sonra başlatılmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. Çalışmaya ait deneysel planlama

5.2.3. Sükroz tercih testi (STT)

Bu test hayvanlardaki anhedoni tepkilerini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır. LPS uygulamaları ve tedavilerin 8. gününde STT yapılmaya başlanmıştır. STT'nin test aşaması LPS uygulamasından 24 saat sonra (11.gün) yapılmıştır. Bu testte sıçanlarda oluşan tat ve keyif alma duygusundaki eksiklikler ölçülmüştür ve davranışsal sonuçlar için bu test temel bir göstergedir. Önceki çalışmalarda olduğu gibi test toplamda 4 gün sürmüştür. Sıçanlara ilk gün iki şişe %1 şekerli su, ikinci gün bir şişe %1 şekerli su ve bir şişe içme suyu verilmiş, üçüncü gün ise yiyecek ve sudan mahrum bırakılmışlardır. Dördüncü günde bir şişe %1 şekerli su ve bir şişe içme suyu verilerek 24 saatlik sükrozlu su tüketimi kaydedilmiştir (Şekil 12.). Sükroz tercihi aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır (Zhang ve ark., 2023).

% Sükroz tercihi = Sükroz tüketimi / (Sükroz tüketimi + su tüketimi)



Şekil 12. Sükroz tercih testi uygulaması

5.2.4. Açık alan testi

STT'den 24 saat sonra davranış deneylerine açık alan testi ile devam edilmiştir. Sıçanlar testten önce sessiz ve rahatsız olmayacakları bir ortama yerleştirilmiştir. Açık alan testi için 100 cm x 100 cm x 40 cm^3 boyutlarında dikdörtgen bir platform kullanılmıştır. Sıçanlar bu kutulara yerleştirilerek 5 dakika boyunca video kamera ile kayıt altına alınmıştır. Her bir yeni sıçanı platforma yerleştirmeden önce platformun etanolle temizlenmesi ve etanol kokusunun uçması sağlanmıştır. Tüm hayvanların testi bittikten sonra kareleri geçme, süslenme, şahlanma sayıları videolar izlenerek analiz edilmiştir (Ertas vd. 2023).

5.2.5. Yeni obje tanıma testi

Yeni obje tanıma testi en yaygın davranış testlerinden biri olmakla birlikte sıçanlarda kısa süreli belleğin eksikliklerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni obje tanıma testi açık alan testinden 24 saat sonra aynı platformda yapılmış böylece ekstra bir alıştırmaya gerek olmamıştır. Yeni obje tanıma testinde iki özdeş nesne (örneğin iki kırmızı kutu) platforma yerleştirilmiş ve sıçanların iki nesneyi 3 dakika boyunca keşfetmesine izin verilen bir aşinalık denemesi yapılmıştır ve ertesi gün deneye başlanmıştır. Test gününde her bir hayvan 60 dakika arayla 3 dakika süresince düzeneğe konulmuştur. İlk yerleştirme tanıma evresi olarak adlandırılır. Bu süreçte aynı iki nesne test düzeneğine yerleştirilmiş ve 3 dakika boyunca hayvan düzenekte serbestçe gezinerek bu nesneleri tanıması sağlanmıştır. 3 dakika süre dolduğunda hayvan düzenekten alınarak kafesine konulmuştur (T1). 60 dakika sonra aynı hayvan tekrar düzeneğe alınmış ve T1'de görmüş olduğu objelerden bir tanesi değiştirilerek 3 dakika boyunca serbestçe gezinmesi sağlanmıştır (T2). Koku ipucunun önlenmesi için nesneler alana yerleştirilmeden önce her seferinde temizlenmiştir. Her iki periyod da bilgisayar destekli kamera sistemi yardımıyla kayıt altına alınmış ve hayvanların T2'de her iki objeye olan ilgileri skorlandırılmıştır. Hayvanın yeni objeye karşı olan ilgisinin eski objeye karşı olan ilgisine oranı bu hayvanın öğrenme ve bellek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kabul edilmiştir (Ertas vd. 2023). Daha sonra ayrım ve tercih indeksleri şu şekilde hesaplanmıştır:

Ayrım İndeksi = (tN1-tF1)/(tN1 + tF1)

Tercih İndeksi = tN1/(tN1 + tF1)

tF ve tN sırasıyla tanıdık ve yeni nesneler için keşif süreleridir (Ertas vd. 2023).

5.2.6. Morris'in su labirenti (MWM)

Bu test yeni obje tanıma testinden 24 saat sonra sıçanların uzamsal öğrenmesini ve hafızasını değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır. Tank 4 sabit noktadan 4 kadran oluşturacak şekilde bölünmüştür. Bu havuz, içerisinde havuzla aynı renkte (görüntüyle ilgili herhangi bir yanlış pozitif sonucu elimine etmek için) 10x10x10 cm^3 ölçülerinde bir kaçış platformu konulmuştur. Platform çalışma boyunca havuzun sabit bir kadranında ve su yüzeyinin 1,5 cm altında tutulmuştur. Sıçanlar yüzleri duvara bakar bir halde kaçış alanı bulunmayan bir kadranın kenarında bir başlangıç noktasına yavaşça bırakılmıştır. Eğer sıçan 75 saniye içerisinde kaçış platformunu bulmayı başaramazsa kibarca platforma yönlendirilecek ve 20 saniye boyunca platformun üzerinde kalmasına izin verilmiştir. Sıçanlar arka arkaya 4 gün boyunca su yüzeyinin 1,5 cm altına yerleştirilen gizli platformu bulması için eğitilmiştir. Her eğitim oturumu, dört denemeden oluşan bir blok içermiş ve her deneme, önceden belirlenmiş bir noktadan (kuzey, doğu, batı ve güney) rastgele başlatılmıştır. Denemeler esnasında platformu bulmak için harcanan süre değerlendirilmiştir. Platformun kaldırıldığı beşinci günde çalışmayı sonlandırmadan önce sıçanlar 60s boyunca serbest yüzdürülmüş ve prob çalışmaları başlatılmıştır. Bu prob çalışmasında hayvanın hedef kadrana ulaşma süresi ve hedef kadranda geçirdiği toplam süre hesaplanmıştır. Prob gününde su labirentinin üzerine yerleştirilmiş bir video kamera kullanılarak kayıt yapılmış ve belirtilen bu süreler daha sonra kayıtlar izlenerek hesaplanmıştır (Ertas vd. 2023).



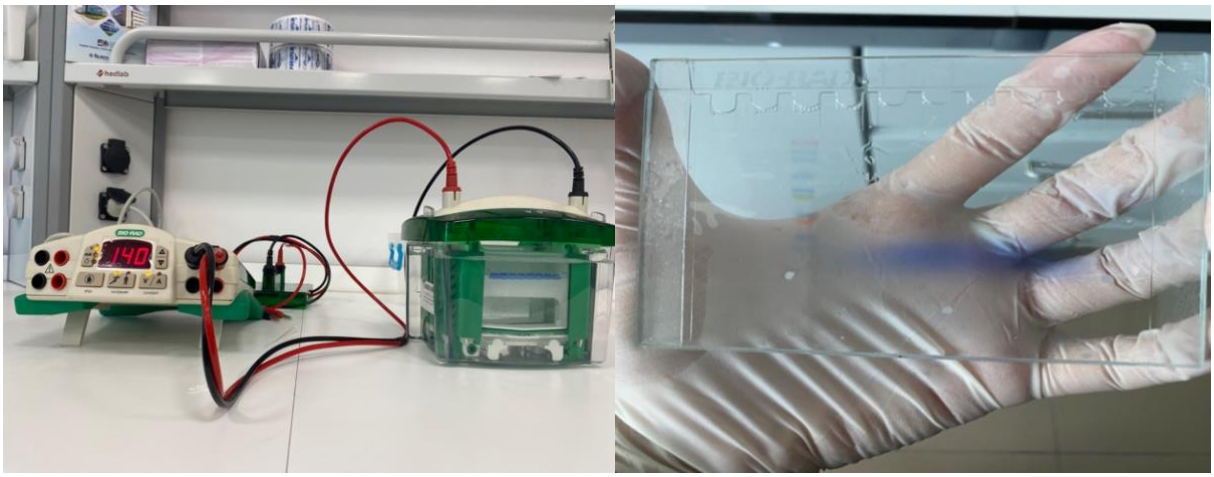
Şekil 13. MWM deneyine ait görseller

5.2.7. Hayvanların dekapitasyonu ve dokuların alınması

MWM'nin son günü hayvanlar giyotin ile sakrifiye edilerek biyokimyasal ve histolojik analizler için beyin dokuları ve serum örnekleri alınmıştır. Biyokimyasal analizler için beyin dokusundan hipokampüs ve prefrontal korteks hızlıca ayrılmıştır. Bu dokulara ek olarak dekapitasyon sırasında hayvanlardan kan örnekleri de toplanmıştır. Bu dokular sıvı azotta dondurulduktan sonra -80 ºC'de saklanarak biyokimyasal analizler için kullanılmıştır. Histolojik çalışmalar için alınan beyinler %10'luk formaldehite alınarak saklanmış ve histolojik takipleri yapılmıştır.

5.2.8. Western blot analizleri

Davranış testlerinin son günü dekapite edilmiştir. Bilateral hipokampüs ve prefrontal korteks hızlıca çıkarılmış ve serum örnekleri toplanarak western çalışmaları için -80 °C'de saklanmıştır. Dokuların homojenizasyonu için RIPA tamponu kullanılmıştır. Western çalışmasında, proteinler 4 °C'de 12.000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra toplanmıştır. Toplam protein konsantrasyonları BCA protein tahlil kiti kullanılarak hesaplanmıştır (BCA protein colorimetric assay kit, cat no: E-BC-K318-M). Her doku numunesinden eşit miktarda protein (25 µg) her şerite yüklenmiş, Sodyum Dodesil Sülfat-Poli Akrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ile ayrılmış ve PVDF membranlarına elektro-transfer edilmiştir. PVDF membranları %5 yağsız süt veya gerekirse %5 sığır serum albümini (BSA) içinde 45 dakika boyunca bloke edilmiş ve ardından uygun primer antikorlarla bir gece boyunca 4 °C'de inkübe edilmiştir. Membranlar poliklonal keçi anti-tavşan ikincil antikoru ile inkübe edilmiştir. Lekeleri tespit etmek için geliştirilmiş bir kemilüminesans tespit kiti (ECL) kullanılmıştır. Protein bant yoğunlukları ImageJ yazılımı (NIH, Scion Corporation, Frederick, MD) kullanılarak ölçülmüş ve β-aktin'e normalleştirilmiştir.



Şekil 14. Western blotting çalışması

5.2.9. ELİSA analizleri

Hipokampüs, prefrontal korteks ve serum örneklerinde BDNF, IL-1β, Il-6 ve TNF-α seviyelerine üreticinin talimatlarına göre uygulanan bir ELİSA kiti kullanılarak bakılmıştır. 96-kuyulu plakalara eşit miktarda seyreltilmiş numune eklenmiştir. Veriler, en az üç kez tekrarlanan gruplarda, doku ağırlığı (mg) başına protein miktarı (ortalama ± SEM) olarak ifade edilmiştir.

5.2.10. Histoloji

Deney gruplarından toplanan beyin dokuları %10 formaldehit solüsyonunda sabitlenecek, rutin histolojik değerlendirme için işlenecek ve Leica TP1020 ve EG1150H+C sistemleri kullanılarak parafine gömülecektir. 5 µm kalınlığındaki kesitler döner mikrotom (Leica RM2125RT) kullanılarak hazırlanacak ve ışık mikroskobu ile inceleme için hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanacaktır. Morfolojik analize ve kortikal bölgedeki koyu nöronların varlığına odaklanılacaktır. Koyu nöronlar genellikle potansiyel hücre ölümü riskinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

5.2.11. İstatistiksel analizler

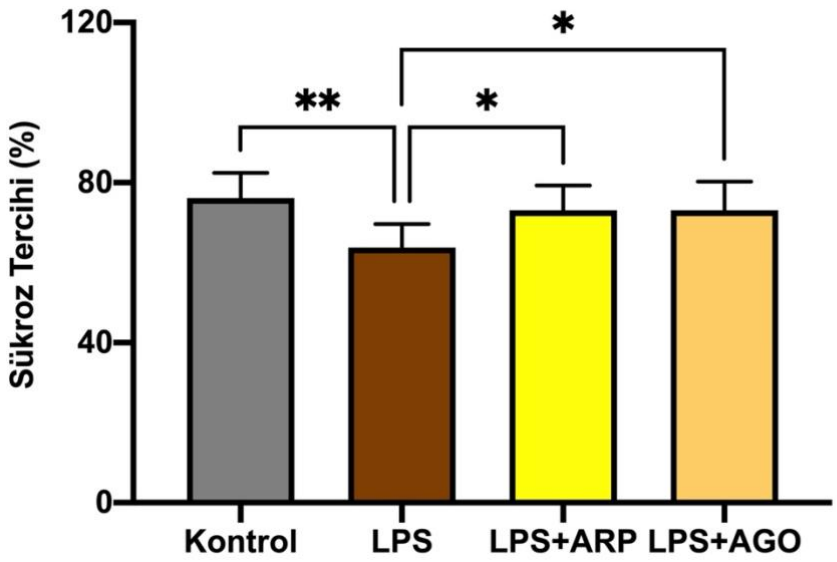
Ölçümler sonucu elde edilen verilerin istatistik analizleri Graphpad Prism 9 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Western blot da ise bantların analizi için ImageJ yazılım programı kullanılmıştır. Görüntülerde arka plan kirlilikleri ortadan kaldırılmıştır. MWM çalışmasında probe test dışında iki yönlü ANOVA yapılmıştır. Diğer çalışmalarda tek yönlü varyans

analizleri yapılacak ve analiz sonuçları ortalama ± SEM olarak verilmiştir. ANOVA $p < 0,05$ olduğunda gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Sükroz Tercih Testi Sonuçları

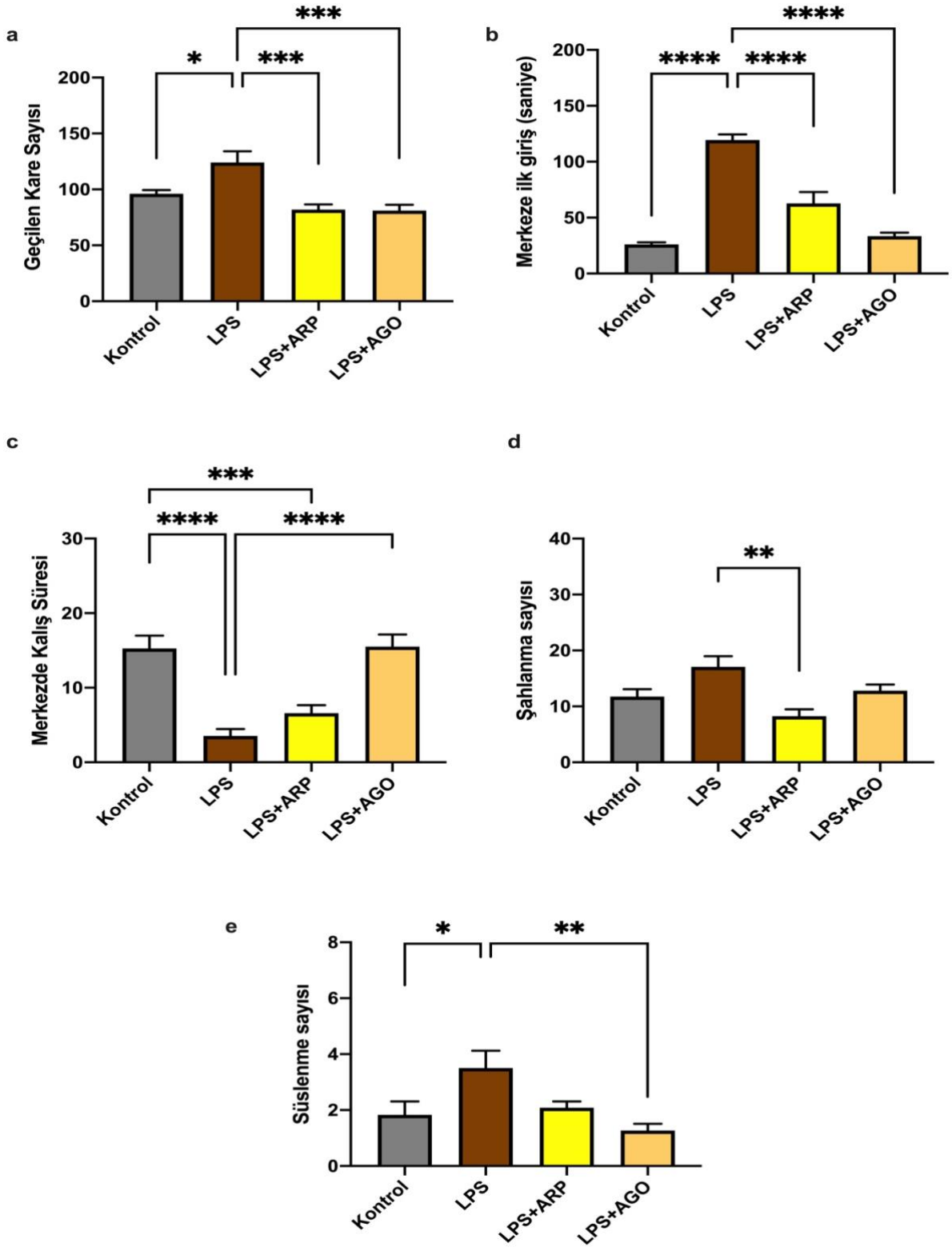
Sükroz tercih testi sonuçlarına göre LPS uygulaması, kontrol grubuna kıyasla sükroz tercih yüzdesini belirgin biçimde düşürmüştür (**p<0,01), bu da LPS'nin anhedoni-benzeri davranışı tetiklediğine işaret etmektedir. Tedavi uygulamaları sonrası, hem LPS+AGO hem de LPS+ARP gruplarında sükroz tercihi LPS grubuna göre anlamlı biçimde artmış ve kontrol düzeylerine yaklaşmıştır (*p<0,05). Bu bulgular, ARP ve AGO'nun LPS ile indüklenen anhedoni üzerinde davranışsal düzeyde koruyucu etkiler gösterebildiğini desteklemektedir.



Şekil 15. Sükroz tercih testi sonuçları, gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 olarak ifade edilmiştir. LPS: lipopolisakkarit, ARP: aripiprazol, AGO: agomelatin.

6.2. Açık Alan Testi Sonuçları

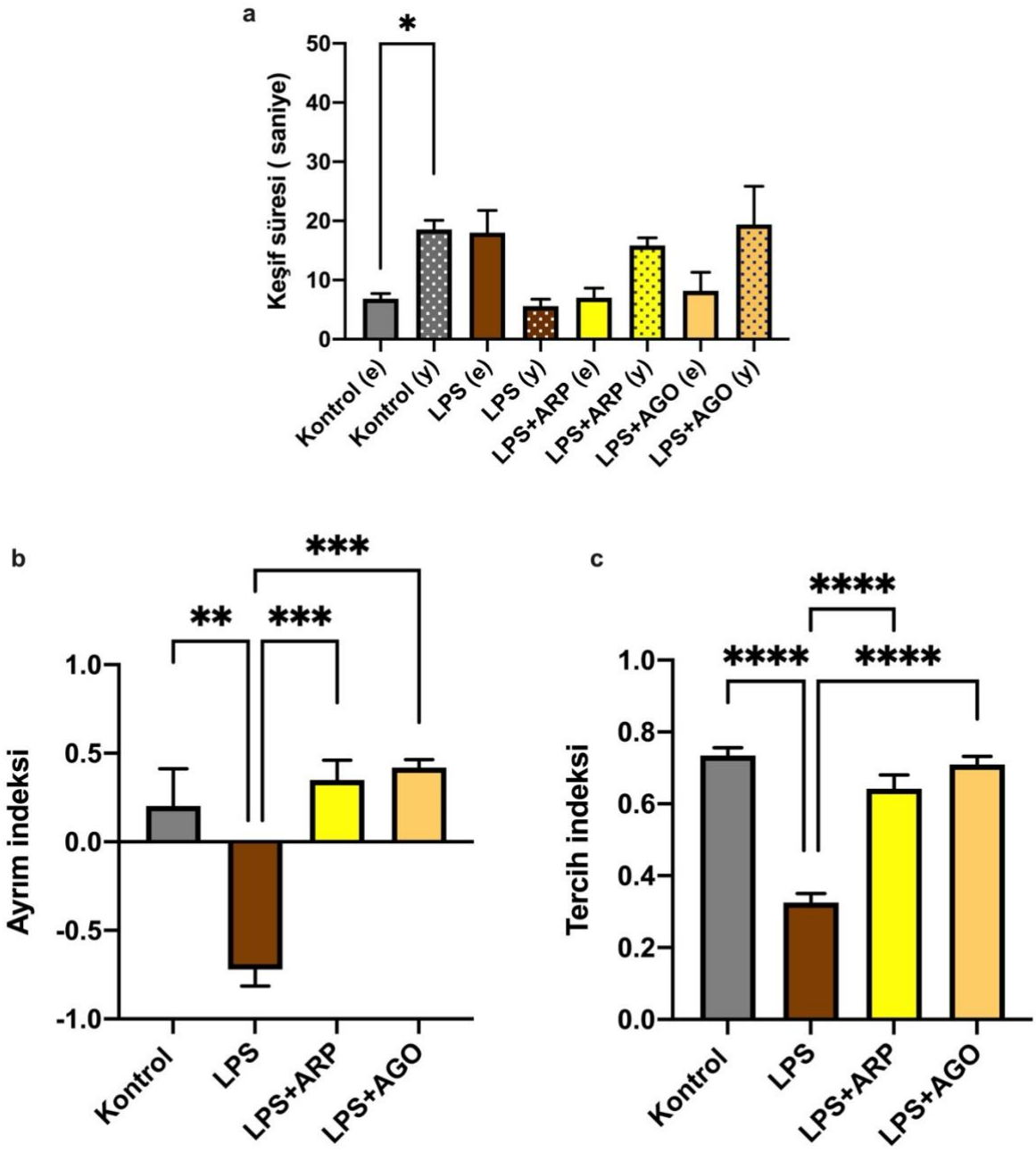
Açık alan testi sonuçları şekil 16'da gösterildiği gibidir. Bu sonuçlara göre LPS uygulaması, davranışsal fenotipi belirgin biçimde bozmuştur. LPS grubunda geçilen kare sayısı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır (*p<0,05). Merkeze ilk giriş süresi LPS uygulaması ile kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde uzamış (****p<0,0001) ve merkezde kalış süresi belirgin biçimde azalmıştır (****p<0,0001). Her iki tedavi de bu etkileri tersine çevirmiştir. Merkeze ilk giriş süreleri, ARP (****p<0,0001) ve AGO (****p<0,0001) tedavileri ile belirgin derecede kısalmıştır. LPS+ARP grubunda şahlanma sayısı (**p<0,001), LPS+AGO grubunda ise süslenme sayısı (**p<0,01) LPS grubuna kıyasla anlamlı biçimde azalmıştır. Birlikte değerlendirildiğinde, LPS'nin indüklediği anksiyete-benzeri ve hiperaktif davranışlar ARP ve AGO ile anlamlı ölçüde düzelmiş, AGO'nun merkez tercihine, ARP'nin ise aşırı aktivite/şahlanmaya yönelik normalleştirici etkisi daha belirgin görünmüştür. Bu sonuçlar, her iki ajanın da LPS kaynaklı nörodavranışsal bozulmaya karşı koruyucu/iyileştirici potansiyelini desteklemektedir.



Şekil 16. Açık alan testi sonuçları: (a) Geçilen kare sayısı, (b) merkeze ilk giriş süresi, (c) merkezde kalış süresi, (d) şahlanma sayısı, (e) süslenme sayısı. LPS, anksiyete-benzeri fenotipi artırmış ve lokomotor aktiviteyi arttırmıştır; ARP ve AGO bu etkileri farklı derecelerde düzeltmiştir. Gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 olarak ifade edilmiştir.

6.3. Yeni Obje Tanıma Testi Sonuçları

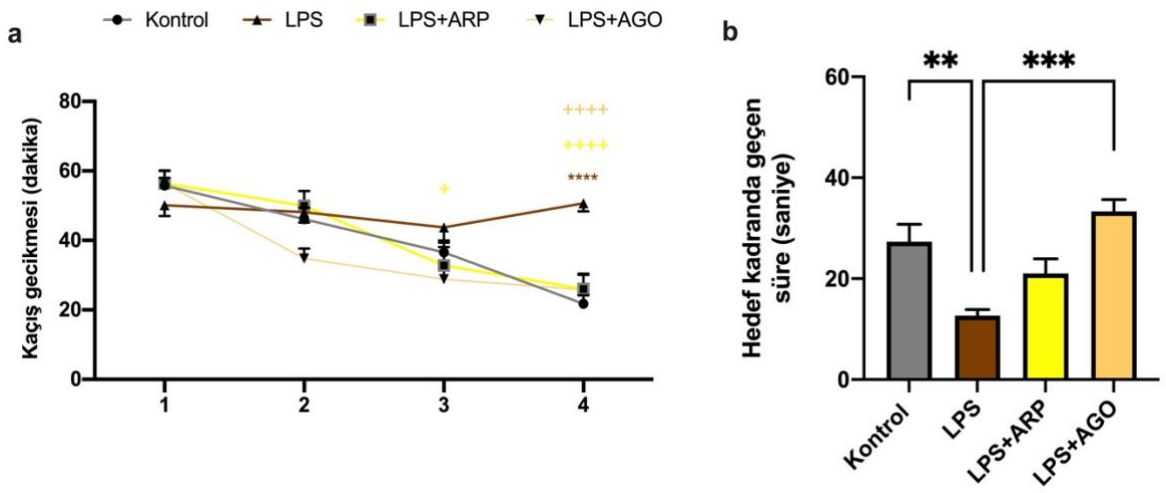
Yeni obje tanıma testi sonuçlarına göre LPS uygulaması tanıma belleğini belirgin biçimde bozmuştur (Şekil 17). Kontrol grubunda hayvanlar yeni objeye, tanıdık objeye kıyasla anlamlı derecede daha fazla zaman ayırmıştır (*p<0,05), bu da sağlıklı hayvanlarda yeniye olan ilginin daha yüksek olduğunu göstermektedir. LPS grubunda ise yeni nesneye olan tercih azalmış; yeni ve eski obje keşif süreleri yakın seyretmiş ve ayrım yeteneğinin zayıfladığı gösterilmiştir. Bu davranışsal bozulma nicel endekslerle de doğrulanmıştır: ayrım indeksi LPS'de kontrole göre anlamlı biçimde düşerek negatif değerlere inmiştir (**p<0,01), tercih indeksi de belirgin biçimde azalmıştır (**p<0,0001). Farmakolojik müdahaleler bu tabloyu kısmen tersine çevirmiştir. LPS+ARP ve LPS+AGO gruplarında hem ayrım indeksi hem de tercih indeksi, LPS'ye kıyasla anlamlı artış göstermiş ve kontrole doğru yaklaşmıştır (Şekil 17b, ***p<0,001; Şekil 17c, **p<0,0001). Keşif sürelerine bakıldığında, tedavi gruplarında yeni objeye yönelim artma eğilimindedir (Şekil 17a), ancak grup-içi farkların tümünde istatistiksel anlamlılık oluşmamıştır. Birlikte değerlendirildiğinde, LPS'nin indüklediği tanıma belleği defisiti ARP ve AGO ile anlamlı ölçüde düzelmiş, ancak normalizasyon derecesi hedefe ve ölçüte göre kısmi kalmıştır.



Şekil 17. Yeni obje tanıma testi: (a) keşif süresi, (b) ayrım indeksi, (c) tercih indeksi. Gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 olarak ifade edilmiştir.

6.4. Morris'in Su Labirenti Testi Sonuçları

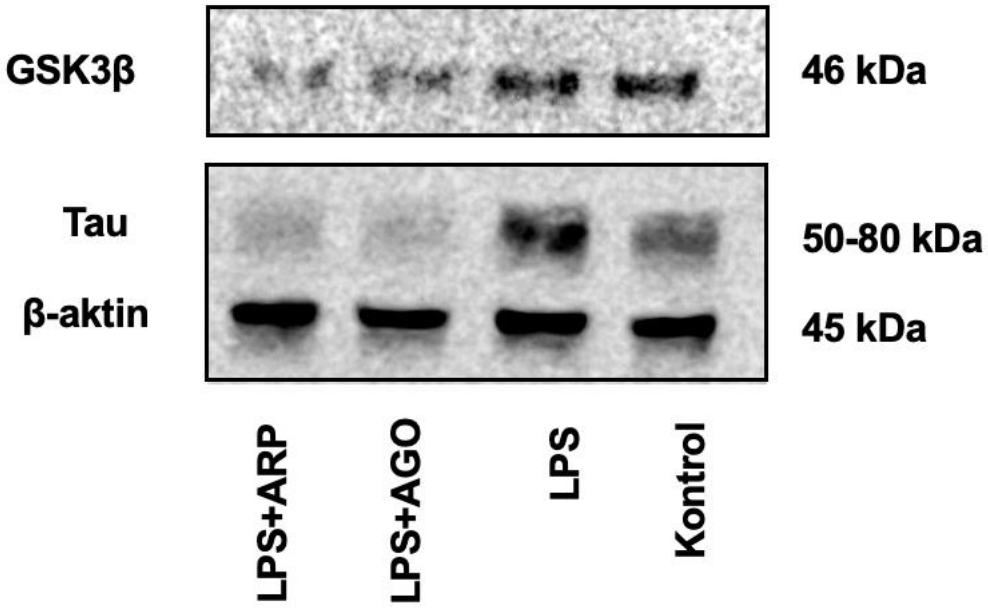
Morris Su Labirenti (MWM) sonuçları, LPS uygulamasının mekânsal öğrenme ve belleği belirgin biçimde bozduğunu, ARP ve AGO ise bu bozulmayı farklı derecelerde düzelttiğini göstermektedir (Şekil 18). Dört gün boyunca yapılan alıştırma süreci verilerine göre, kaçış gecikmesi kontrol grubunda beklenen şekilde kademeli olarak azalmışken, LPS grubunda azalma hızı belirgin biçimde düşmüş ve 4. günde kaçış süresi en yüksek düzeyde kalmıştır (Şekil 18a). ARP ve AGO tedavilerine ait gruplar LPS grubuna kıyasla daha kısa kaçış süreleri sergilemiştir, özellikle LPS+AGO grubu 3. ($^{+}p<0,05$) ve 4. ($^{++++}p<0,0001$) günlerde kaçış gecikmesi sürelerini LPS grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azaltarak kontrol grubuna yaklaşmıştır. Beşinci gün platformun kaldırılmasıyla yapılan probe testinde, hedef kadranda geçirilen süre LPS grubunda kontrolün anlamlı ölçüde altına düşmüş (**p<0,01), LPS+AGO grubunda ise LPS'ye göre belirgin düzeyde artmıştır (****p<0,0001); LPS+ARP grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da bir düşüş görülmüştür (Şekil 18b). Birlikte değerlendirildiğinde, LPS ile indüklenen mekânsal öğrenme yetersizliği ve bellek hasarı ARP ve özellikle AGO ile anlamlı düzeyde iyileşmiş; AGO'nun hedef kadran tercihine olan etkisinin daha belirgin olduğu anlaşılmıştır.



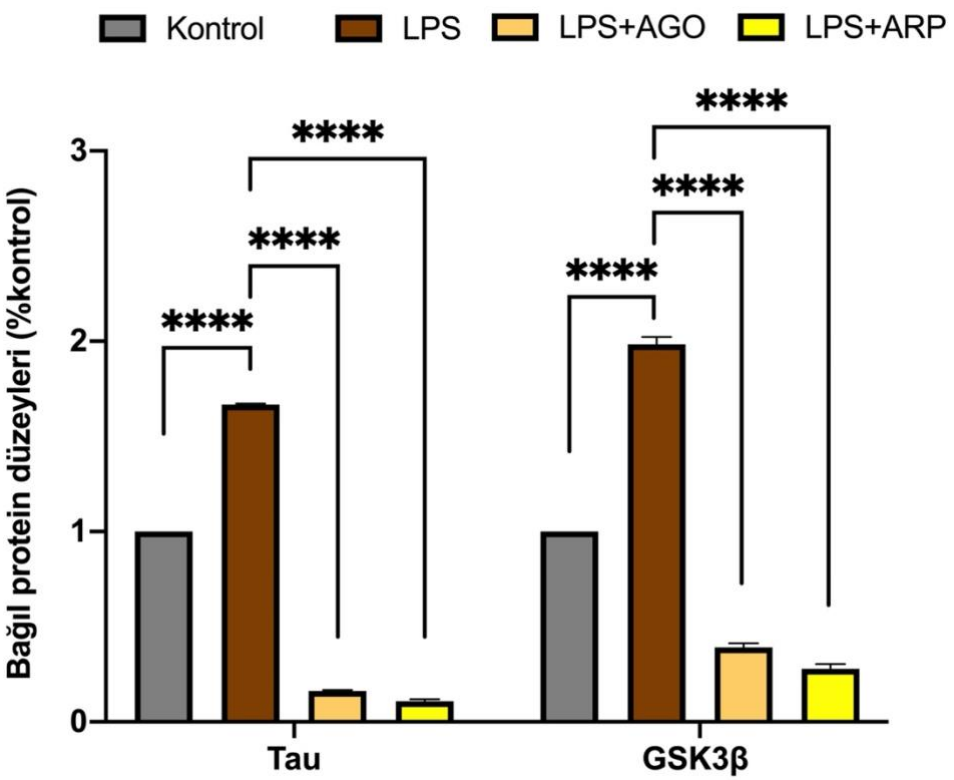
Şekil 18. Morris'in su labirenti testi ile öğrenme ve hafıza becerilerinin değerlendirilmesi: (a) Kaçış gecikmesi (dakika), (b) hedef kadranda geçen süre (saniye). ****p<0,0001 kaçış gecikmesi grafiğinde kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmayı, $^{+}p<0,05$ ve $^{++++}p<0,0001$ ise LPS grubuna göre yapılan karşılaştırmayı ifade etmektedir. Hedef kadrada geçen süre grafiğinde, gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 olarak ifade edilmiştir.

6.5. Hipokampüsde Yapılan Western Blot Analizleri

Hipokampüsde yapılan western blot analizi sonucu elde edilen proteinlere ait görüntüler ile β-aktin ve kontrole göre normalize edilerek elde edilen protein konsantrasyonları sırasıyla şekil 19 ve 20'de gösterilmiştir. Sonuçlara göre LPS uygulaması Tau ve GSK3β protein düzeylerini anlamlı biçimde yükseltirken ARP (****p<0,0001) ve AGO (****p<0,0001) tedavileri ise bu artışı belirgin şekilde baskılamıştır. Kontrole göre LPS grubunda Tau ve GSK3β belirgin düzeyde artmıştır ve bu artış, Western bant yoğunluklarıyla da uyumlu bulunmuştur. LPS+AGO ve LPS+ARP gruplarında her iki proteinin düzeyi LPS'ye kıyasla anlamlı olarak düşmüş ve kontrol düzeylerinin belirgin biçimde altına inmiştir (****p<0,0001). Yükleme kontrolü olan β-aktin bantları gruplar arasında benzer yoğunlukta olup, gözlenen farklılıkların spesifik protein değişimlerine bağlı olduğunu desteklemektedir. Birlikte değerlendirildiğinde, LPS'nin Tau ve GSK3β eksenini aktive ettiği; ARP ve özellikle AGO'nun bu patolojik artışı güçlü biçimde gerilettiği görülmektedir. Bu sonuçlar, nöroinflamasyon ve nöronal bütünlük üzerindeki koruyucu etkiyle uyumlu olup, davranış testlerinde gözlenen iyileşmeleri destekler niteliktedir.



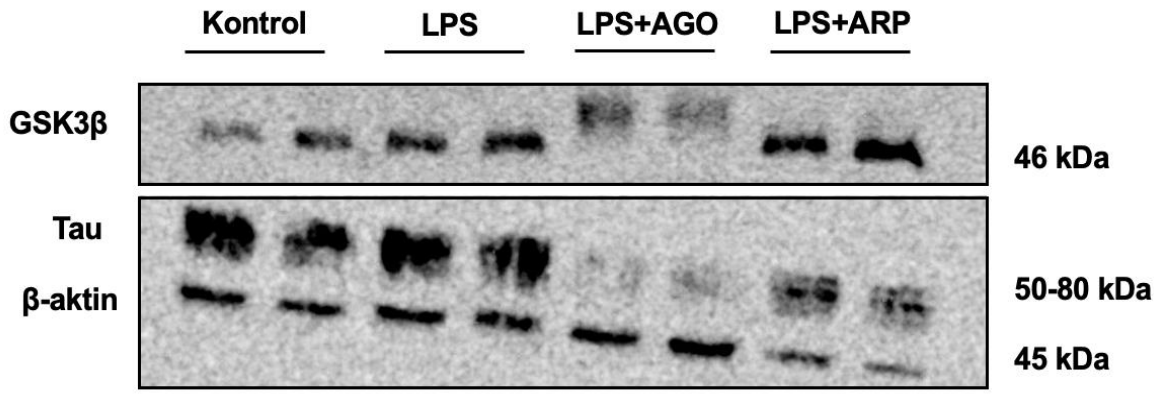
Şekil 19. Hipokampüs dokusunda Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerini gösteren western blot analizi sonuçları (N=4).



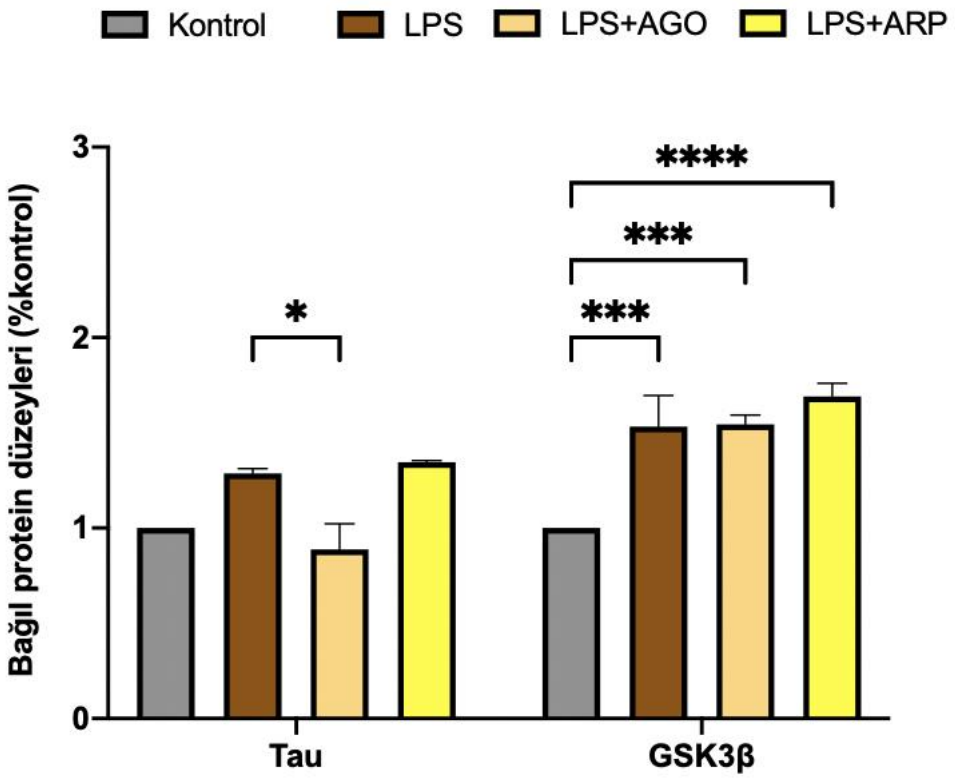
Şekil 20. Hipokampüs dokusundaki Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerinin yarı kantitatif analizi sonuçları (N=4). Gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; ****p<0,0001 olarak ifade edilmiştir. Tüm gruplar LPS grubu ile kıyaslanmıştır.

6.6. Prefrontal Korteksde Yapılan Western Blot Analizleri

Prefrontal korteksde (PC) yapılan β-aktine normalize yarı-kantitatif analiz, LPS uygulamasının PC'de Tau ve GSK3β protein düzeylerini artırdığını göstermiştir (Şekil 22). LPS+AGO, LPS'ye kıyasla Tau düzeyini anlamlı olarak düşürmüş ve kontrol düzeylerine yaklaştırmıştır (*p<0,05); buna karşın LPS+ARP grubunda Tau, LPS ile benzer seyretmiştir (Şekil 22). GSK3β için, LPS, LPS+AGO ve LPS+ARP gruplarının tümü kontrolün anlamlı üzerindedir (***p<0,001–****p<0,0001); tedavi kollarında GSK3β miktarında belirgin bir normalizasyon görülmemiştir. Temsili bant görüntüleri (Şekil 21) densitometrik bulgularla uyumludur. Bu desen, LPS'nin PC'de Tau/GSK3β eksenini yukarı regüle ettiğini; AGO'nun Tau birikimini azaltabildiğini, ancak GSK3β toplam proteini üzerinde sınırlı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bulgular, AGO'nun Tau üzerinde GSK3β miktarından bağımsız (ör. fosforilasyon/temizlenme yolları) bir modülasyon oluşturabileceği hipotezini desteklemektedir; bu nedenle ileri çalışmalar için p-Tau epitopları ve GSK3β aktivite belirteçleri (p-Ser9/p-Tyr216) incelenecektir.



Şekil 21. Prefrontal korteks dokusunda Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerini gösteren western blot analizi sonuçları (N=4).



Şekil 22. Prefrontal korteks dokusundaki Tau ve GSK3β protein ekspresyon düzeylerinin yarı kantitatif analizi sonuçları (N=4). Gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 ve ****p<0,0001 olarak ifade edilmiştir.

6.7. ELİSA Analizleri

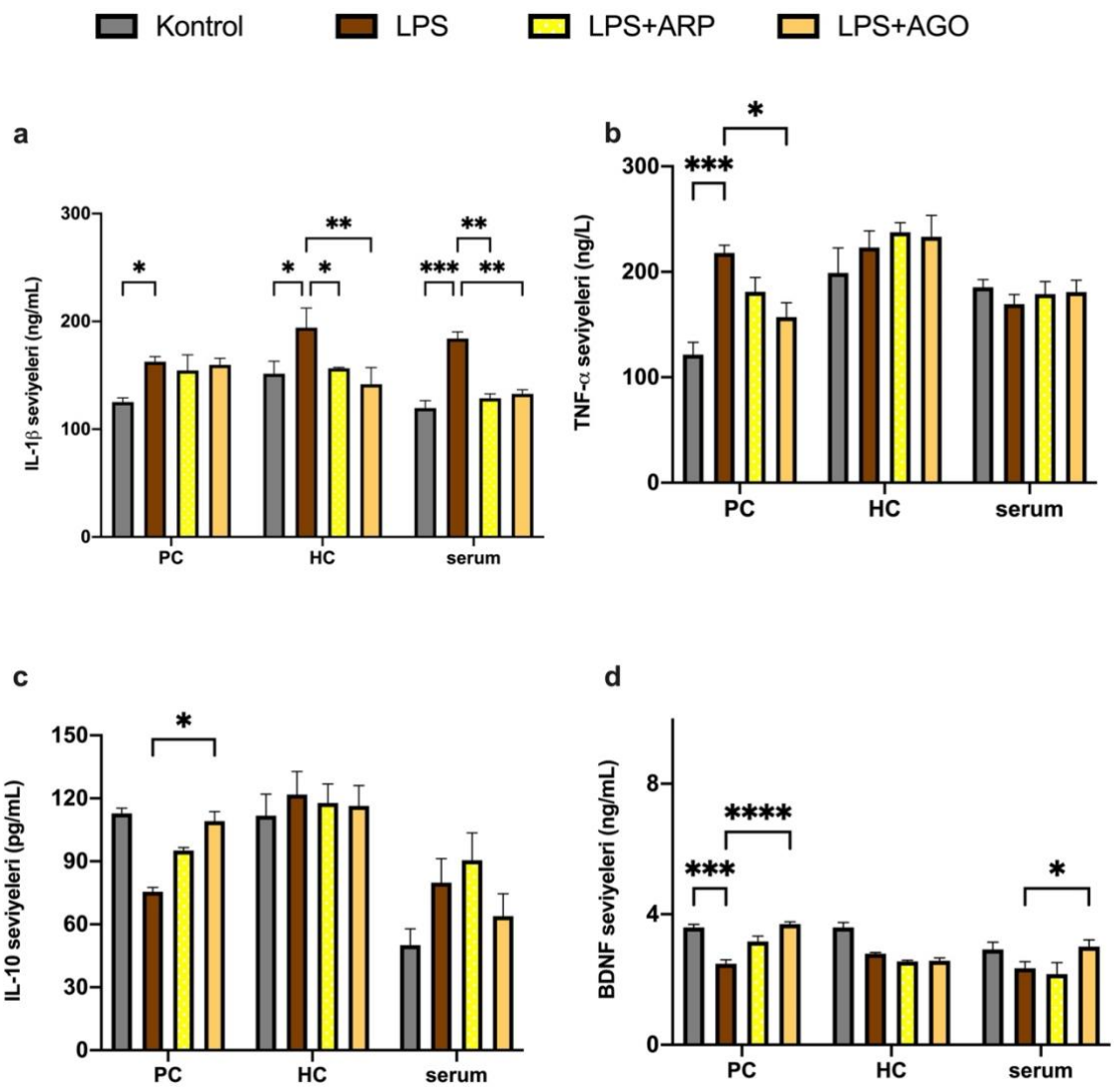
LPS uygulamasının merkezi ve periferik inflamatuar yanıtları anlamlı biçimde etkilediği; ARP ve AGO tedavilerinin ise bu yanıtların bir kısmını tersine çevirdiği ELİSA testleri ile gösterilmiştir (Şekil 23).

PC'de LPS, kontrol grubuna kıyasla IL-1β düzeylerini artırmıştır (*p<0,05). HC'de IL-1β düzeylerindeki LPS kaynaklı artış kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde (*p<0,05) fazladır. Uygulanan her iki tedavi ile LPS+ARP (*p<0,05) ve LPS+AGO (**p<0,01) gruplarında LPS kaynaklı artış anlamlı biçimde baskılamıştır. Serumda LPS en yüksek IL-1β düzeylerini vermişken (***p<0,001); ARP (**p<0,01) ve AGO (**p<0,01) ile bu IL-1β düzeyleri anlamlı düzeyde baskılanmıştır. Bu sonuçlar, LPS'nin pro-inflamatuvar yanıtları kuvvetle aktive ettiğini; ARP ve AGO'nun özellikle HC ve serumda IL-1β artışını kayda değer biçimde azalttığını göstermektedir.

PC'de LPS, TNF-α'yı kontrol düzeylerine kıyasla anlamlı düzeyde arttırmıştır (***p<0,001) ve her iki tedaviyle de LPS grubuna kıyasla anlamlı düşüş sağlamıştır. HC'de gruplar arasında TNF-α bakımından belirgin fark saptanmamış; serumda da anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Dolayısıyla LPS'nin TNF-α üzerindeki etkisi PC'de belirgin, HC ve serumda sınırlı kalmıştır.

PC'de LPS, IL-10'u belirgin olarak düşürmüştür; özellikle ARP tedavisi (*p<0,05) bu düşüşü anlamlı biçimde tersine çevirmiştir. HC'de IL-10 seviyeleri gruplar arasında benzer seyretmiştir. Bu bulgular, ARP/AGO'nun PC'de anti-inflamatuar yanıtın yeniden düzenlenmeye yardımcı olduğunu, periferde ise özellikle AGO'nun daha belirgin etki gösterdiğini düşündürmektedir.

PC'de LPS, BDNF'yi kontrole kıyasla anlamlı olarak düşürmüştür (***p<0,001). Her iki tedavi de bu azalmayı güçlü biçimde geri çevirmiş; özellikle AGO tedavisi BDNF düzeylerini anlamlı düzeyde arttırmıştır (****p<0,0001). HC'de BDNF düzeyleri gruplar arasında yakın seyretmiştir. Serumda LPS'ye kıyasla AGO ile anlamlı bir artış gözlenmiş (*p<0,05), ARP tedavisi ile bu bölgedeki BDNF seviyesi artışı olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 23. Tüm gruplara ait prefrontal korteks (PC), hipokampüs (HC) ve serum örneklerinde a) IL-1β, b) TNF-α, c) IL-10 ve d) BDNF seviyelerinin ELİSA analizleri ile değerlendirilmesi. Gruplar arası anlamlılık ortalama±SEM; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 olarak ifade edilmiştir. LPS: Lipopolisakkarit ; ARP: Aripiprazol ; AGO : Agomelatin ; IL-1β: interlökin-1β; TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa; IL-10: İnterlökin-10; BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör.

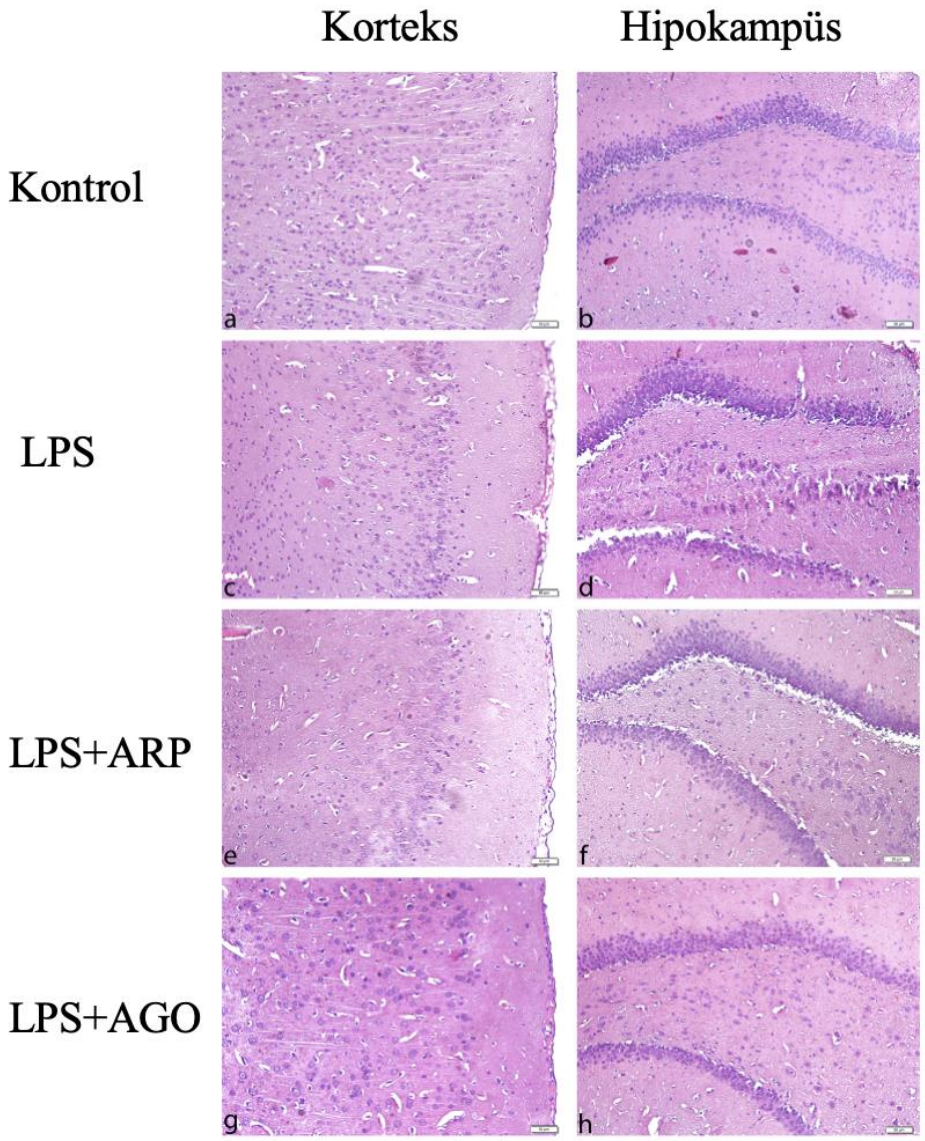
6.8. Histopatolojik Bulgular

Çalışma gruplarından alınan sıçan beyin korteks ve hipokampus dokularının Hematoksilen & Eozin (H&E) ile yapılan histopatolojik incelemelerinde belirgin histopatolojik farklılıklar gözlendi (Şekil 24). Kontrol grubu sıçanlarının korteks ve hipokampus dokularında, nöronal morfolojinin, nöropil bütünlüğünün ve katmanlı yapının (kortikal laminasyon ve hipokampal tabakalar) fizyolojik sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Nöronlar sağlıklı, belirgin nükleoluslu, veziküler nükleuslu bir morfoloji sergilemiş, dejenerasyon veya inflamasyon bulgusuna rastlanmamıştır.

LPS enjeksiyonu yapılan grupta, kontrol grubuna kıyasla belirgin nörodejenerasyon bulguları tespit edilmiştir. Özellikle kortekste ve hipokampusun Dentat girus (DG) bölgelerindeki piramidal ve granüler hücre tabakalarında çok sayıda piknotik (koyu boyanan, dejenere nükleuslu ve eozinofilik sitoplazmalı) nöron, nöronal kayıp ve nöropilde ödemli/vakuolize görünüm dikkati çekmiştir. Bu bulgular LPS kaynaklı akut nöroinflamatuar hasarı teyit etmektedir.

LPS ile ARP uygulanan grupta, LPS grubuna kıyasla nöronal kaybın kısmen azaldığı, glial aktivasyonun ve ödemin daha sınırlı olduğu gözlendi. Ancak Korteks ve hipokampal bölgelerde piknotik nöron varlığının ve histopatolojik bozulmanın devam ettiği gözlendi. Kortikal tabaka organizasyonunda belirgin ve tam bir iyileşme sağlanamadığı belirlendi.

LPS ile AGO uygulanan grupta, LPS grubuna kıyasla oldukça belirgin bir nöroproteksiyon gözlenmiştir. Korteks ve hipokampüs bölgelerinde, LPS kaynaklı pikinotik nöron oluşumunun, nöronal kaybın ve nöropildeki inflamatuar görünümün neredeyse tamamen engellendiği görülmüştür. Bu gruptaki doku morfolojisinin, sağlıklı nöronal yapının, hücre yoğunluğunun ve kortikal tabakalarda bütünlüğün korunduğu ve kontrol grubu morfolojisine büyük ölçüde benzediği tespit edildi. Bu bulgu, AGO tedavisinin LPS modelinde inflamatuar yanıtı baskılayan ve nöronal bütünlüğü destekleyen güçlü bir nöroprotektif etki sergilediğini düşündürmektedir.



Şekil 24. Deneysel gruplara ait beynin korteks (sol sütun) ve hipokampus (sağ sütun) bölgelerinin histolojik mikrogafları. (a–b) Kontrol grubu: Normal kortikal tabakalanma ve hipokampal nöron morfolojisi izlenmektedir. (c–d) LPS grubu: Nöronal dejenerasyon, piknotik çekirdekler, kortikal tabakalanmada kayıp, glial aktivasyon ve vasküler konjesyon belirgindir. (e–f) LPS+ARP grubu: LPS grubuna göre daha düşük gliyosis görülürken histopatolojik bozulmanın devam ettiği görülmektedir. (g–h) LPS+AGO grubu: Korteks ve hipokampusta nöronal bütünlük büyük oranda korunmuş olup dejenerasyon ve inflamasyon minimal düzeydedir. Boyama: Hematoksilen-Eozin boyaması. Bar: 50 μm.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Nöroinflamasyonun nörodejeneratif hastalıklara ve bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunduğu farklı çalışmalar ile bildirilmiştir. AH, Parkinson hastalığı ve Multipl Skleroz gibi birçok nörodejeneratif hastalığın kesin patogenezi belirsizdir ve bu hastalıklar için etkili tedaviler bulunmamaktadır. Bu nedenle, nöroinflamasyonla ilişkili bilişsel bozukluk ve nörodejeneratif hastalıkları araştırmak için uygun bir hayvan modelinin oluşturulması çok önemlidir. Son zamanlarda, LPS uygulamasının KBB'ye zarar vermenin yanı sıra nöroinflamasyonun artmasına ve dolayısıyla amiloid oluşumuna ve hafıza kaybına neden olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır. Ayrıca, LPS kaynaklı nöroinflamasyona nöron kaybı ve mikroglia aktivasyonu eşlik eder ve bu da inflamatuar sitokinler gibi nörotoksik faktörlerin salınımını tetiklemektedir. LPS'nin kronik uygulaması, AH sırasında gözlenen ve artan Aβ birikimine bağlı inflamasyon ve amiloid oluşumuyla ilişkili bilişsel gerilemeye benzer şekilde, mekansal hafıza ve öğrenme bozukluğuna neden olabilmektedir (Zhao ve ark., 2019).

Depresyonda nöroinflamasyonun rolü iyi bir şekilde belirlenmiş ve çeşitli çalışmalar ile bildirilmiştir. Nöroinflamasyona bağlı sitokin üretimi, HPA ekseni aktivasyonuyla eş zamanlı olarak metabolizmayı, nöroplastisiteyi ve nörogenezi etkilemektedir (Jeon ve Kim, 2018). Depresyon da dahil olmak üzere nörolojik hastalıkları baskılamak için nöroinflamasyonun düzenleyici faktörlerini ve süreçlerini hedef alarak nöroinflamasyonu önlemek ve sınırlamak üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir (Gong ve ark., 2024). Bazı çalışmalar, IL-6, TNF-α, IL-1β ve CRP dahil olmak üzere beyin örneklerindeki inflamatuar sitokinlerin ve pro-inflamatuar faktörlerin üretiminin nöroinflamasyon sırasında büyük ölçüde arttığını bildirmiştir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Aynı zamanda, şiddetli nöroinflamatuar uyaranlar altında, otofajik mekanizmalar bozulur ve nöronlar içindeki apoptoz, depresyon benzeri davranışların sergilenmesiyle birlikte önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (Shen ve ark., 2021). Ek olarak nöroinflamasyon BDNF' nin ekspresyon düzeyini azaltarak beyindeki inflamatuar hasarlara karşı koruyucu etkilerini engelleyebilmektedir, bunun sonucunda nöronların yapısında ve fonksiyonunda bozukluklara yol açmaktadır. Çalışmamızda LPS'nin 10 günlük uygulaması hayvanlarda nöroinflamasyon oluşturmuş, BDNF seviyelerini düşürmüş ve depresyon benzeri davranışı tetiklemiştir. Bu bulgular LPS ile oluşturulan modelin hem depresyon hem de nöroinflamasyon'u taklit edebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, öncelikle AGO ve ARP'nin, LPS ile oluşturulan sıçan nöroinflamasyon modelinde depresyon benzeri davranışlar ve öğrenme bellek aktivitesi üzerine etkisi dört klasik davranış testiyle araştırılmış, davranış çalışmalarına STT ile başlanmıştır. Depresyon çoğunlukla yeni olaylara karşı ilginin azalması, umutsuzluğun artışı, uyku düzeninde değişiklikler ve intihar düşüncelerinin varlığıyla ilişkilendirilmektedir. Bu bulguların hayvanlarda tespit edilebilmesi için yapılan çalışmalarda sıklıkla STT'nin tercih edildiği tespit edilmiştir (Fox ve Lobo, 2019). STT, hayvanlarda anhedoni benzeri davranışın anlaşılmasını sağlayan bir testtir. Bu testin sonuçlarına göre ARP ve AGO tedavisinin anhedonide belirgin düzeyde azalma sağladığı bulunmuştur. STT'den sonra yapılan açık alan testi sonuçları değerlendirildiğinde, LPS uygulaması sonrası sıçanların geçtiği kare sayısındaki anlamlı artış LPS'nin lokomotor aktivitede artışa neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca, LPS uygulaması merkeze ilk geçiş süresini de kontrole kıyasla belirgin şekilde uzatarak anksiyete benzeri davranışa neden olmuştur. ARP ve AGO uygulamaları ile de geçilen kare sayısı azalmış ve merkeze ilk giriş süreleri kısalmıştır. Bu bulgulara göre ARP ve AGO uygulamaları lokomotor hiperaktiviteyi azaltmıştır. Bu çalışmada LPS uygulamasının açık alan performansını belirgin biçimde bozduğu; bunun anksiyete-benzeri davranış ve hiperaktivite/ajitasyon bileşenleriyle seyrettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, LPS'nin periferik-merkezi inflamatuar yanıtı artırarak (örneğin PC'de IL-1β ve TNF-α artışı; hipokampüsde IL-1β artışı mikroglial aktivasyona işaret etmektedir) kaçınma davranışlarını öne çıkardığına dair literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Nitekim anksiyolitik tedavilerle sıklıkla gözlenen "merkez tercihinin artması" ve "merkeze giriş gecikmesinin kısalması" bu çalışmada da farmakolojik tedavilerle elde edilmiştir.

ARP, LPS'nin tetiklediği hiperaktivite/ajitasyon bileşenini baskılayarak şahlanma sayısını anlamlı biçimde azaltmış, lokomotor aktiviteyi ise bazal düzeye yaklaştırmıştır. Bu etki, dopaminerjik tonusun aşırı dalgalanmalarını dengeleyen parsiyel agonizm ve 5-HT modülasyonu ile açıklanabilir. AGO ise anksiyete ölçütlerini daha belirgin biçimde düzeltmiş; merkeze ilk giriş süresini kısaltıp merkezde kalışı artırmıştır. Melatonerjik senkronizasyonun, PC ve amigdalada stres reaktivitesini ve anksiyojenik uyarılmayı azalttığı; 5-HT_2C antagonizmasının ise anksiyolitik/antidepresif davranış desenine katkı verdiği bilinmektedir (Repova ve ark., 2022).

LPS uygulaması ile artan proinflamatuar sitokinler (IL-1β/TNF-α) ve azalan anti-inflamatuar/nörotrofik destek (IL-10/BDNF) açık alan kaygısını arttırırken; ARP ve AGO ile gözlenen sitokin normalizasyonu ve BDNF toparlanması merkez tercihindeki iyileşmeyi açıklayan olası mekanistik köprülerdir. Bu nedenle sonuçlarımız, nöroimmün modülasyon ve

monoaminerjik/melatonerjik ağların birleşik düzenlenmesinin LPS kaynaklı davranış bozulmalarını hafifletebileceği görüşünü güçlendirmektedir. Bununla birlikte bazı sınırlamaların bulunduğu da bilinmektedir. Açık alanda lokomotor etkinliğin artması anksiyete ölçütlerini maskeyebilir; bu nedenle sonuçlar ek davranış testleri ile desteklenmiştir. AGO ve ARP uygulamaları sirkadiyen zamanlama ve uyku-uyanıklık etkileri dikkate alınarak yapılmıştır.

Tanıma belleği genellikle bir nesnenin veya olayın daha önce deneyimlenip deneyimlenmediğini değerlendirme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Alzahrani ve ark., 2022). Yeni obje tanıma testi, kemirgenlerde görsel nesne tanıma belleğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir davranış çalışmasıdır ve buna PC'ye bağlı tanıma belleği de dahildir. Normal PC fonksiyonlarına sahip sıçanlar, tanıdık nesne yerine yeni nesneyi incelemeyi tercih ederken, hasarlı PC'ye sahip sıçanların tercih ayrımlarının düşük olduğu bilinmektedir (Pezze ve ark., 2017). Yeni obje tanıma testi sonuçlarımıza göre, LPS uygulanan sıçanlarda tanıma belleğinde bozukluk görülmüştür. Ayrım ve tercih indeksi verilerine göre ise ARP ve AGO tedavisi, eski ve yeni obje ayrımı yapabilme yeteneğini arttırmıştır.

MWM sonuçları değerlendirildiğinde LPS uygulamasının hayvanlarda mekânsal öğrenme ve bellekte bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir. Davranışsal bulgular, ELİSA analizleri sonucunda elde edilen biyokimyasal profille uyumlu bulunmuştur. PC ve serum örneklerinde LPS'nin IL-1β/TNF-α artışı ve IL-10/BDNF azalması; buna karşılık ARP/AGO tedavisi ile IL-1β'nin baskılanması, IL-10'un düzeylerinin kontrole yaklaşması ve BDNF'nin yükseldiği gösterilmiştir. Hafıza tek bir süreç değildir; her biri farklı nöral alt yapılarla ilişkili olan uzamsal hafıza, korkuyla ilişkili hafıza ve çalışma hafızası gibi birden fazla türü kapsamaktadır. Uzamsal hafıza esas olarak hipokampus tarafından kontrol edilirken, duygusal ya da korku temelli anılar amigdalanın katılımıyla oluşur; çalışma belleği ise prefrontal korteksi içerdiği bildirilmiştir (Mastrorilli ve ark., 2022). BDNF ekspresyonu, hafızayla ilişkili görevler sırasında bu bölgeler boyunca dinamik olarak düzenlenir ve bu durum, hafızanın farklı mekanizmalarını desteklemedeki temel rolünü göstermektedir. Glutamaterjik nöronlardaki BDNF sinyal iletiminin, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla sinaptik plastisiteyi etkileyerek uzun süreli potansiyalizasyonda (LTP) önemli rol oynadığı bulunmuştur (Mohandas ve ark., 2025). Yapılan bir çalışmaya göre AGO kronik öngörülemeyen hafif stresli sıçanlarda hipokampal BDNF seviyesini ve BDNF-pozitif nöronların sayısını arttırmıştır (Lu ve ark., 2018). Bu çalışmanın sonuçları, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. BDNF-TrkB sinyallemesi sinaptik plastisite, LTP ve uzamsal bellek için kritik olduğundan, özellikle AGO tedavisi ile

gözlenen BDNF düzeylerindeki artış, MWM sonuçlarındaki düzelmenin gerekçelerinden olabilir. AGO melatonerjik (MT_1/MT_2) yolaklar üzerinden antiinflamatuvar/antioksidan etki ve uyku-bağlantılı plastisiteyi destekleyerek hafıza performansını güçlendirebilmektedir (Lan ve ark., 2022). ARP'nin parsiyel D_2 agonizması ve 5-HT_1A parsiyel agonizması/5-HT_2A antagonizması üzerinden mikroglial aktiviteyi, glutamaterjik aşırı uyarılmayı ve stres tepkisini sınırlaması, öğrenme eğrisindeki kısmi tedaviyi açıklayabilir.

Bazı araştırmacılar, depresyon hastalarının öz kontrol ve planlama gibi karmaşık zihinsel görevlerden sorumlu olan PC'de tespit edilebilir farklılıklar gösterme eğiliminde olduklarını bulmuşlardır. Sağlıklı insanlarda PC duyguları ve bilişi kontrol edebilir. Ancak, PC birçok depresif kişide daha az aktif görünmektedir (Li ve ark., 2023). Western blot ve ELİSA sonuçlarımız bu literatürü doğrular niteliktedir. ELİSA sonuçlarına göre, LPS uygulaması özellikle PC'de pro-inflamatuar sitokin seviyelerinde (IL-1β ve TNF-α) anlamlı bir artışa yol açarken, anti-inflamatuar sitokin düzeylerinde (IL-10) anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Bu sonuçlara ek olarak yine PC'de LPS uygulamasına bağlı olarak BDNF seviyeleri anlamlı düzeyde düşmüştür. ARP ve AGO, özellikle PC'de IL-1β/TNF-α artışını baskılayıp IL-10 ve BDNF düzeylerini arttırmıştır. Serumda ise ARP/AGO tedavisi ile IL-1β düşüşü ve AGO tedavisi ile BDNF/IL-10 düzeylerinin artışı ile periferik yanıtı da iyileştirmiştir. Bu sonuçlar, davranış testlerinde gözlenen düzelmeler ile uyumlu bir nöro-immün modülasyon profiline işaret etmektedir.

H&E temelli değerlendirmeler, LPS'nin korteks ve hipokampüste akut nöroinflamatuar hasar oluşturduğunu, ARP ve özellikle AGO'nun bu hasarı farklı düzeylerde hafiflettiğini ortaya koymaktadır. Kontrolde katmanlı yapının korunmuş olması, LPS grubunda ise piramidal ve granüler tabakalarda piknozis, nöronal kayıp, nöropilde ödem/vakuolizasyon ile seyreden belirgin dejenerasyon, periferden uygulanarak santral etkiler oluşturan LPS yanıtının korteks ve hipokampüsde yapısal bütünlüğü bozduğunu göstermektedir. Dentat girusda hasarın öne çıkması, nörogenez ve bilgi kodlama süreçleriyle ilişkili bu bölgede LPS'nin sitokin aracılı mikroglial aktivasyonu artırdığı ve sinaptik/mitokondriyal stres yükünü yükselttiği yönündeki literatürle uyumludur.

LPS+ARP grubunda, nöronal kaybın ve inflamasyonun kısmi olarak azalması ARP'nin dopaminerjik-serotonerjik modülasyon yoluyla mikroglial reaktiviteyi ve davranışsal ajitasyonu sınırlayabildiğini düşündürür; ancak kalıcı piknotik hücreler ve tabaka organizasyonundaki süreğen düzensizlik, ARP'nin morfolojik düzeyde tam bir doku koruması sağlamadığını işaret eder. Buna karşılık LPS+AGO grubunda, piknotik nöronların belirgin

biçimde azalması, hücre yoğunluğu ile kortikal/hipokampal laminasyonun kontrole yakın korunması, AGO'nun güçlü bir nöroprotektif profil sergilediğine işaret etmektedir. Bu üstünlük; melatonerjik (MT_1/MT_2) agonizmin anti-oksidan/anti-inflamatuar etkileri, sirkadiyen senkronizasyon yoluyla glukokortikoid ve sitokin salınım ritimlerinin dengelenmesi ve olası BDNF artışı ile açıklanabilir. Aynı çalışmada davranışsal (anksiyete-benzeri belirteçlerde iyileşme) ve moleküler (Tau/GSK3β ekseninde normalizasyon eğilimi) bulgularla gözlenen paralellik, AGO'nun yapısal korumayı işlevsel sonuçlara dönüştürdüğünü desteklemektedir.

Yöntem açısından, H&E'nin hücre tipi özgüllüğü sınırlı olduğundan bulguların Iba1 (mikroglia), GFAP (astrosit), NeuN (nöron) immünohistokimyası ileriki çalışmalar için planlanmaktadır.

Histolojik veriler LPS'nin korteks ve hipokampüs yapılarında belirgin dejenerasyon oluşturduğunu; AGO'nun inflamatuar hasarı büyük ölçüde engelleyerek nöronal mimariyi koruduğunu, ARP'nin ise kısmi bir doku koruması sağladığını göstermektedir. Bu desen, çalışmanın davranışsal ve moleküler katmanlarıyla birlikte değerlendirildiğinde AGO'nun LPS kaynaklı patolojide doku düzeyinde baskın koruyucu etki sunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri, MWM testinde eğitim ve test fazlarının birlikte değerlendirilmesi, merkezi (PC/HC) ve periferik (serum) biyobelirteçlerle davranışın ilişkilendirilmesi ve iki farklı farmakolojik müdahalenin karşılaştırmalı analizidir. Gelecek çalışmalar, hipokampusta LTP ölçümleri, mikrogliyal fenotipleme, TrkB fosforilasyonunu ve sirkadiyen/metabolik göstergeleri ekleyerek AGO ve ARP'nin bilişsel iyileştirici etkilerinin nedensel eksenlerini ayırt edebilir.

8. KAYNAKLAR

Ageeva, T., Rizvanov, A., & Mukhamedshina, Y. (2024). NF-κB and JAK/STAT signaling pathways as crucial regulators of neuroinflammation and astrocyte modulation in spinal cord injury. *Cells*, *13*(7), 581. https://doi.org/10.3390/cells13070581

Ahmed, H., Khaled, H., Allam, A. A., Alodini, B., Azzam, A., Hjazeen, A. A., Hassan, H. S., Hussein, S. M., & Hassan, F. E. (2024). Depression in geriatrics: a systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors in Egypt. *BMC Geriatrics*, *24*(1), 930. https://doi.org/10.1186/s12877-024-05484-2

Ahmed, I., & Ismail, N. (2020). M1 and M2 macrophages polarization via mtorc1 influences innate immunity and outcome of ehrlichia infection. *Journal of Cellular Immunology*, *2*(3), 108-115. https://doi.org/10.33696/immunology.2.029

Alshevskaya, A., Zhukova, J., Lopatnikova, J., Vasilyev, F., Khutornoy, I., Golikova, E., Kireev, F., & Sennikov, S. (2025). Nonlinear dynamics of TNFR1 and TNFR2 expression on immune cells: Genetic and age-related aspects of inflamm-aging mechanisms. *Biomedicines*, *13*(4), 852. https://doi.org/10.3390/biomedicines13040852

Alzahrani, N. A., Bahaidrah, K. A., Mansouri, R. A., Alsufiani, H. M., & Alghamdi, B. S. (2022). Investigation of the optimal dose for experimental lipopolysaccharide-induced recognition memory impairment: behavioral and histological studies. *Journal of Integrative Neuroscience*, *21*(2), 49. https://doi.org/10.31083/j.jin2102049

Ansar, W., & Ghosh, S. (2016). Inflammation and inflammatory diseases, markers, and mediators: role of crp in some inflammatory diseases. In W. Ansar & S. Ghosh (Eds.), Biology of c reactive protein in health and disease (pp. 67-107). Springer India. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2680-2_4

Ardanaz, C. G., Ramírez, M. J., & Solas, M. (2022). Brain metabolic alterations in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(7), 3785. https://doi.org/10.3390/ijms23073785

Ashayeri Ahmadabad, R., Mirzaasgari, Z., Gorji, A., & Khaleghi Ghadiri, M. (2021). Toll-like receptor signaling pathways: novel therapeutic targets for cerebrovascular disorders. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(11), 6153. https://doi.org/10.3390/ijms22116153

Astolfi, A., Kudolo, M., Brea, J., Manni, G., Manfroni, G., Palazzotti, D., Sabatini, S., Cecchetti, F., Felicetti, T., Cannalire, R., Massari, S., Tabarrini, O., Loza, M. I., Fallarino, F., Cecchetti, V., Laufer, S. A., & Barreca, M. L. (2019). Discovery of potent p38α MAPK inhibitors through a funnel like workflow combining in silico screening and in vitro validation. *The European Journal of Medicinal Chemistry*, *182*, 111624. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111624

Bachanova, V., Perales, M. A., & Abramson, J. S. (2020). Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Blood Reviews*, *40*, 100640. https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640

Balch, M. H. H., Nimjee, S. M., Rink, C., & Hannawi, Y. (2020). Beyond the brain: The systemic pathophysiological response to acute ischemic stroke. *The Journal of Stroke*, *22*(2), 159-172. https://doi.org/10.5853/jos.2019.02978

Bent, R., Moll, L., Grabbe, S., & Bros, M. (2018). Interleukin-1 beta-a friend or foe in malignancies? *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(8), 2155. https://doi.org/10.3390/ijms19082155

Bertani, B., & Ruiz, N. (2018). Function and biogenesis of lipopolysaccharides. *EcoSal Plus*, *8*(1), 1128. https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0001-2018

Biswas, K. (2023). Microglia mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases: A review on the cell signaling pathways involved in microglial activation. *Journal of Neuroimmunology*, *383*, 578180. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578180

Biswas, S., Bieber, K., & Manz, R. A. (2022). IL-10 revisited in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, *13*, 970906. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970906

Blanco-Silvente, L., Capellà, D., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., & Castells, X. (2018). Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 168. https://doi.org/10.1186/s12877-018-0857-5

Borikar, S. P., Dongare, S. I., & Danao, K. R. (2022). Reversal of lipopolysaccharide-induced learning and memory deficits by agmatine in mice. *International Journal of Neuroscience*, *132*(6), 621-632. https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1830086

Brodin, P., & Davis, M. M. (2017). Human immune system variation. *Nature Reviews Immunology*, *17*(1), 21-29. https://doi.org/10.1038/nri.2016.125

Carniel, B. P., & da Rocha, N. S. (2021). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *108*, 110151. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110151

Chen, B., Ning, K., Sun, M. L., & Zhang, X. A. (2023). Regulation and therapy, the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in OA: A systematic review. *Journal of Cell Communication and Signaling*, *21*(1), 67. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01094-4

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, *9*(6), 7204-7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208

Cherry, J. D., Olschowka, J. A., & O'Banion, M. K. (2014). Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *Journal of Neuroinflammation*, *11*, 98. https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-98

da Fonseca, A. C., Matias, D., Garcia, C., Amaral, R., Geraldo, L. H., Freitas, C., & Lima, F. R. (2014). The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 8*, 362. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00362

Dafsari, F. S., & Jessen, F. (2020). Depression-an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 160. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0839-1

Dalal, S. R., & Chang, E. B. (2014). The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *The Journal of Clinical Investigation, 124*(10), 4190-4196. https://doi.org/10.1172/jci72330

Demireva, E. Y., Suri, D., Morelli, E., Mahadevia, D., Chuhma, N., Teixeira, C. M., Ziolkowski, A., Hersh, M., Fifer, J., Bagchi, S., Chemiakine, A., Moore, H., Gingrich, J. A., Balsam, P., Rayport, S., & Ansorge, M. S. (2020). 5-HT2C receptor blockade reverses SSRI-associated basal ganglia dysfunction and potentiates therapeutic efficacy. *Molecular Psychiatry*, *25*(12), 3304-3321. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0227-x

Donniacuo, A., Mauro, A., Cardamone, C., Basile, A., Manzo, P., Dimitrov, J., Cammarota, A. L., Marzullo, L., Triggiani, M., Turco, M. C., De Marco, M., & Rosati, A. (2025). Comprehensive profiling of cytokines and growth factors: pathogenic roles and clinical applications in autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(18), 8921. https://doi.org/10.3390/ijms26188921

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446-457. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033

Dubovsky, S. L., & Warren, C. (2009). Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opinion Investigational Drugs*, *18*(10), 1533-1540. https://doi.org/10.1517/13543780903292634

Fedele, E. (2023). Anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(19), 14499. https://doi.org/10.3390/ijms241914499

Felger, J. C., & Treadway, M. T. (2017). Inflammation effects on motivation and motor activity: Role of dopamine. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 216-241. https://doi.org/10.1038/npp.2016.143

Feng, Y., Ju, Y., Yan, Z., Ji, M., Li, J., Wu, Q., Yang, M., & Sun, G. (2022). Resveratrol attenuates autophagy and inflammation after traumatic brain injury by activation of PI3K/Akt/mTOR pathway in rats. *Folia Neuropathologica*, *60*(2), 153-164. https://doi.org/10.5114/fn.2022.118184

Filipović, D., & Turck, C. W. (2025). Proteomic Signatures of hippocampal nonsynaptic and synaptosome-enriched mitochondria in rats resilient to chronic social isolation. *Biomolecules*, *15*(10), 1358.

First, M. B., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Kogan, C. S., Saunders, J. B., Poznyak, V. B., Gureje, O., Lewis-Fernández, R., Maercker, A., Brewin, C. R., Cloitre, M., Claudino, A., Pike, K. M., Baird, G., Skuse, D., Krueger, R. B., Briken, P., Burke, J. D., Lochman, J. E., Evans, S. C., Woods, D. W., & Reed, G. M. (2021). An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry*, *20*(1), 34-51. https://doi.org/10.1002/wps.20825

Fox, M. E., & Lobo, M. K. (2019). The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Molecular Psychiatry*, *24*(12), 1798-1815. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0415-3

Fries, G. R., Saldana, V. A., Finnstein, J., & Rein, T. (2023). Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Molecular Psychiatry*, *28*(1), 284-297. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1

Fronza, M. G., Baldinotti, R., Fetter, J., Rosa, S. G., Sacramento, M., Nogueira, C. W., Alves, D., Praticò, D., & Savegnago, L. (2022). Beneficial effects of QTC-4-MeOBnE in an LPS-induced mouse model of depression and cognitive impairments: The role of blood-brain barrier permeability, NF-κB signaling, and microglial activation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *99*, 177-191. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.002

Gao, L., Zhang, Y., Sterling, K., & Song, W. (2022). Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration*, *11*(1), 4. https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0

Gauthier, S., Aisen, P. S., Cummings, J., Detke, M. J., Longo, F. M., Raman, R., Sabbagh, M., Schneider, L., Tanzi, R., Tariot, P., Weiner, M., Touchon, J., & Vellas, B. (2020). Non-amyloid approaches to disease modification for Alzheimer's disease: an eu/us ctad task force report. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 7*(3), 152-157. https://doi.org/10.14283/jpad.2020.18

Geula, C., Dunlop, S. R., Ayala, I., Kawles, A. S., Flanagan, M. E., Gefen, T., & Mesulam, M. M. (2021). Basal forebrain cholinergic system in the dementias: Vulnerability, resilience, and resistance. *Journal of Neurochemistry*, *158*(6), 1394-1411. https://doi.org/10.1111/jnc.15471

Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. (2022). *Lancet Psychiatry*, *9*(2), 137-150. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00395-3

Gong, Q., Ali, T., Hu, Y., Gao, R., Mou, S., Luo, Y., Yang, C., Li, A., Li, T., Hao, L. L., He, L., Yu, X., & Li, S. (2024). RIPK1 inhibition mitigates neuroinflammation and rescues depressive-like behaviors in a mouse model of LPS-induced depression. *Journal of Cell Communication and Signaling, 22*(1), 427. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01796-3

Guan, Z., & Fang, J. (2006). Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *20*(1), 64-71. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.04.005

Gudkov, A. V., & Komarova, E. A. (2016). p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*, *6*(11), 026161. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026161

Guo, X., Jiang, C., Chen, Z., Wang, X., Hong, F., & Hao, D. (2023). Regulation of the JAK/STAT signaling pathway in spinal cord injury: an updated review. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1276445. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1276445

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). Guyton Tıbbi Fizyoloji (14 ed.). Elsevier.

Hampel, H., Caraci, F., Cuello, A. C., Caruso, G., Nisticò, R., Corbo, M., Baldacci, F., Toschi, N., Garaci, F., Chiesa, P. A., Verdooner, S. R., Akman-Anderson, L., Hernández, F., Ávila, J., Emanuele, E., Valenzuela, P. L., Lucía, A., Watling, M., Imbimbo, B. P., Vergallo, A., & Lista, S. (2020). A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology*, *11*, 456. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00456

Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, *297*(5580), 353-356. https://doi.org/10.1126/science.1072994

Harrison, N. A., Brydon, L., Walker, C., Gray, M. A., Steptoe, A., & Critchley, H. D. (2009). Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological Psychiatry, 66*(5), 407-414. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.015

Holmes, S. E., Abdallah, C., & Esterlis, I. (2023). Imaging synaptic density in depression. *Neuropsychopharmacology*, *48*(1), 186-190. https://doi.org/10.1038/s41386-022-01368-4

Ip, W. K. E., Hoshi, N., Shouval, D. S., Snapper, S., & Medzhitov, R. (2017). Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*, *356*(6337), 513-519. https://doi.org/10.1126/science.aal3535

Jabbour, H. N., Sales, K. J., Catalano, R. D., & Norman, J. E. (2009). Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*, *138*(6), 903-919. https://doi.org/10.1530/rep-09-0247

Jain, M., Singh, M. K., Shyam, H., Mishra, A., Kumar, S., Kumar, A., & Kushwaha, J. (2021). Role of JAK/STAT in the neuroinflammation and its association with neurological disorders. *Annals of Neurosciences*, *28*(3-4), 191-200. https://doi.org/10.1177/09727531211070532

Jeon, S. W., & Kim, Y. K. (2017). Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of Neuroimmunology*, *313*, 92-98. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.016

Jeon, S. W., & Kim, Y. K. (2018). The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *Journal of Inflammation Research*, *11*, 179-192. https://doi.org/10.2147/jir.S141033

Jeong, Y. J., Son, Y., Park, H. J., Oh, S. J., Choi, J. Y., Ko, Y. G., & Lee, H. J. (2021). Therapeutic effects of aripiprazole in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model. *International Journal of Molecular Sciences,* *22*(17), 9374. https://doi.org/10.3390/ijms22179374

Ji, C., & Sigurdsson, E. M. (2021). Current status of clinical trials on tau immunotherapies. *Drugs*, *81*(10), 1135-1152. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01546-6

Jonkman, L. E., Steenwijk, M. D., Boesen, N., Rozemuller, A. J. M., Barkhof, F., Geurts, J. J. G., Douw, L., & van de Berg, W. D. J. (2020). Relationship between β-amyloid and structural network topology in decedents without dementia. *Neurology*, *95*(5), e532-e544. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009910

Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S., & Masumoto, J. (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*, *39*, 12. https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5

Kannan, R., Madden, K., & Andrews, S. (2014). Primer on immuno-oncology and immune response. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *18*(3), 311-317, 326. https://doi.org/10.1188/14.Cjon.311-317

Kaur, D., Sharma, V., & Deshmukh, R. (2019). Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, *27*(4), 663-677. https://doi.org/10.1007/s10787-019-00580-x

Kaye, A. D., Perilloux, D. M., Hawkins, A. M., Wester, G. C., Ragaland, A. R., Hebert, S. V., Kim, J., Heisler, M., Kelkar, R. A., Chami, A. A., Shekoohi, S., & Kaye, A. M. (2024). Tumor necrosis factor and interleukin modulators for pathologic pain states: A narrative Review. *Pain and Therapy*, *13*(3), 481-493. https://doi.org/10.1007/s40122-024-00603-8

Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology, 18*(11), 1106-1125. https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429

Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., & Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(11), 1075-1091. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152

Kim, I. B., Lee, J. H., & Park, S. C. (2022). The Relationship between stress, inflammation, and depression. *Biomedicines*, *10*(8), 1929. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081929

Kim, J., Lee, H. J., Park, S. K., Park, J. H., Jeong, H. R., Lee, S., Lee, H., Seol, E., & Hoe, H. S. (2021). Donepezil regulates LPS and Aβ-stimulated neuroinflammation through MAPK/NLRP3 inflammasome/STAT3 signaling. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(19), 10637. https://doi.org/10.3390/ijms221910637

Kishi, T., Ikuta, T., Sakuma, K., Okuya, M., Hatano, M., Matsuda, Y., & Iwata, N. (2023). Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *28*(1), 402-409. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01824-z

Kovich, H., Kim, W., & Quaste, A. M. (2023). Pharmacologic treatment of depression. *The American Academy of Family Physicians, 107*(2), 173-181.

Kowalska, A. (2004). The beta-amyloid cascade hypothesis: a sequence of events leading to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *38*(5), 405-411.

Kshirsagar, V., Thingore, C., Gursahani, M., Gawali, N., & Juvekar, A. (2021). Hydrogen sulfide ameliorates lipopolysaccharide-induced memory impairment in mice by reducing apoptosis, oxidative, and inflammatory effects. *Neurotoxicity Research, 39*(4), 1310-1322. https://doi.org/10.1007/s12640-021-00374-6

Lan, T., Wu, Y., Zhang, Y., Li, S., Zhu, Z., Wang, L., Mao, X., Li, Y., Fan, C., Wang, W., & Yu, S. Y. (2022). Agomelatine rescues lipopolysaccharide-induced neural injury and depression-like behaviors via suppression of the Gαi-2-PKA-ASK1 signaling pathway. *Journal of Neuroinflammation*, *19*(1), 117. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02479-x

Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *The European Journal of Neurology*, *25*(1), 59-70. https://doi.org/10.1111/ene.13439

Lang, E., Gray, C., LeBlanc, J. C., Colquhoun, H., & Traversy, G. (2025). Recommendation on screening adults for depression using a screening tool. *Canadian Medical Association Journal*, *197*(35), E1132-E1143. https://doi.org/10.1503/cmaj.250237

Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*, *1*(6), a001651. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651

Lee, H. J., Kim, H. Y., Oh, S. J., Son, Y., Kang, K. J., Nam, K. R., & Choi, J. Y. (2024). Administration of Aripiprazole Alleviates Memory Impairment and Restores Damaged Glutamatergic System in 5xFAD Mice. *Molecular Imaging and Biology*, *26*(5), 879-887. https://doi.org/10.1007/s11307-024-01944-8

Li, S., Zhu, Z., Lan, T., Wu, Y., Li, Y., Wang, C., Jian, W., & Yu, S. Y. (2023). Levomilnacipran ameliorates lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and suppressed the TLR4/Ras signaling pathway. *International Immunopharmacology, 122*, 110595. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110595

Li, Y., Ye, R., Dai, H., Lin, J., Cheng, Y., Zhou, Y., & Lu, Y. (2025). Exploring TNFR1: from discovery to targeted therapy development. *Journal of Translational Medicine, 23*(1), 71. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06122-0

Liu, S., Pi, J., & Zhang, Q. (2022). Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway. *Redox Biology*, *54*, 102389. https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102389

Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ning, Q., Zhang, Y., Gong, C., Zhao, W., Jing, G., & Wang, Q. (2016). Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *International Immunopharmacology, 35*, 210-216. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.003

Lo, C. H. (2025). TNF receptors: Structure-function relationships and therapeutic targeting strategies. *Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes*, *1867*(1), 184394. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2024.184394

Lu, Y., Ho, C. S., McIntyre, R. S., Wang, W., & Ho, R. C. (2018). Agomelatine-induced modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rat hippocampus. *Life Science*, *210*, 177-184. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.003

Machado, T. R., Machado, T. R., & Pascutti, P. G. (2021). The p38 MAPK inhibitors and their role in inflammatory diseases. *ChemistrySelect*, *6*(23), 5729-5742. https://doi.org/10.1002/slct.202100406

Man, S. M., & Kanneganti, T. D. (2024). Innate immune sensing of cell death in disease and therapeutics. *Nature Cell Biology*, *26*(9), 1420-1433. https://doi.org/10.1038/s41556-024-01491-y

Mastrorilli, V., Centofante, E., Antonelli, F., Rinaldi, A., & Mele, A. (2022). The neural substrate of spatial memory stabilization depends on the distribution of the training sessions. *The Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *119*(14), e2120717119. https://doi.org/10.1073/pnas.2120717119

Matarazzo, L., Hernandez Santana, Y. E., Walsh, P. T., & Fallon, P. G. (2022). The IL-1 cytokine family as custodians of barrier immunity. *Cytokine*, *154*, 155890. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155890

Mayeda, E. R. (2019). Invited commentary: Examining sex/gender differences in risk of Alzheimer disease and related dementias-challenges and future directions. *American Journal of Epidemiology, 188*(7), 1224-1227. https://doi.org/10.1093/aje/kwz047

Maziz, M. N. H., Chakravarthi, S., Aung, T., Htoo, P. M., Shwe, W. H., Gupalo, S., Udayah, M. W., Singh, H., Kabir, M. S., Thangarajan, R., & Kodali, M. (2025). Microglia-mediated neuroinflammation through phosphatidylinositol 3-Kinase signaling causes cognitive dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(15). https://doi.org/10.3390/ijms26157212

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, *140*(6), 771-776. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006

Megha, K. B., Joseph, X., Akhil, V., & Mohanan, P. V. (2021). Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*, *91*, 153712. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712

Mercogliano, M. F., Bruni, S., Mauro, F., Elizalde, P. V., & Schillaci, R. (2021). Harnessing tumor necrosis factor alpha to achieve effective cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*, *13*(3). https://doi.org/10.3390/cancers13030564

Messina, J. M., Luo, M., Hossan, M. S., Gadelrab, H. A., Yang, X., John, A., Wilmore, J. R., & Luo, J. (2024). Unveiling cytokine charge disparity as a potential mechanism for immune regulation. *Cytokine Growth Factor Reviews*, *77*, 1-14. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.12.002

Meyers, E. A., Sexton, C., Snyder, H. M., & Carrillo, M. C. (2023). Impact of Alzheimer's association support and engagement in the AD/ADRD research community through the COVID-19 pandemic and beyond. *Alzheimers Dementia*, *19*(7), 3222-3225. https://doi.org/10.1002/alz.13015

Mirza, S., Naveed, S., Azeem, M. W., Husain, N., & Cheema, M. I. Towards objective major depressive disorder detection: A systematic review and meta-analysis of diagnostic biomarkers. *The Psychiatric Quarterly,* 84(3), 10223. https://doi.org/10.1007/s11126-025-10223-w

Mohandas, K., Rishikesh, R., Balan, Y. M., Deepti, A., Hosseini, S., Korte, M., & Sasidharan, B. C. P. (2025). BDNF signaling in glutamatergic neurons during long-term potentiation (LTP): A spatio-temporal exploration of events. *Molecular Neurobiology, 62*(12), 16261-16279. https://doi.org/10.1007/s12035-025-05238-0

Mohseni, M., Azami-Aghdash, S., Bashzar, S., Mousavi Isfahani, H., Parnian, E., & Amini-Rarani, M. (2024). An umbrella review of the prevalence of depression during the COVID-19 pandemic: Call to action for post-COVID-19 at the global level. *BMC Public Health*, *24*(1), 3562. https://doi.org/10.1186/s12889-024-21085-5

Molina, P. E. (2022). Rethinking integration of environmental and behavioral stressors; back to energy homeostasis and function. *Function (Oxf)*, *3*(1), zqab074. https://doi.org/10.1093/function/zqab074

Nagata, K., & Nishiyama, C. (2021). IL-10 in mast cell-mediated immune responses: anti-inflammatory and proinflammatory roles. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(9), 4972. https://doi.org/10.3390/ijms22094972

National Institute of Mental Health. (2024). U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression#part_11569

Nguyen, T. T., Nguyen, T. T. D., Nguyen, T. K. O., Vo, T. K., & Vo, V. G. (2021). Advances in developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 139*, 111623. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111623

Nordengen, K., Kirsebom, B. E., Henjum, K., Selnes, P., Gísladóttir, B., Wettergreen, M., Torsetnes, S. B., Grøntvedt, G. R., Waterloo, K. K., Aarsland, D., Nilsson, L. N. G., & Fladby, T. (2019). Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Neuroinflammation*, *16*(1), 46. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1399-2

Norman, T. R., & Olver, J. S. (2019). Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *20*(6), 647-656. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1574747

Nunes, P. V., Suemoto, C. K., Rodriguez, R. D., Paraizo Leite, R. E., Nascimento, C., Pasqualucci, C. A., Nitrini, R., Jacob-Filho, W., Grinberg, L. T., & Lafer, B. (2022). Neuropathology of depression in non-demented older adults: A large postmortem study of 741 individuals. *Neurobiology of Aging*, *117*, 107-116. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.007

Olson, K. E., Abdelmoaty, M. M., Namminga, K. L., Lu, Y., Obaro, H., Santamaria, P., Mosley, R. L., & Gendelman, H. E. (2023). An open-label multiyear study of sargramostim-treated Parkinson's disease patients examining drug safety, tolerability, and immune biomarkers from limited case numbers. *Translational Neurodegeneration*, *12*(1), 26. https://doi.org/10.1186/s40035-023-00361-1

Pandolfi, F., Franza, L., Carusi, V., Altamura, S., Andriollo, G., & Nucera, E. (2020). Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Science*, *21*(15), 5238. https://doi.org/10.3390/ijms21155238

Paschalidi, P., Gkouveris, I., Soundia, A., Kalfarentzos, E., Vardas, E., Georgaki, M., Kostakis, G., Erovic, B. M., Tetradis, S., Perisanidis, C., & Nikitakis, N. G. (2021). The role of M1 and M2 macrophage polarization in progression of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical Oral Investigations*, *25*(5), 2845-2857. https://doi.org/10.1007/s00784-020-03602-z

Pezze, M. A., Marshall, H. J., Fone, K. C., & Cassaday, H. J. (2017). Role of the anterior cingulate cortex in the retrieval of novel object recognition memory after a long delay. *Learning & Memory*, *24*(7), 310-317. https://doi.org/10.1101/lm.044784.116

Popova, N. K., & Naumenko, V. S. (2019). Neuronal and behavioral plasticity: the role of serotonin and BDNF systems tandem. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *23*(3), 227-239. https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1572747

Pyrillou, K., Burzynski, L. C., & Clarke, M. C. H. (2020). Alternative pathways of IL-1 activation, and its role in health and disease. *Frontiers in Immunology*, *11*, 613170. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613170

Qiao, H., Li, M.-X., Xu, C., Chen, H.-B., An, S.-C., & Ma, X.-M. (2016). Dendritic spines in depression: what we learned from animal models. *Neural Plasticity*, *2016*(1), 8056370. https://doi.org/10.1155/2016/8056370

Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience,* 11(2), 111-128. https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu

Quilichini, J. B., Revet, A., Garcia, P., Bouquié, R., Hamard, J., Yrondi, A., & Montastruc, F. (2022). Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database. *Journal of Affective Disorders*, *297*, 189-193. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.041

Ramachandran, R., Manan, A., Kim, J., & Choi, S. (2024). NLRP3 inflammasome: a key player in the pathogenesis of life-style disorders. *Experimental & Molecular Medicine*, *56*(7), 1488-1500. https://doi.org/10.1038/s12276-024-01261-8

Repova, K., Baka, T., Krajcirovicova, K., Stanko, P., Aziriova, S., Reiter, R. J., & Simko, F. (2022). Melatonin as a potential approach to anxiety treatment. *International Journal of Molecular Science*, *23*(24), 16187. https://doi.org/10.3390/ijms232416187

Rhie, S. J., Jung, E. Y., & Shim, I. (2020). The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *16*(1), 2-9. https://doi.org/10.12965/jer.2040016.008

Rose-John, S., Jenkins, B. J., Garbers, C., Moll, J. M., & Scheller, J. (2023). Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nature Reviews Immunology, 23*(10), 666-681. https://doi.org/10.1038/s41577-023-00856-y

Salari, N., Babajani, F., Hosseinian-Far, A., Hasheminezhad, R., Abdoli, N., Haydarisharaf, P., & Mohammadi, M. (2024). Global prevalence of major depressive disorder, generalized anxiety, stress, and depression among infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *309*(5), 1833-1846. https://doi.org/10.1007/s00404-024-07444-y

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*, *397*(10284), 1577-1590. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4

Shen, J., Zhang, P., Li, Y., Fan, C., Lan, T., Wang, W., & Yu, S. Y. (2021). Neuroprotective effects of microRNA-211-5p on chronic stress-induced neuronal apoptosis and depression-like behaviours. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 25*(14), 7028-7038. https://doi.org/10.1111/jcmm.16716

Shorey, S., Ng, E. D., & Wong, C. H. J. (2022). Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, *61*(2), 287-305. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjc.12333

Sinyor, B., Mineo, J., & Ochner, C. (2020). Alzheimer's disease, inflammation, and the role of antioxidants. *Journal of Alzheimer's Disease Reports, 4*(1), 175-183. https://doi.org/10.3233/adr-200171

Skrzypczak-Wiercioch, A., & Sałat, K. (2022). Lipopolysaccharide-Induced model of neuroinflammation: Mechanisms of action, research application and future directions for its use. *Molecules*, *27*(17), 5481. https://doi.org/10.3390/molecules27175481

Soni, U., Singh, K., Jain, D., & Pujari, R. (2025). Exploring Alzheimer's disease treatment: Established therapies and novel strategies for future care. *European Journal Pharmacology*, *998*, 177520. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177520

Stratmann, M., König, H. H., & Hajek, A. (2025). Prevalence and associated factors of chronic depression among older adults: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *40*(10), e70160. https://doi.org/10.1002/gps.70160

Su, Q., Li, T., Liu, G. W., Zhang, Y. L., Guo, J. H., Wang, Z. J., Wu, M. N., & Qi, J. S. (2023). Agomelatine: a potential novel approach for the treatment of memory disorder in neurodegenerative disease. *Neural Regeneration Research*, *18*(4), 727-733. https://doi.org/10.4103/1673-5374.353479

Suzuki, T., Takahashi, J., & Yamamoto, M. (2023). Molecular basis of the KEAP1-NRF2 signaling pathway. *Molecules and Cells*, *46*(3), 133-141. https://doi.org/10.14348/molcells.2023.0028

Sykiotis, G. P. (2021). Keap1/Nrf2 signaling pathway. *Antioxidants (Basel)*, *10*(6), 828. https://doi.org/10.3390/antiox10060828

Takeuchi, T. (2022). Correction: Cytokines and cytokine receptors as targets of immune-mediated inflammatory diseases-RA as a role model. *Inflammation and Regeneration*, *42*(1), 63. https://doi.org/10.1186/s41232-022-00250-6

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *6*(10), a016295. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295

Tastan, B., & Heneka, M. T. (2024). The impact of neuroinflammation on neuronal integrity. *Immunological Reviews*, *327*(1), 8-32. https://doi.org/10.1111/imr.13419

Thakur, S., Dhapola, R., Sarma, P., Medhi, B., & Reddy, D. H. (2023). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current progress in molecular signaling and therapeutics. *Inflammation*, *46*(1), 1-17. https://doi.org/10.1007/s10753-022-01721-1

Tolentino, J. C., & Schmidt, S. L. (2018). DSM-5 criteria and depression severity: Implications for clinical practice. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 450. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00450

Tőzsér, J., & Benkő, S. (2016). Natural compounds as regulators of NLRP3 inflammasome-mediated IL-1β production. *Mediators of Inflammation*, *2016*, 5460302. https://doi.org/10.1155/2016/5460302

Twarowski, B., & Herbet, M. (2023). Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: A review. *International Journal of Molecular Science*, *24*(7), 6518. https://doi.org/10.3390/ijms24076518

Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., Cairns, M. J., Day, T. A., & Walker, F. R. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*, *26*(3), 469-479. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011

Voderholzer, U., Barton, B. B., Favreau, M., Zisler, E. M., Rief, W., Wilhelm, M., & Schramm, E. (2024). Enduring effects of psychotherapy, antidepressants and their combination for depression: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, *15*, 1415905. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1415905

Wang, C., Zong, S., Cui, X., Wang, X., Wu, S., Wang, L., Liu, Y., & Lu, Z. (2023). The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1117172. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117172

Wang, Y. J., Ren, Q. G., Gong, W. G., Wu, D., Tang, X., Li, X. L., Wu, F. F., Bai, F., Xu, L., & Zhang, Z. J. (2016). Escitalopram attenuates β-amyloid-induced tau hyperphosphorylation in primary hippocampal neurons through the 5-HT1A receptor mediated Akt/GSK-3β pathway. *Oncotarget*, *7*(12), 13328-13339. https://doi.org/10.18632/oncotarget.7798

Watford, W. T., Moriguchi, M., Morinobu, A., & O'Shea, J. J. (2003). The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *14*(5), 361-368. https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00043-1

Wijdan, S. A., Bokhari, S. M. N. A., Alvares, J., & Latif, V. (2025). The role of interleukin-1 beta in inflammation and the potential of immune-targeted therapies. *Pharmacological Research - Reports*, *3*, 100027. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prerep.2025.100027

Woodburn, S. C., Bollinger, J. L., & Wohleb, E. S. (2021). The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*, *18*(1), 258. https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6

Wu, Y., Zhu, Z., Lan, T., Li, S., Li, Y., Wang, C., Feng, Y., Mao, X., & Yu, S. (2024). Levomilnacipran improves lipopolysaccharide-induced dysregulation of synaptic plasticity and depression-like behaviors via activating BDNF/TrkB mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Molecular Neurobiology*, *61*(7), 4102-4115. https://doi.org/10.1007/s12035-023-03832-8

Xiao, J. L., Liu, H. Y., Sun, C. C., & Tang, C. F. (2024). Regulation of Keap1-Nrf2 signaling in health and diseases. *Molecular Biology Reports*, *51*(1), 809. https://doi.org/10.1007/s11033-024-09771-4

Yang, L., Zhou, R., Tong, Y., Chen, P., Shen, Y., Miao, S., & Liu, X. (2020). Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. *Neurobiology of Disease*, *140*, 104814. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104814

Yao, K., Zhao, Y. F., & Zu, H. B. (2019). Melatonin receptor stimulation by agomelatine prevents Aβ-induced tau phosphorylation and oxidative damage in PC12 cells. *Drug Design, Development and Therapy, 13*, 387-396. https://doi.org/10.2147/dddt.S182684

Yasmeen, F., Pirzada, R. H., Ahmad, B., Choi, B., & Choi, S. (2024). Understanding autoimmunity: Mechanisms, predisposing factors, and cytokine therapies. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(14), 7666. https://doi.org/10.3390/ijms25147666

Yirmiya, R. (2024). The inflammatory underpinning of depression: An historical perspective. *Brain, Behavior, and Immunity*, *122*, 433-443. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.08.048

Zabot, G. C., Medeiros, E. B., Macarini, B. M. N., Peruchi, B. B., Keller, G. S., Lídio, A. V., Boaventura, A., de Jesus, L. C., de Bem Silveira, G., Silveira, P. C. L., Chede, B. C., Réus, G. Z., & Budni, J. (2024). The involvement of neuroinflammation in an animal model of dementia and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *133*, 110999. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.110999

Zaki, M. O., Elsherbiny, D. A., Salama, M., & Azab, S. S. (2022). Potential role of Drug Repositioning Strategy (DRS) for management of tauopathy. *Life Science*, *291*, 120267. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120267

Zeng, X., Zhu, S., Liu, X., Zhou, Y., Nussinov, R., & Cheng, F. (2019). deepDR: a network-based deep learning approach to in silico drug repositioning. *Bioinformatics*, *35*(24), 5191-5198. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz418

Zhang, F., Zhang, J. G., Yang, W., Xu, P., Xiao, Y. L., & Zhang, H. T. (2018). 6-Gingerol attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment partially via suppressing astrocyte overactivation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *107*, 1523-1529. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.136

Zhao, J., Bi, W., Xiao, S., Lan, X., Cheng, X., Zhang, J., Lu, D., Wei, W., Wang, Y., Li, H., Fu, Y., & Zhu, L. (2019). Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*, *9*(1), 5790. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8

Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discovery*, *6*, 36. https://doi.org/10.1038/s41421-020-0167-x

Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF-κB signaling pathway. *Kidney & Blood Pressure Research*, *41*(6), 901-910. https://doi.org/10.1159/000452591

Zhuo, C., Li, G., Lin, X., Jiang, D., Xu, Y., Tian, H., Wang, W., & Song, X. (2019). The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 335.

Zuppe, H., & Reed, E. (2024). Common cytokine receptor gamma chain family cytokines activate MAPK, PI3K, and JAK/STAT pathways in microglia to influence Alzheimer's disease. *Frontiers Molecular Neuroscience*, *17*, 1441691. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1441691