

**VORTİOKSETİN'İN DİYABETİK
SIÇANLARIN KOGNİTİF İŞLEV
BOZUKLUKLARI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi
Gökhan GÖKHANER
Eskişehir 2024

**VORTİOKSETİN'İN DİYABETİK SIÇANLARIN KOGNİTİF İŞLEV
BOZUKLUKLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Gökhan GÖKHANER

DOKTORA TEZİ

Farmakololi Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Emel ULUPINAR)

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Aralık 2024

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gökhan GÖKHANER'in “Vortioksetin’in Diyabetik Sıçanların Kognitif İşlev Bozuklukları Üzerine Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tezi 30/12/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı- Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye	Prof. Dr. Bülent ERGUN	
Üye	Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Elif Nur BARUT	

Prof.Dr. Saime ÖNCE

Enstitü Müdürü

ÖZET

VORTİOKSETİN’İN DİYABETİK SIÇANLARIN KOGNİTİF İŞLEV BOZUKLUKLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gökhan GÖKHANER

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Aralık 2024

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Yardımcı Danışman: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Bu tez çalışmasında multimodal etki mekanizmasına sahip bir antidepresan olan Vortioksetin’in diyabet ile indüklenen öğrenme ve bellek bozuklukları üzerine olası etkinliği araştırılmıştır. Deneysel diyabet modeli sıçanlara tez doz (50 mg/kg, i.v.) streptozotosin (STZ) uygulaması ile oluşturulmuştur. Kognitif bozuklukların oluşması için 4 hafta beklendikten sonra, diyabetik sıçanlara 3 hafta süre ile Vortioksetin tedavisi (10 mg/kg ve 20mg/kg) verilmiştir. Sıçanların öğrenme ve bellek işlevleri yeni nesne tanıma, pasif sakınma ve Morris su tankı testleri ile; motor performansları ise aktivitemetre cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. Deney gruplarındaki sıçanların hipokampal sitokin seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Elde edilen bulgular diyabetin, sıçanların gerek motor aktivitelerini gerekse tanıma belleği, emosyonel bellek ve uzamsal bellek işlevlerini zayıflatıldığını ortaya koymuştur. Vortioksetin ise uygulandığı her iki dozda da diyabetik sıçanların motor aktivitelerinde anlamlı bir değişime neden olmaksızın, kognitif performanslarındaki bozuklukları iyileştirmiştir. Vortioksetin sıçanların hipokampal IL-6, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde diyabet ile indüklenen artışları da anlamlı ölçüde azaltmıştır. Bu bulgular Vortioksetin’in diyabetik hayvanlarda görülen kognitif işlev bozukluklarını en azından kısmen inflamatuvar yanıtı regüle ederek düzelttiğine işaret etmektedir. Bu çalışmanın sonuçları Vortioksetin’in çeşitli diyabetik komplikasyonların tedavisindeki etkinlik potansiyeline ilişkin önceki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, bu ilacın diyabetik popülasyon için önemli bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu sonucun kapsamlı klinik çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Vortioksetin, Diyabet, Bellek, Hipokampus, İnflamasyon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF VORTIOXETINE ON COGNITIVE DYSFUNCTION IN DIABETIC RATS

Gökhan GÖKHANER

Department of Pharmacology

Graduate School of Anadolu University, December 2024

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Co-supervisor: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

In this thesis study, the potential efficacy of vortioxetine, an antidepressant with a multimodal mechanism of action, on diabetes-induced learning and memory impairments was investigated. The experimental diabetes model was induced in rats by using a single dose (50 mg/kg, i.v.) of streptozotocin (STZ). After allowing 4 weeks for cognitive impairments to develop, diabetic rats were treated with vortioxetine (10 mg/kg and 20 mg/kg) for 3 weeks. The learning and memory functions of the rats were evaluated with novel object recognition, passive avoidance and Morris water maze tests; motor performances were evaluated using an activity meter. Hippocampal cytokine levels of the rats in the experimental groups were measured by ELISA method. The findings revealed that diabetes impaired both motor activity and recognition, emotional and spatial memory of rats. Vortioxetine, on the other hand, improved the cognitive performance of diabetic rats at both doses without significantly affecting motor activity. Vortioxetine also significantly reduced the diabetes-induced increases in hippocampal IL-6, TNF- α and IL-1 β levels of rats. These findings suggest that vortioxetine ameliorates the cognitive dysfunctions seen in diabetic animals at least partially by regulating the inflammatory response. When the results of this study are evaluated together with previous studies on the efficacy potential of vortioxetine in the treatment of various diabetic complications, it is concluded that this drug may represent a promising alternative for the diabetic population. However, this conclusion requires confirmation through comprehensive clinical trials.

Keywords: Vortioxetine, Diabetes, Memory, Hippocampus, Inflammation

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca hem maddi hem de manevi olarak karşılıksız yardım aldığım için şanslıyım. Tezimin uygun şekilde yönlendirilmesini ve sonuçlandırılmasını sağlayarak bana sürekli rehberlik eden değerli danışmanım Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Kendisinin deneyimleri ve bilgeliği tezimin sonucunun şekillenmesinde etkili oldu ve hayatın çeşitli yönlerine ilişkin görüşlerine her zaman değer verdim.

Prof. Dr. Emel ULUPINAR'a da doktora çalışmalarım sırasında sağladığı paha biçilmez katkılar, destek ve fikirleri için derin teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlığı ve rehberliği araştırma yolculuğumu önemli ölçüde zenginleştirdi.

Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a doktora çalışmalarım süresince değerli katkıları ve desteği için şükranlarımı sunarım.

Araştırma yolculuğum boyunca bana yardımcı olan Farmakoloji Bölümü'nün özverili üyelerinden Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e, Öğr. Gör. Dr. Ümmühan KANDEMİR'e ve Araş. Gör. Cevşen YAZICI'ya teşekkürlerimi sunarım. Onların kolektif çabaları, değerli görüşleri ve tereddütsüz destekleri, anlayışımı ve bulgularımı önemli ölçüde zenginleştirdi.

Doktora çalışmalarım sırasında sevgili babam Selahattin GÖKHANER, sevgili annem Fatma GÖKHANER, sevgili kardeşim Güneş GÖKHANER ve sevgili arkadaşım Dr. Şennur GÖRGÜLÜ'nün sonsuz desteğini gördüm. Onlara sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Başından sonuna kadar, en zor zamanlarda da dahil olmak üzere, beni cesaretlendirmeleri, yönlendirmeleri, yanımda olmaları ve sabırla dinlemeleri çok değerliydi.

Son olarak, artık yanımda olmasa da sabrı ve sonsuz huzur veren bakışlarıyla bana eşlik ettiği için Casper'a (kedi) minnettarım.

Bu doktora tezini tamamlama yolculuğum boyunca bana destek olan herkese derinden teşekkür ederim.

Gökhan GÖKHANER, 2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Tarafımca gerçekleştirilen bu tezin özgün bir çalışma olduğunu; tezin hazırlanması, verilerin toplanması, verilerin analizi ve gözlemlenen sonuçların ve ilgili bilgilerin sunumu dahil tüm süreçlerin etik kurallara ve standartlara uygun olarak yapıldığını; bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçların tartışılması için yararlanılan tüm literatürün kaynaklar bölümünde belirtildiğini; bu dokümanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan bilimsel intihal tespit programı ile değerlendirildiğini ve herhangi bir intihal tespit edilmediğini beyan ederim. Çalışmamla ilgili herhangi bir tutarsızlık ortaya çıkarsa, tüm ahlaki ve yasal sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Gökhan GÖKHANER

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Gökhan GÖKHANER

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 ALAN YAZIN	4
2.1 Bilişsel Fonksiyonlar, Öğrenme ve Bellek.....	4
2.2 Sinir Bilimi Açısından Öğrenme ve Bellek	7
2.2.1 Bellek ve öğrenme ile ilgili anatomik yapılar	8
2.2.1.1 <i>Hipokampusün yapısı</i>	10
2.2.1.1.1 <i>Trisinaptik yol</i>	10
2.2.1.1.2 <i>Papez devresi</i>	11
2.2.1.1.3 <i>Uzamsal haritalama sistemi</i>	12
2.2.2 Öğrenmenin nörobiyolojisi.....	13
2.2.3 Nörotrofinler ve öğrenme-bellek.....	13
2.2.4 Epigenetik mekanizmalar ve bellek oluşumu	15
2.2.4.1 <i>Bellek konsolidasyonu</i>	16

2.2.5 Öğrenme ve bellekteki nörotransmitter sistemleri ve sinyal yolları....	18
2.2.5 Nörogenesis ve öğrenme	23
2.2.6 Nöroplastisite	24
2.2.7 Diyabet ve bilişsel işlevler	26
2.2.8 Diyabet, bilişsel işlevler ve inflamasyon	29
2.2.9 Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet modelleri.....	32
2.2.10 Vortiksetin: bimodal karakterli bir antidepresan.....	33
3 GEREÇLER.....	37
3.1 Deney Hayvanları.....	37
3.2 Kimyasallar.....	37
3.3 Cihazlar	38
4 MATERYAL VE METOT.....	39
4.1 Deney Gruplarının Oluşturulması	39
4.2 Deneysel Diyabet Modelinin Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları	39
4.3 Plazma Kan Glikoz Seviyelerinin Ölçümü	40
4.4 Davranış Testleri	40
4.4.1 Spontan lokomotor aktivitenin değerlendirilmesi.....	40
4.4.2 Öğrenme ve belleğin değerlendirilmesi	40
4.4.2.1 <i>Morris su labirenti testi</i>	40
4.4.2.2 <i>Pasif sakınma testi</i>	41
4.4.2.3 <i>Yeni obje tanıma testi</i>	42
4.5 ELISA testleri.....	42
4.6 İstatistiksel Analiz	43
5 BULGULAR VE TARTIŞMA.....	44
5.1 Plazma Glikoz Seviyeleri Üzerine Etkiler	44
5.2 Locomotor Aktivite Üzerine Etkiler	45

5.3 Tanıma Belleği Üzerine Etkiler.....	48
5.4 Emosyonel Bellek Üzerine Etkiler	49
5.5 Uzamsal Bellek ve Öğrenme Üzerine Etkiler	50
5.6 İnflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkiler.....	56
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	80
KAYNAKÇA.....	86
EKLER	
EK-1. Etik Kurul İzin Belgesi	
EK-2. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	
ÖZ GEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1	Bellek Türleri.....	6
Şekil 2.3	Şematize Edilip Yalınlaştırılmış Bir Kemirgen Hipokampüsünün Temsili Yapısı.....	11
Şekil 2.4	Nöroinflamasyonu Tetikleyen Fizyolojik Bir Durum Olarak Diyabet.....	30
Şekil 2.5	Diyabete Bağlı Gelişen Mitokondri Hasarının Oluşum Aşamaları.....	32
Şekil 2.6	Vortioksetin'in 2D Kimyasal Yapısı 1-[2-(24-Dimetilfenil) Sülfanilfenil] Piperazin.....	34
Şekil 5.1	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 1000 mg/kg Metformin Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Kan Glikoz Seviyeleri Üzerindeki Etkileri.....	44
Şekil 5.2	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Yatay Hareket Sayıları Üzerindeki Etkileri.....	46
Şekil 5.3	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Dikey Hareket Sayıları Üzerindeki Etkileri.....	47
Şekil 5.4	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Yeni Obje Tanıma Testi İçin Hesaplanan Diskriminasyon İndeksi Değerleri.....	49
Şekil 5.5	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/mg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Pasif Sakınma	

	Testinde Ölçülen Karanlık Bölmeye Geçiş Süreleri.....	50
Şekil 5.6	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Morris Su Labirenti Testinde Ölçülen Platformu Bulma Süreleri Üzerindeki Etkileri.....	51
Şekil 5.7	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Morris Su Labirenti Testinde Hedef Kadranda Geçirdikleri Süreler Üzerindeki Etkileri.....	53
Şekil 5.8	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-1 α Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	58
Şekil 5.9	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-1 β Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	59
Şekil 5.10	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-6 Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	61
Şekil 5.11	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında TNF- α Düzeyleri Üzerindeki Etkileri Üzerindeki Etkileri.....	63
Şekil 5.12	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-15 Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	65
Şekil 5.13	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında TGF- β Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	67

Şekil 5.14	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında VEGF Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	68
Şekil 5.15	10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında MCP-1 Düzeyleri Üzerindeki Etkileri.....	69
Şekil 5.16	Deney Gruplarındaki Sıçanların Hipokampal Sitokin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF-A, IL-15, TGF-B, VEGF ve MCP-1) Düzeylerinin Optik Dansitelerinin Ortalama Değerlerini Gösteren Isı Haritası.....	76

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1	Öğrenme ve Bellekle İlgili Nörotransmitter Sistemleri ve Yolları	19
Tablo 2.2	Öğrenme ve Bellekle İlişkili Bazı Sitokinler.....	31

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	: Anterior Singulat Korteks
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropiyonik Asit
ANOVA	: Varyans Analizi
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CA	: Cornu Ammonis
CREB	: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
DG	: Dentat Girus
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EK	: Entorinal Korteks
ELISA	: Enzime Bağlı Immünosorbent Deneyi
GABA	: Gama (γ) Amino Bütirik Asit
5-HT	: 5-Hidroksi Triptamin
IL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakarit
LTD	: Uzun Süreli Depresyon
LTP	: Uzun Süreli Potansiyasyon
MCP	: Monosit Kemoatraktan Protein 1
MTL	: Medial Temporal Lob
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz

NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
NT-6	: Nörotrofin-6
NT-7	: Nörotrofin-7
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
STZ	: Streptozotosin
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevlerin başarıyla gerçekleştirilmesi normal ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Günümüze kadar sinirbilim alanında yapılan preklinik ve klinik araştırmalar memeli sinir sistemlerinde öğrenme ve bellek işlevlerinin altında yatan süreçleri aydınlatmaya çalışmıştır. Söz konusu araştırmalar öğrenmenin gerçekleşmesi, belleğin oluşumu ve bilginin depolanması gibi bilişsel süreçler ile ilgili anatomik yapıları ve fizyolojik mekanizmaları büyük ölçüde ortaya koymuş olmakla birlikte, konuya ilişkin bilimsel çalışmalar kognitif süreçlere ait bilgilerimizin her geçen gün artmasına olanak sağlamaktadır.

Kognitif işlev bozukluklarına neden olabilecek pek çok etiyolojik faktör bulunmakla birlikte, toplumun önde gelen sorunlarından biri olan diyabetin de bilişsel süreçleri yıkıcı bir şekilde etkilediği bilinmektedir (Biessels ve Despa, 2018; Kim, 2019). 2019 yılında 144 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, diyabetin bilişsel bozukluk ve demans gelişimi için 1,25 - 1,91 kat risk oluşturduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, prediyabetin, hipergliseminin (açlık ve yemek sonrası), yüksek hemogloblin A1c (HbA1c) düzeylerinin ve anormal açlık plazma insülin seviyelerinin demans riskini arttığı ortaya koyulmuştur (Pappas vd., 2017; Xue vd., 2019). Diyabetin zorlayıcı metabolik etkilerinin yanı sıra hastalarda depresif bozukluk (Andreoulakis vd., 2012; Chen vd., 2016; Danna vd., 2016) ve kardiyovasküler hastalık (Bremer vd., 2012) gibi komorbiditelerinin varlığının da diyabetik hastalarda bilişsel bozukluk gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir (Raffaitin vd., 2011; Palta vd., 2014).

Diyabetli hastalarda bilişsel işlev bozukluğunun öğrenme yeteneğinin, belleğin, problem çözme yeteneğinin, dikkatin ve bilgi işlem hızının azalması biçiminde ortaya çıktığı bilinmektedir (Xu vd., 2024). Bu hastalarda nöronal işlevleri ve zihinsel kapasiteyi etkileyen faktörlerden bazıları; a) Beyin dokularının serebrovasküler hastalıktan kaynaklanan hipoperfüzyonu b) glikoz taşıyıcılarında, nöronal glikoz alımında ve metabolizmasında anormalliklere neden olan diyabet kaynaklı değişiklikler c) çeşitli beyin bölgelerinde insülin direncinden kaynaklanan lokal hiper- ve hipo-metabolizma ve d) diyabetin farmakoterapisine özgü tekrarlayan hipoglisemi atakları olarak sıralanmaktadır (Sebastian vd., 2023).

Diyabetin beynin bellek konsolidasyonu gibi bilişsel işlevler ile yakından ilişkili kritik merkezlerinden biri olan hipokampüste morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden

olduğu bilinmektedir (Scoville ve Milner, 1957; Squire vd., 2015; Sheppard vd., 2019). Diyabetik öznelde kronik hipergliseminin hipokampal perfüzyonu (Li vd., 2023) ve hipokampal hacmi (Gold vd., 2007; Li vd., 2023) azalttığı; hipokampal alt-alanlarda nöron kayıplarına neden olduğu (Can vd., 2018), dentat girus (DG)'da hücre proliferasyonunu azalttığı (Ho vd., 2013) ve ayrıca nöronal fonksiyonun ve sinaptik plastisitenin bozmasına neden olduğu gösterilmiştir (Ho vd., 2013). Hipokampüsün mikrogial aktivasyonla ilişkili inflamatuvar faktörlerden kolayca etkilendiği ve diyabetin progresyonu sırasında erken dönemde hasara uğradığı bildirilmiştir (Jansen, 2015; van Bussel vd., 2015). Hipokampüsteki oksidatif stresin ve inflamatuvar yanıtın diyabetin neden olduğu bilişsel bozuklukların gelişiminde ve ilerlemesinde kritik rol oynadığı rapor edilmiştir (Saedi vd., 2016; Yaribeygi vd., 2024; Zhou vd., 2024).

Diyabetin bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkisini ortaya koyan bu bulgular, bu kronik hastalığın bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkilerinin mekanizmalarının detaylı olarak aydınlatılmasını ve diyabet ile indüklenen bu bozuklukların önlenmesi/tedavisi için geçerli yaklaşımlar geliştirmeyi gerekli kılmaktadır. Ancak ne yazık ki, şu anda diyabet ile ilişkili öğrenme ve hafıza kaybını önlemek veya ertelemek için etkin bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Vortioksetin bir yandan serotonin taşıyıcısını inhibe ederek serotonin geri alımını azaltırken diğer yandan da serotonerjik reseptörlere bağlanarak serotonerjik nörotransmisyonu modüle eden multimodal aktiviteye sahip bir ilaçtır. Vortioksetin'in antidepresan etkisinin yanı sıra pro-kognitif etkilere de sahip olduğu bildirilmiştir. Vortioksetin'in bellek performansını artırdığı hem *in vivo* deneyler ile (Mørk vd., 2013; Bétry vd., 2015) hem de klinik çalışmalar (Katona vd., 2012; McIntyre vd., 2014; 2016) ile gösterilmiştir. Bu molekülün söz konusu etkileri büyük ölçüde serotonerjik sinyal yolları üzerindeki multimodal etki profiline atfedilmektedir (du Jardin vd., 2016; Chen vd., 2018). Diğer yandan Vortioksetin ile yapılan çalışmalar bu antidepresanın anti-inflamatuvar (Talmon vd., 2018; 2020; Tomaz vd., 2020) ve antioksidan (Talmon vd., 2018; 2020; Lupták vd., 2022) etkinlik potansiyeline de sahip olduğuna işaret etmektedir. Diyabetin ve kognitif işlev bozuklukların etiyopatogenezinde oksidatif stresin ve nöroinflamasyonun oynadığı rol göz önünde bulundurulduğunda, Vortioksetin'in diyabet kaynaklı bilişsel işlev bozukluklarının tedavisi için bir potansiyele sahip olabileceği düşünülebilir.

Bu bilgilerin ışığında, bu tez çalışmasında, Vortioksetin'in diyabet ile indüklenen öğrenme ve bellek bozuklukları üzerine olası etkinliğinin araştırılması planlanmıştır. Çalışma kapsamında bellek fonksiyonlarının test edildiği davranışsal deneylere ek olarak, Vortioksetin'in beyinde öğrenme ve bellek ile ilgili kritik öneme sahip merkezlerden biri olan hipokampus dokusunda diyabet ile indüklenen inflamatuvar sitokin seviyeleri üzerindeki potansiyel etkileri de araştırılmıştır.

2 ALAN YAZIN

2.1 Bilişsel Fonksiyonlar, Öğrenme ve Bellek

Kognisyon, insan doğasının temel bir bileşenidir ve öğrenme, bellek gibi birçok işlevi kapsar. Öğrenme, duysal, motor veya diğer deneyimler yoluyla bilgi edinmeyi ve bu bilginin tüm beyin tarafından işlenerek önceki bilgilerle ilişkilendirilmesini kapsar. Bellek ise, öğreneni bilgiyi hatırlamaya iten bir aktivite olarak ifade edilebilir. Dramatik sonuçları göz önüne alındığında, öğrenme ve bellek yoksunluğu içerisindeki bir yaşamı düşünmek bile yıkıcı olacaktır.

Öğrenme, deklaratif ya da non-deklaratif olarak gerçekleşebilir. Deklaratif öğrenme, alıcılar için bilinçli olarak motive edilmiş girişimleri kapsar ve onları bellekte ilgili bilgiyi aramaya yönlendirir (Sosnik vd., 2009). Non-deklaratif öğrenme ise bireylerin edindikleri bilginin farkında olmadıkları bir süreçtir (Frensch ve Rünge, 2003). Ancak, non-deklaratif öğrenmenin de anadil öğrenimi gibi karmaşık bilgilerin otomatik olarak edinilmesine katkı sağlayan bir bilince ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (Baars ve Gage, 2010). Smith ve Squire tarafından yapılan bir araştırmaya göre, hipokampüse bağlı belleğin temelinde öğrenilen bilginin farkındalığı yatmaktadır (Smith ve Squire, 2008). Bellek sistemleri farklı beyin bölgeleri ve mekanizmaları tarafından yönetilmektedir. Bu bağlamda, deklaratif belleğin (semantik, epizodik, uzamsal) yapısal sinaptik değişiklikler olarak depolandığı ve hipokampus ile neokorteks tarafından yönetildiği; deklaratif olmayan belleğin (beceriler, duygusal öğrenme) ise striatum ve amigdala tarafından idare edildiği bildirilmiştir. Frontal lobun ise kısa vadeli bilgi işlemeyle ilgilenen çalışma belleğinden sorumlu olduğu kabul edilir. Örneğin, bir kişinin, telefonda konuşurken telefon numarası gibi sayısal bir bilgiyi hatırlayıp yazması durumunda çalışma belleği ve alt birimleri bir anda devreye girmektedir (Morris, 2013).

Bellek yapıları, Atkinson ve Shiffrin'in öne sürdüğü fikir temelinde ilk olarak duysal kayıt (sensory register), kısa süreli depolama ve uzun süreli depolama olmak üzere üç dala ayrılmıştır (Atkinson ve Shiffrin, 1968). Bilginin farklı aşamalardan geçtikten sonra depolanması kalıcı olarak uzun süreli bellekte gerçekleşirken, geçici süre ile depolama görevi kısa süreli bellek ve çalışma belleğine atfedilmiştir (Aben vd., 2012).

Ayrıca, çalışma belleği ile kısa süreli bellek arasındaki ilişkiye dair bazı varsayımsal modeller de sunulmuştur. Modellerinden birinin ortaya koyduğuna göre, bilginin aktarımı, bilginin işlenmesi için kısa süreli bellekten çalışma belleğine doğru gerçekleşir. Bilginin işlenmesinin ardından bilgi, kısa süreli belleğe geri döner. Kısa süreli bellek ve çalışma belleği arasındaki ayrım gerçek anlamda zor olabilir (Aben vd., 2012), ancak çalışma belleği modeli önceki kısa süreli bellek kavramları üzerinden geliştirilmiştir (Baddeley, 2000). Kısa süreli bellek, 30 saniye ya da daha az bir zaman aralığını kapsayan bellek anlamına gelip (Healy, 2001), dışsal etkenin duyuşal kayıttan daha uzun bir süreliğine geçici olarak tutulmasına karşılık gelmektedir (Atkinson ve Shiffrin, 1968). Çalışma belleği ise geçici depolama süresince, bilginin sadece muhafaza edilmesini değil aynı zamanda aktif olarak manipüle edilmesini ifade etmektedir (Baddeley, 1992). Baddeley ve Hitch'in (1974) çalışma belleği sistemi, tek bir birimin her türlü girdiyi içerecek tam kapasiteyi sağlayamayacağını ileri sürer. Bu nedenle, görsel-uzamsal ve sözel-fonolojik depolama bileşenlerinin birbirinden bağımsız olarak tanımlanması gerektiğini ve her ikisini de yönlendirmek ve koordine etmek için merkezi bir yürütme sisteminin gerekli olduğunu ileri sürer (Baddeley, 2003; Cowan, 2009). Yukarıda bahsedilen üç parçalı modelle ilişkili olarak Baddeley (2000), iki yardımcı sistemin hem duyuşal girdiye hem de “dikkat yöneticisi” (attention manager) olarak adlandırılan merkezi yürütücüye erişme yeteneğine sahip olduğunu ortaya koymuş olup, buna ek olarak, bu üçlü sisteme dördüncü bir bileşen olan epizodik tamponu (episodic buffer) ekleyen başka bir çalışma belleği modeli önermiştir. Tamponun kendisi geçici bir depolamanın yanı sıra sınırlı bir kapasiteye sahiptir, ayrıca bilinçli farkındalık yoluyla merkezi yürütücü ile ilişkilendirilir ve işlem esnasında problem çözmek için sonraki gerekecek adımları çağırır. Buna göre, epizodik tampon kavramı, uyarı, temporal ve uzamsal boyutta işleme açısından, kişinin yakın geçmişindeki otobiyografik bilgiyi depolayan epizodik belleğe benzetilmiş, sadece bilgiyi geri getirmekte değil, aynı zamanda uzun süreli epizodik belleğe bilgi göndermekte de rol aldığı öne sürülmüştür (Baddeley, 2000).

De Bruyckere ve arkadaşlarına göre bellek oluşumu kodlama, depolama ve hatırlama olmak üzere üç temel aşamadan oluşur. Bu araştırmacılar ayrıca, kısa süreli belleğin konsolidasyon olarak bilinen bir süreçle uzun süreli, kalıcı depolamaya dönüştürülebileceğini öne sürmüşlerdir (De Bruyckere vd., 2015). Bu süreçte, bir dizi hücrel ve sinaptik olayın yeni edinilen bilginin stabilizasyonuna katkıda bulunduğu

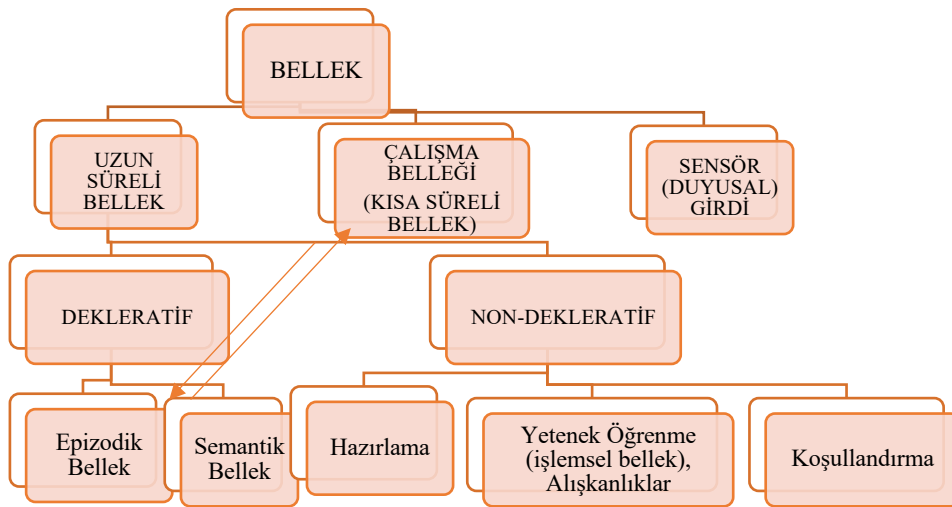
belirtilmiş (Alberini vd., 2013) ve tüm uzun süreli anıların kodlama, depolama, konsolidasyon ve hatırlama (recall) gibi çeşitli süreçlerden geçtiği gerçeği aydınlatılmıştır (Morris, 2013). Diğer yandan, hatırlama sürecinin gerçek deneyimin yokluğunda bile gerçekleşebileceği bilgisinden hareketle, kodlamanın bellek oluşumunda gerekli bir faktör olmayabileceği de düşünülmüştür (Rajaram ve Barber, 2008).

Uzun süreli belleğin pekiştirme sayesinde stabilizasyona uğradığı ve bu sayede uzun süre dayandığı bildirilmiş (Clarkson, 2008) ve saklama kapasitesinin de sınırsız olduğu ileri sürülmüştür (De Bruyckere vd., 2015).

Squire ve arkadaşları, uzun süreli bellekte tutulan bilgi türlerini göz önüne alarak, “deklaratif” ve “deklaratif olmayan (non-deklaratif, örtülü)” bellek olarak adlandırılan iki bellek sistemini ortaya koymuştur (Squire vd., 1996; Kropotov, 2009). Yaşamdaki genel olguların (yani semantik bellek) ve kişisel olayların (epizodik bellek olarak da adlandırılır) bilgisinin hatırlanması ve depolanması ile ilgili olan bellek türleri deklaratif bellek olarak tanımlanmıştır (Tulving, 1972; Baddeley, 1995; Cristofori ve Levin, 2015). Diğer yandan uzun süreli bellek kategorileri içerisindeki, hazırlama, klasik koşullanma, alışkanlıklar ve edinilmiş beceriler, deklaratif olmayan bellek alt dalları olarak sınıflandırılmıştır (Squire ve Dede, 2015). Örneğin, non-deklaratif belleğin bir türü olan işlemsel bellek, araba kullanmak gibi motor-duyusal bilgiler ve bilişsel becerilerle ilişkilidir (Şekil 2.1) (Kropotov, 2009).

Şekil 2.1

Bellek Türleri



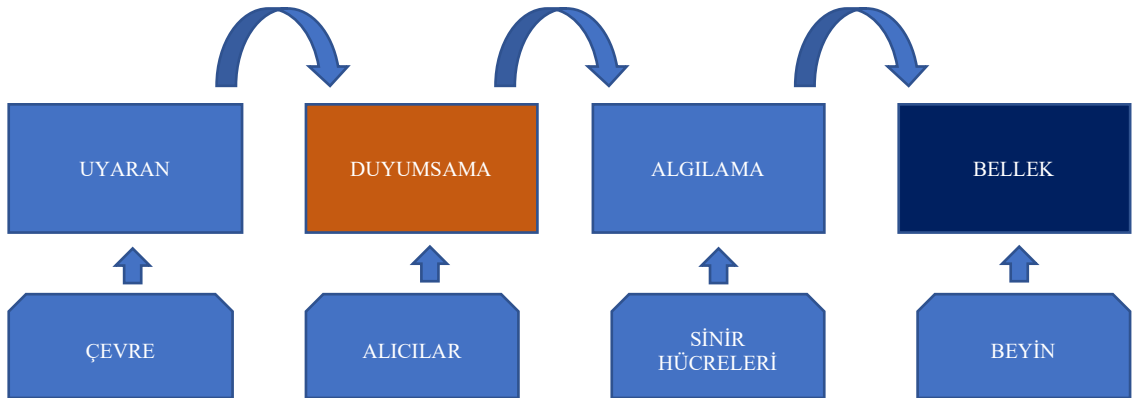
Kaynak: Atkinson ve Shiffrin, 1968; Baddeley, 2000; Aben vd., 2012; Squire ve Dede, 2015

Atkinson ve Shiffrin'in önerdiği gibi, bellek yapıları arasında kısa ve uzun süreli depolama alanları dışında, duyuşal girdi adında bir alan da bulunmaktadır (Atkinson ve Shiffrin, 1968) (**Şekil 2.2**). Bu bölge, girdinin kısa süreli bellek adı verilen diğere bileşene aktarılmasını sağlar. Bilgi, pekiştirme ve kodlama sonucu uzun süreli depoya ulaşır. Problem çözme gibi durumlarda, bilgi akışı kısa süreli depodan uzun süreli depoya doğru gerçekleşir. Duyusal girdi ve kısa süreli depodaki bilgi bozularak kaybolur; uzun süreli depodaki bilgi ise devam etmekle birlikte yeni bilgi yüklemesi nedeniyle kalıcı olmayabilir (Atkinson ve Shiffrin, 1968).

Duyusal girdinin yalnızca küçük bir yüzdesinin kısa süreli belleğe ulaşabildiği ve duyuşal belleğin detayların da hızlı bir şekilde bozulduğu bildirilmiştir (Goddard, 2012). Görsel (ikonik) ve işitsel (yankısal) olmak üzere iki tür uyarının duyuşal bellekte sırasıyla ikonik ve yankısal bellek olarak temsil edildiği ileri sürülmüştür (Cowan, 2008; Lu, 2012). Buna göre; ikonik bellekte, görüntüler yarım saniye ya da daha kısa bir süre kalıcı olabilirken, bilginin izleri öznenin onu sınırlı bir şekilde hatırlamasına yardımcı olur. Yankısal bellek ise, ikonik belleğe kıyasla daha uzun süre kalıcı olmasına rağmen daha düşük bir kapasiteye sahiptir (Goddard, 2012).

Şekil 2.2

Uyarandan bellek gelişimine yolculuk



Kaynak: Dharani, 2015

2.2 Sinir Bilimi Açısından Öğrenme ve Bellek

Bilişsel mekanizmaların beyinde nasıl çalıştığını araştıran bir bilim alanı olan “kognitif sinir bilim”, canlıların algılama, öğrenme, düşünme, bellek oluşturma-saklama ve hatta problem çözme süreçlerini incelemektedir (McClelland ve Ralph, 2015).

Nörogörüntüleme, elektrofizyoloji ve lezyon temelli uygulamalar bilişsel sinir bilimcilerin beyin bölgelerinin işlevlerini izlemelerine yardımcı olan bazı araştırma yöntemlerindendir (Kellogg, 2003; Gratton ve Fabiani, 2010; Nelson vd., 2015; Adolphs, 2016).

2.2.1 Bellek ve öğrenme ile ilgili anatomik yapılar

Öğrenme ve bellek ile ilişkili beyin bölgeleri uzun yıllardır inceleme ve araştırmalara konu olmaktadır (Shu vd., 2003). Bellek izi kavramı 1950'li yıllarda ortaya atılmış; nöronların belirli anıların depolanmasından tek başına sorumlu olmayabilecekleri ve bellek merkezlerinin beyinde hiyerarşik olarak çalışabilecekleri ileri sürülmüştür (Lashley, 1950; Shu vd., 2003). Scoville ve Milner'ın (1957) hipokampüsün fonksiyonu üzerine önemli bilimsel katkılarından bu yana, öğrenme ve bellek sistemlerinin beyindeki farklı anatomik bölgelere atfedildiği düşüncesi daha çok kabul görmeye başlamıştır.

Beyinde hipokampüs, entorinal korteks (EK), frontal korteks, bazal ganglionlar, amigdala, talamus ve serebellum gibi bir dizi anatomik yapının bellek ve öğrenme ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bölgelerden hipokampüsün yakın belleğin oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (Scoville ve Milner, 1957). Bu belleğin oluşumunda hipokampal-EK karşılıklı etkileşimi ve iletişimi önem arz etmektedir (Suh vd., 2011). EK'nin uzamsal harita ve zamansal bellek ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Mekansal çevrenin nöral haritasını içeren bölge medial EK olup (Hafting vd., 2005), zamansal anılarla ilişkili olan bölge ise lateral EK olarak tanımlanmıştır (Montchal vd., 2019). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda medial prefrontal korteksin de anıların geri çağırılmasındaki işlevi (Peters vd., 2013) ve bellek konsolidasyonu için hipokampüs ile etkileşim içinde olduğu bildirilmiştir (Euston vd., 2012).

Hastalarla yapılan klinik çalışmalar ışığında, bazal ganglianın bellekteki rolünün yapısal olduğu rapor edilmiştir (Butters vd., 1994). Basal gangliadaki putamen lezyonları ve diskriminasyon arasındaki ilişkiyi anlamak için maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, putamen ve komşu beyaz maddedeki lezyonların görsel diskriminasyona zarar verdiği sonuçları ortaya konmuştur (Burger vd., 1974).

Amigdala hasarı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu beyin yapısının duyguların düzenlenmesindeki önemini vurgulamış olmakla birlikte (Gallagher ve Chiba, 1996), duygusal anıların depolanmasının yalnız amigdalaya değil, hipokampüse de bağlı olduğu

doğrulanmıştır (Richardson vd., 2004). Bu açıdan bakıldığında duygunun bellek işlevi üzerinde oldukça önemli etkileri olduğu söylenebilir (Kirby vd., 2012).

Bilişsel işlevler ile ilişkili diğer bir alan olan talamusun elektriksel olarak uyarıldığı bir deneyde sağ talamusun uyarılmasının kısa süreli sözel belleği ve dili etkilediği, sol talamusun uyarılmasının ise sözel olmayan yönleri etkilediği gösterilmiştir (Ojemann, 1977).

Mccormick ve arkadaşları (1981), tavşanlarda gözle ilgili tepkinin klasik koşullanmasını serebellum üzerinden araştırarak, ablasyon ve lezyonlarla ilgili sonuçların desteğiyle, öğrenilen yanıtı kodlayan nöral plastisitenin (onlara göre engram olarak adlandırılır) lokal olarak serebellumda bulunabileceğini öne sürmüştür. Serebellumun öğrenmedeki etkisini araştırmak üzere lezyonlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, serebellumun bir tür motor öğrenme olan göz kırpma koşullanmasını etkilediği doğrulanmıştır (Woodruff-Pak vd., 1996; Yeo, 2004).

Singulat korteksin de bellek oluşumu açısından önemli bir alan olduğu bilinmektedir. Epizodik belleği oluşturan devrelerden biri olan Papez devresinde sinyal yolunun üzerindedir. Singulat korteksin tanıma belleğindeki önemi, bireylerin akrabalarıyla ilgili ipuçlarını gördüklerinde verdikleri tepkiler açısından fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme aracılığıyla değerlendirmiştir. Araştırmacılar, deneklerin tanıdıklarının isimlerini gördükten sonra posterior singulat korteksin aktif hale geldiğini bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçları, otobiyografik anıların hatırlanmasının posterior singulat korteksin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Maddock vd., 2001). Sıçanlarda anterior singulat korteksin (ACC) bağlamsal korku belleği üzerindeki etkilerini belirlemek için yapılan deneyler, bu alanın bellek konsolidasyonu üzerindeki etkisini ortaya koymuştur (Einarsson ve Nader, 2012).

Sonuç olarak bellek oluşumu birden çok beyin bölgesini ilgilendirmekte olup, bunların kendi arasındaki ilişkileri de önem arz etmektedir. Örneğin epizodik belleğin oluşumunda beyinde birden çok bölgenin aktive olabileceği gösterilmiştir. Andreasen ve arkadaşları (1999), insanlarda yaptıkları pozitron emisyon tomografisi çalışmasıyla, epizodik anının hatırlanması sırasında, talamusun dorsal yönü, ACC, serebellumun lateral yönü ve diğer bazı beyin bölümlerinin aktive olduğunu ortaya koymuşlardır (Andreasen vd., 1999). Tanıma belleğinde, hipokampusün (Broadbent vd., 2009), temporal yapıların (Brown ve

Aggleton, 2001) ve prefrontal korteksin (Wang vd., 2021a) önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

2.2.1.1 Hipokampüsün yapısı

Hipokampüs, uzamsal haritaların depolanmasında ve belleğin oluşturulmasında önemli rol oynayan kortikal bir bölgedir. Deniz atına benzeyen üç katmanlı S şeklinde bir halka yapısıdır ve özellikle epizodik anıların oluşturulmasında önemlidir (Johns, 2014). Anatomik bir parça olarak hipokampüs, uzamsal haritalama ile ilgili olarak heterojen bir özellik gösterir (Ferbinteanu ve McDonald, 2000). Dorsal hipokampüs (primatlar için posterior, (Moser ve Moser, 1998)) uzamsal bellek merkezi olarak bilinir (Moser vd., 1995).

Hipokampüs, medial temporal lob (MTL) içinde yer alan bir yapıdır. Hipokampüsün subikulum, hipokampüs proper ve DG olmak üzere üç bölgesi vardır (Fogwe vd. 2023). Hipokampüs proper yapısı, CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört alt alanın bulunduğu cornu ammonis (kısaca CA, Ammon boynuzu) olarak da adlandırılır (Daugherty vd., 2016; Willis ve Haines, 2018). CA, DG ve subikulum hep birlikte hipokampal formasyon olarak adlandırılmışken (Willis ve Haines, 2018), DG ve EK'yi içeren parahipokampal girusu da kapsadığına ilişkin görüşler de vardır (Lingford-Hughes ve Kalk, 2012). CA bölgelerine ilişkin olarak, CA2 ve CA3 hipokampüsün içinde yer alırken, CA4 kesişme noktasındadır ve hipokampüsün Ammon boynuzu ile DG'yi birbirine bağlayan terminal bir bölgesidir. Hipokampüs ve EK arasında ayırt edici bir alan olan subikulum'un alt bölgelerinin bilginin hipokampüse entegre edilmesinde önemli olduğunu bildirilmiştir (Willis ve Haines, 2018).

Hipokampüs tarafından alınan girdilerin singulat girus, parahipokampal girus, diensefalon, DG ve diğer yapılardan geldiği gösterilmiştir (Lingford-Hughes ve Kalk, 2012). Koku alma sistemi, işitsel korteks, somatosensoriyel korteks ve görsel kortikal bölgelerden gelen duyuşal girdiler, EK ve perirhinal korteks aracılığıyla hipokampüse ulaşır (Sweatt, 2010).

2.2.1.1.1 Trisinaptik yol

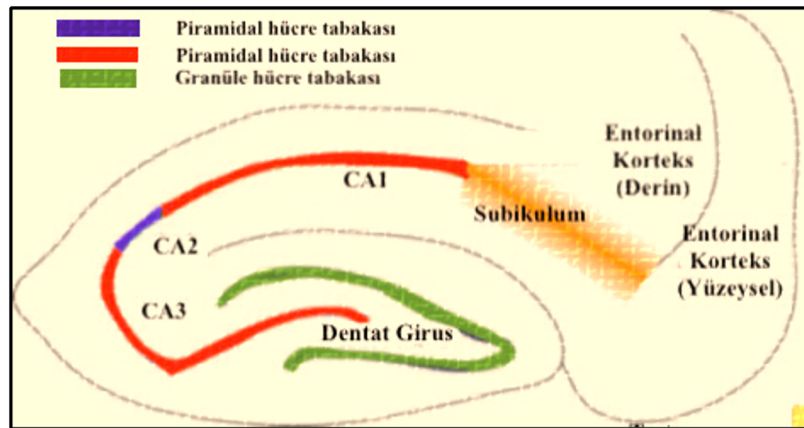
Hipokampüse giden primer afferent yol perforan yol olarak adlandırılmış olup, bu yolun; parahipokampal girusun ön kısmındaki EK'nin II. katmanından girerek DG granül hücrelerine ulaştığı bulunmuştur (Johns, 2014). Mossy (yosunsu) lifleri olarak bilinen

DG'deki granül hücrelerinin aksonları, CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanır. CA3 nöronları, Schaffer kollateralleri aracılığıyla CA1 bölgesine projeksiyon yapar. Daha sonra, CA1'deki piramidal nöronlar, diğer iç hipokampal bağlantılar yoluyla EK'nın daha derin katmanlarına geri projeksiyonlar iletir. EK'dan hipokampüse ve oradan da tekrar EK'ya giden tüm bağlantılar bir devre sistemi oluşturur. Buna trisinaptik yol da denilmektedir (Deng vd., 2010; Johns, 2014). Buna ek olarak, EK'dan gelen perforan yol lifleri sadece DG'nin moleküler katmanında değil, aynı zamanda hipokampüsün CA3 bölgesine de projekte olmaktadır. Subikulum bölgesi CA1 bölgesinden projeksiyonlar almakta olup, hipokampal formasyonun çıkış projeksiyonları büyük ölçüde subikulumdan ve az miktarda da hipokampüsün piramidal hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, DG granül hücrelerinin hilar internöronlardan inhibitör sinyaller aldığı ve CA1 alt bölgesinin de perforan yoldan bağımsız olarak EK'nın III. katmanından girdiler aldığı bilinmektedir (Deng vd., 2010).

Bu çıkış projeksiyonlarının birlikte fimbriyayı oluşturduğu ve daha sonra forniks olarak uzanarak; talamus, hipotalamus, frontal korteks, septal çekirdekler gibi farklı alanlara projekte olduğu gösterilmiştir (Willis ve Haines, 2018).

Şekil 2.3

Şematize Edilip Yalınlaştırılmış Bir Kemirgen Hipokampüsünün Temsili Yapısı



Kaynak: Fröhlich, 2016

2.2.1.1.2 Papez devresi

EK'ya dönen nöral bağlantının ardından forniksin, anterior talamus yoluyla singulat girusa projekte olan hipotalamusun mamiller cisimlerine kadar devam ettiği ve ardından EK ile singulat girus arasında bir haberci görevi gören singulum demetinin bu nöral ağı

tamamladığı belirtilmiştir (John, 2014). Yukarıda bahsedilen bu nöral devre Papez devresi olarak adlandırılmıştır (Willis ve Haines 2018). İlk olarak 1937 yılında James Wenceslaus Papez tarafından tanımlanan Papez devresi hipokampus, hipotalamus, anterior talamus, singulat girus ve bunların ara bağlantılarını içerir. Limbik aktivitelerde bir işlevi vardır, ancak bellek işlemede daha da önemli bir rolü vardır (Ferreira vd., 2020). Sinir lifleri, net bir duygusal deneyim üretmek için, serebral korteksin singulat girusuna ve frontal lobuna yansır. Son olarak, sinyal, korteksin projeksiyonu yoluyla hipokampüse geri döner ve ardından duygusal bellek oluşturulur (Jing vd., 2022).

2.2.1.1.3 Uzamsal haritalama sistemi

Hipokampus ağı hakkındaki bilgiler, çoğunlukla kemirgenler ve maymunlar üzerinde yapılan hayvan çalışmalarının bulgularına dayanmaktadır (Schultz ve Engelhardt, 2014). Öğrenme ve bellek, uzamsal haritalama ve nöroplastisite gibi konular hipokampus ile ilgili çalışmaların yoğunlaştığı alanlardır (Fröhlich, 2016).

Sıçan hipokampusundeki sinir ağının, uzamsal bilgiyi kaydeden bir harita sağlama açısından önemli olduğu uzun zamandır bilinmektedir (O'Keefe ve Dostrovsky, 1971). MTL'de uzamsal navigasyondan sorumlu olan bazı nöronların bulunduğu gösterilmiştir. Yer hücreleri (place units) olarak tanımlanan bu hücrelerin, hayvanın uzamsal koordinatının allosentrik bilgisini işledikleri bulunmuştur (Dumont ve Taube, 2015).

Yer hücrelerinin yanı sıra, sıçanlarda subiküler hücrelerin de konumla ilişkili ateşleme örüntülerine sahip olduğu gösterilmiş ve subikulumun hipokampüsten sinyal olarak kendi projeksiyon bölgelerine güçlü bir şekilde bilgi gönderdikleri öne sürülmüştür (Sharp ve Green, 1994). Medial EK hücrelerinin ateşleme örüntülerini araştırmak için sıçanlarda yapılan bir çalışmada; görsel bir hedefin konumunun değiştirilmesinden sonra medial EK hücrelerinin farklı ateşleme örüntüleri sergilediği gösterilmiştir (Quirk vd., 1992). Medial EK'nin hayvan hareket ettikçe üçgen bir düzende ateşlenen grid hücreleri barındırdığı ortaya konmuştur. Bu hücrelerin, hayvan yönünü bulduğunda belirli bir düzende aktive olduğu ve dış ipuçlarından bağımsız bir nöron haritası olduğu rapor edilmiştir (Hafting vd., 2005). Yer hücresi ile grid hücresi arasındaki temel fark örüntülerle ilişkilidir. Yer hücreleri hayvan herhangi bir konumdayken ateşlenirken; grid hücrelerinin üçgen bir alan oluşturan birden çok bölgede ateşlendiği gösterilmiştir (Moser vd., 2008).

Sıçanlar, postsubikulumda bulunan baş yönü hücrelerine sahiptir (Ranck, 1985; Taube vd., 1990). Bu özelleşmiş nöronların yalnızca hayvanın başı yatay düzlemde belirli bir

yöne baktığında etkinleştirdiği keşfedilmiştir (Taube vd., 1990). Bu hücrelerin, sıçanların navigasyon sistemlerinde önemli (Muller vd., 1996) ve uzamsal bellekle ilişkili oldukları öne sürülmüştür (Poucet vd., 2001). Devam eden çalışmalar sıçanlarla, sadece medial EK'de değil aynı zamanda komşu parasubikulumda da bulunabilen bir hücre olan, border hücresinin keşfini sağlamıştır. Border hücrelerinin, hayvan sınırlar boyunca hareket ettiğinde ateşlendiği gösterilmiş olup (Solstad vd., 2008), grid hücrelerinin, dağınık-karmaşık bir ortamda border hücreleri ve yer hücrelerinin yardımıyla navigasyonu yönetme potansiyeline sahip olabileceği, bilgisayar tabanlı navigasyon konsepti kullanılarak gösterilmiştir (Edvardson vd., 2020).

2.2.2 Öğrenmenin nörobiyolojisi

Nörobiyolojik yollar aracılığı ile bellek oluşumunun temelini, öğrenme sırasında aktif hale gelen nöral devrelerde oluşan sinaptik güç ve yapısal değişiklikler olduğu düşünülmüştür. Glutamat, nitrik oksit (NO) ve asetilkolin gibi çeşitli nöromediyatörler sinaptik iletimi ve reseptör dinamiklerini etkileyerek öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli bir rol oynar (Bernabeu vd., 1995; Gold ve Korol, 2010; Matsuno vd., 2019).

Bliss ve Lomo tarafından tavşan hipokampal sinapsları uyarılarak yapılan çalışmalarda sinaptik gücün uzun süreli, kalıcı bir biçimi olan uzun süreli potansiyasyon (LTP) keşfedilmiş (Bliss ve Lomo, 1973) ve bu keşif öğrenme ve bellek alanı için kritik bir gelişme olmuştur (Laroche, 2010). Günümüzde LTP'nin ve sinaptik güçte azalma ile ilişkili bir durum olan uzun süreli depresyon (LTD)'un öğrenme ve bellek ile ilişkili kritik olaylar oldukları bilinmektedir (Collingridge vd., 2010). Dendritik dikenlerdeki yapısal değişiklikler, reseptör yoğunluğundaki dinamik değişiklikler ve sinaptik budama (pruning) da sinaptik plastisite ve bellek konsolidasyonunda rol oynayan önemli mekanizmalardandır (Gold ve Korol, 2010).

2.2.3 Nörotrofinler ve öğrenme-bellek

Nörotrofinler büyüme faktörleri ailesine ait proteinler olup, sinir sistemindeki nöronların gelişimleri, işlevleri ve hayatta kalmaları için gereklidirler. Nörotrofinlerin sinaptik plastisitede rol oynadıkları ve sinaptik etkinliğin düzenlenmesinde önemli görevlerinin olduğu bilinmektedir (Thoenen, 1995; Xie vd., 2000).

1950'lerde, NGF'nin sinir büyüme faktörlerinin ilk üyesi olarak tanımlanmasından sonra (Aloe, 2011), nörotrofinlerin başka aile üyelerinin de bulunduğu keşfedilmiştir (Lewin ve

Barde, 1996). Aile üyeleri; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4 (NT-4), nörotrofin-6 (NT-6) (Tessarollo ve Hempstead, 1998) ve nörotrofin-7 (NT-7)'dir. Ailenin son iki üyesi balıklarda bulunmuş olup memelilerde yoktur (Omar vd., 2022). Memelilerde bulunan NGF, BDNF, NT-3 ve NT-4 ailenin çekirdeğini oluşturur (Kakizawa, 2021) ve hipokampus dahil beyinde birden çok bölgede eksprese olurlar (Omar vd., 2022).

Nörotrofinler etkilerini nöronların yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler (Aloe, 2011). İki sınıf reseptör ile etkileşime girerler. Bunlardan ilki tropomiyozin-ilişkili kinaz (Trk) reseptörleridir. Diğeri ise tümör nekroz faktör (TNF) reseptör süper ailesinin bir üyesi olan p75NTR'dir. Nörotrofik faktörler Trk reseptörlerinin farklı alt tiplerine bağlanarak etkilerini gösterirler. NGF, TrkA ile etkileşime girer, BDNF ve NT-4 TrkB'ye bağlanır. NT-3 ise TrkC ile etkileşime girer (Misiak vd., 2014). Nörotrofinler etkilerini MAPK (mitojenle etkinleşen protein kinaz) ve PI3K (fosfatidilinositol-3-kinaz) gibi hücre içi sinyal yolları aktive ederek gösterirler (Castillo ve Escobar, 2011). Nörotrofinlerin nörotransmitter salınımını artırıcı (Canossa vd., 1997), sinaptik modülatör (Poo, 2001) etkilere de sahip oldukları ileri sürülmüştür.

NGF, BDNF ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörün eksikliğinin ileri yaşlardaki bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Forlenza vd., 2015; Lee vd., 2015). NGF'nin intrahipokampal infüzyonunun yaşlı sıçanlarda uzamsal öğrenmeyi geliştirdiği gösterilmiş olup, NGF'nin bu etkisi, hipokampal kolinerjik aktivitede artış ile ilişkilendirilmiştir (Pelleymounter vd., 1996).

BDNF'nin bilişsel işlevler ile ilişkisini aydınlatmak üzere yapılan araştırmalar bu nörotrofinin hipokampüste LTP ekspresyonunu olumlu yönde etkilediğine (Korte vd., 1995); LTD'yi ise presinaptik mekanizmalar aracılığıyla önlediğine (Kumura vd., 2000) işaret etmiştir. Yapılan çalışmalar ile BDNF ekspresyonunun bağlamsal öğrenmeye bağlı olarak hızlı bir şekilde indüklendiği (Hall vd., 2000) ve BDNF'nin DG'de medial perforan yol granül hücrelerinin sinapslarında kısa süreli plastisiteyi düzenlediği (Asztely vd., 2000) gösterilmiştir.

Diğer bir nörotrofin olan NT-3'e ait genin beyinde DG'de yüksek oranda eksprese olduğu ve NT-3'ün hipokampal nörogenezi ve sinaptik plastisiteyi regüle ettiği gösterilmiştir (Shimazu vd., 2006). Sıçan somatosensöriyel korteksinde yapılan çalışmalar da NT-3'ün

sinaptik etkinliği artırdığına işaret etmiştir. Bu etkiye hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun regülasyonun aracılık ettiği ve böylece ikinci haberci yollarının modülasyonun gerçekleşebildiği bildirilmiştir. NT-3'ün merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotransmisyonu da etkileyebildiği; örneğin striatumda dopamin metabolizmasını artırdığı gösterilmiştir (Chalazonitis, 1996).

NT-4 ile yapılan çalışmalara bakıldığında bu nörotrofinin hipokampal glutamaterjik sinaptik transmisyonu artırdığına; uzun süreli belleğin oluşmasında ve hipokampal LTP'nin sürdürülmesinde önemli rol oynadığına ilişkin prelinik çalışmalara rastlamak mümkündür (Xie vd., 2020). NT-4'ün intraserebroventriküler infüzyonunun, yaşlı sıçanlarda bozulmuş olan edinim becerisi ve uzamsal bellek üzerinde olumlu etkiler gösterdiği raporlanmıştır (Fischer vd., 1994).

Buna benzer pek çok sayıda çalışma nörotrofinlerin öğrenme ve bellek fonksiyonlarındaki olumlu nöroplastik etkilerini ortaya koymuştur.

2.2.4 Epigenetik mekanizmalar ve bellek oluşumu

Hem deklaratif hem de deklaratif olmayan bellek sistemleri için kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe dönüşümde yeni protein sentezi gerekmektedir. Bu dönüşümün, gen ekspresyonunda bazı değişiklikler anlamına geldiğine işaret edilmiştir (Squire vd., 1996). Epigenetik düzenlemenin uzun süreli belleğin oluşumunda ve düzeltilmesinde önemli olduğu belirtilmiş olup, öğrenme ve bellek ile ilgili olarak epigenetik düzenlemenin iki işlevi olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan biri öğrenmede gen ifadesi değişikliklerinin desteklemesi ve izin verilmesi iken, diğeri ise bu değişikliklerin bellek konsolidasyonu için devam etmesine yardımcı olmaktadır (Guan vd., 2015). Deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu ve post-translasyonel histon modifikasyonları, düzenleyici epigenetik süreçlerden ikisidir. Epigenetik süreçler, DNA yapısının yoğunlaşmasına ve gevşemesine yol açar. Bu nedenle, transkripsiyonel mekanizmalar sırasıyla ya baskılanır ya da aktive edilir (Kim ve Kaang, 2017).

Epigenetik açıdan, histonlar ve diğeri ilgili proteinleri içeren DNA-protein kompleks yapılarına karşılık gelen kromatinin üç durumunun var olabileceği belirtilmiştir. Bunlardan biri olan ökromatin, transkripsiyona açık ve aktif olan durumdur. Diğeri; kompakt bir durum ve transkripsiyon açısından baskılayıcı etki gösteren konstitütif heterokromatindir. Sonuncusu ise tam olarak tanımlanmamış olan fakültatif heterokromatindir (Arney ve Fisher, 2004). Kromatin üzerine çalışmalarda, kromatin

modifikasyonunun; DNA'daki sitozinlerin metilasyonu ve histon proteinlerinin modifikasyonları sonucunda ortaya çıkan bir olgu olduğu ortaya konmuştur. Ökaryot bir organizma olan *Neurospora crassa*'da (Russo ve Pandit, 1992) DNA metilasyonunun rolünü inceleyen bir dizi çalışma yapılmıştır (Irelan ve Selker, 1997; Rountree ve Selker, 1997). Hâkim görüş, metilasyonun, heterokromatini susturan ve transkripsiyonu önleyen baskılayıcı bir faktör olarak hareket ettiği yönünde oluşmuştur (Rountree ve Selker, 2010).

Kromatinin yeniden şekillenmesinin ve epigenetik süreçlerin bellek oluşumu ve konsolidasyonundaki kritik rolü ortaya konmuştur (Kim ve Kaang, 2017). Örneğin; Zovkic ve arkadaşları (2013) tarafından histon modifikasyonları ile hipokampal bağımlı davranış testleri arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (Zovkic vd., 2013). Uzun süreli bellek oluşumu ve kromatin yapısının nasıl etkileşime girdiğini araştırmak için, sıçanlar üzerinde bağlamsal korku koşullanmasını kullanan bir deney gerçekleştirilmiş, bağlamsal korku koşullamasının hipokampal CA1 bölgesinde histon asetilasyonu yoluyla kromatin değişikliğine neden olduğu gösterilmiştir (Levenson vd., 2004). Bu deney, Levenson ve arkadaşlarının öne sürdüğü gibi, uzun süreli bellek oluşumu gerçekleşirken heterokromatinin yapısal değişikliklerden geçtiğini göstermiştir. Ayrıca, histon deasetilazların inhibisyonunun LTP'nin artan indüksiyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. *Aplysia*'da yapılan diğer epigenetik bir çalışmada da kromatin yapısı ve gen ekspresyonlarının sinaptik plastisite üzerinde önemli rolleri olduğu bulunmuştur (Guan vd., 2002). Başka bir araştırmada, cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB)'in hipokampal bağımlı deklaratif bellek oluşumunda, kısa süreli bellekten uzun süreli bellek sürecine geçişte rol aldığı belirtilmiş, hem deklaratif hem de non-deklaratif bellek sistemlerinin özellikle CREB'e bağlı transkriptif faktörlere dayandığı sonucuna varılmıştır (Squire vd., 1996). Bu çalışmalar açıkça göstermektedir ki öğrenme-bellek fonksiyonları epigenetikten ve ilgili mekanizmalardan önemli ölçüde etkilenmektedir.

2.2.4.1 Bellek konsolidasyonu

Bellek konsolidasyonuna ilişkin iki mekanizmanın olduğundan bahsedilmektedir. Bunlardan biri, deneyimle ilgili anı edinilir edinilmez nöral devrelerde lokal olarak meydana gelen konsolidasyonu ifade etmektedir. Diğeri ise sistem düzeyinde ilerleyen konsolidasyona karşılık gelmektedir (Dudai, 2004). Lokal seviyede olan sinaptik

konsolidasyonda NO ve glutamat gibi nöromediyatörler görev alır (Bernabeu vd., 1995; Matsuno vd., 2019). Sistem konsolidasyonu ise daha uzun zamanda gerçekleşir.

Motor öğrenme üzerine yapılan bir çalışma, motor becerinin pekiştirilmesinin belirli bir süre gerektirdiğini ortaya koymuştur. Bulgular, bir motor görevin pekiştirme sürecinin yeni bir görevin verilmesi ile aniden kesintiye uğraması halinde, pekiştirmenin engellendiğini göstermiştir (Brashers-Krug vd., 1996). Elektrokonvülsif yöntem ile tedavi edilen depresyon hastalarında retrograd amnezi üzerine yapılan bir klinik çalışmada uzak anıların konsolidasyonu için zamanın önemli olduğu gösterilmiştir. Öyle ki anıların oluşumundan sonra zaman geçtikçe, konvülsif tedavinin bir sonucu olarak uzak anıların hasarlandığı bulunmuştur (Squire vd., 1975).

Sistem konsolidasyonun üzerine ortaya çıkan modellerden bahsetmek önemlidir. Alvarez ve Squire'a (1994) göre konsolidasyon, hipokampus da dahil olmak üzere MTL sisteminin farklı bölümlerini (EK, perirhinal korteks ve parahipokampal korteks) içerir. Bu kısımlar ve bunların neokorteks ile iletişimi, deklaratif belleğin işlenmesi için çok önemlidir (Squire ve Zola-Morgan, 1991). Anıların geçici olarak MTL sisteminde depolandığı düşünülmektedir (Alvarez ve Squire, 1994). Dolayısıyla, öğrenme sırasında neokorteks ve MTL'nin birbirleriyle etkileşim içinde olması önem taşımaktadır. Neokorteksteki nöral sistem, aktive edildiğinde ve anılar üretilmeye başlandığında, zaman içinde MTL'nin desteğiyle bilgileri adım adım yeniden yapılandırma yeteneği geliştirir. Ayrıca, neokorteksin sürecin sonunda uzun süreli bellek depolamasının tam kontrolüne sahip olduğu ve artık öğrenilecek diğer yeni bilgilerle ilgilenen MTL'ye bağımlı olmadığı öne sürülmüştür (Alvarez ve Squire, 1994). MTL'si çıkarılmış olan amnezik hastanın, semantik bilgileri hatırlayabilmesi ve erken dönem anılarını koruyabilmesi, ancak yeni bilgi edinmede başarısız olması, bu durumun altında yatan mekanizmaları açıklığa kavuşturmuştur (Scoville ve Milner, 1957). Elde edilen bilgiler, hipokampus ve ilgili MTL bileşenlerinin yeni edinilen, epizodik anıların oluşturulmasında çok önemli olduğuna işaret etmiştir (Nader, 2013). Bununla birlikte, standart bellek konsolidasyonu kavramının deklaratif bellek türleri için ayırt edici bir özellik göstermediği açıklanmıştır (Baars ve Gage, 2010).

Çoklu iz (Nadel ve Moscovitch, 1997) teorisine göre, hipokampusun, uzak epizodik anıları bile desteklediği belirtilmiştir. Deklaratif edinilen bilgilerin hipokampal komplekste kodlandığını ve bu bilgileri kodlayan nöronların neokortekste ki diğer

nöronlar için izler taşıdığı ileri sürülmüştür. Araştırmacılar yalnız bellek izini oluşturan hipokampal-neokortikal nöral ağları ifade etmekle kalmamış, aynı zamanda, bu izin yeniden etkinleştirilmesinin hipokampal yapıda yeni kodlanmış bellek izlerinin gelişmesine sebep olduğu yeni bir anlayış önermişlerdir. Nadel ve Moscovitch'e göre, bu bellek izleri, ilk epizodik bilginin bir kısmını içermekte ve semantik bilginin epizodik kısımdan ayrılmasını sağlamaktadır. Sonuçta, başlangıçta edinilen epizodik bilginin anlamsal yani semantik yönü depolanır ve konsolidasyon sonucunda hipokampal yapıdan bağımsız hale gelir (Nadel ve Moscovitch, 1997).

Yeni bir model olan rekabetçi iz teorisine göre (Yassa ve Reagh, 2013) hipokampüsün edinimi hatırlama sırasında belleğin yeniden bağlamsallaştırılmasında rol oynadığı ve uzak anıların, hipokampüsün etkisi sonucunda hatırlandıklarında yanıltıcı unsurlar içerebileceği savunulmuştur. “False memory” olarak adlandırılan bu durum hipokampüsün uzak anılarla aktif olarak etkileşim içinde olabileceğini göstermiştir.

Daha yakın zamanda, bellek konsolidasyonuna yeni bakış açıları gelmiştir. Neokortikal engram (bellek izi) hücrelerinin ilk öğrenmede üretildiği gösterilmiş olup, zaman içinde, bu bellek izi hücrelerinin, hipokampal bellek izi hücrelerinin yardımıyla olgunlaştığı belirtilmiştir (Kitamura vd., 2017).

2.2.5 Öğrenme ve bellekteki nörotransmitter sistemleri ve sinyal yolları

Nörokimyasal sinir iletim yollarını düzenleyen nörotransmitterlerin bilişsel işlevdeki rolü önem taşımaktadır (Lobo ve Summavielle, 2016). Öğrenme ve bellekle ilgili nörotransmitter sistemleri ve sinyal yolları **Tablo 2.1**'de verilmiştir.

Öğrenme ve bellekle ilgili yakından ilgili iki ana nörotransmitter glutamat ve γ -aminobütirik asit (GABA)'dır. Glutamat, kortikal ve hipokampal bölgelerde öne çıkan bir transmittedir (Fonnum, 1984). Nöronların ateşlenmelerini etkilediği bilinmektedir. Sodyum glutamatın, değişen konsantrasyonlarda sinir hücrelerini daha aktif hale getirdiği erken dönem çalışmalarla saptanmıştır (Hayashi, 1954). Sonraları, öğrenme ve bellek açısından bir dizi glutamat reseptörü araştırma konusu olmuş, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri olarak adlandırılan iyonotropik glutamat reseptörlerinin bellek ve öğrenmeden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Riedel vd., 2003). Bir başka iyonotropik glutamat reseptörü türü olan AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit) reseptörleri de öğrenmeye etki eden nöronal uyarım ile ilişkilidir. Buna karşılık,

metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler) konsolidasyon ve hatırlama yoluyla bellek oluşumunun modülasyonunda rol oynar (Riedel vd., 2003).

NMDA reseptör komplekslerinin aktivasyonu, hipokampüste LTP'nin indüklenmesi için anahtar bir mekanizma olarak araştırılmıştır. Bu aktivasyonun sinaptik mekanizmaları tetiklediği ve sinapsları güçlendirdiği bulunmuştur (Bliss ve Collingridge, 1993). Hipokampüste CA1 bölgesindeki LTP ve LTD, en çok çalışılan sinaptik plastisite biçimleri olarak belirlenmiştir. Bunların başlaması NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlanmıştır (Citri ve Malenka, 2008). Hipokampüste yapılan bir başka çalışmada, AMPA reseptör sinyalinin, LTP ve LTD sırasında meydana gelen sinaptik değişikliklerin oluşmasında rol oynadığı ortaya konmuştur (Song ve Huganir, 2002).

Tablo 2.1

Öğrenme ve Bellekle İlgili Nörotransmitter Sistemleri ve Sinyal Yolları

Nörotransmitterler and Yolaklar	Kaynak
Serotonin, Dopamin, Noradrenalin	Dunn, 1980; Murchison vd., 2004, Wu vd., 2016; Sitaraman vd., 2008
Adrenalin	Introini-Collison ve McGaugh, 1988; Oliveira vd., 2018; Sitaraman vd., 2008
Glutamat	Hayashi, 1954; Riedel vd., 2003
Asetilkolin	Maurer ve Williams, 2017
Histamin	Passani vd., 2014
Gama-aminobütirik asit	Myhrer, 2003
Nitrik oksit	Gage vd., 2013; Steinert vd., 2010

Glutamat MSS'nin ana eksitatör mediyatörü iken (Zhou ve Danbolt, 2014), GABA ana inhibitör nörotransmitteridir (Heaney ve Kinney, 2016). GABA-A ve GABA-B reseptörlerinin memeli MSS'sindeki iki GABA reseptör kategorisi olduğu belirtilmiş olup (Hill, 1985) GABA-A reseptörlerinin muhtemel izoformları olan GABA-C reseptörlerinin de var olduğu ortaya koyulmuştur (Gasbarri ve Pompili, 2014). GABA-A ve GABA-B reseptörlerini aktive eden ilaçların hayvan ve insanlarda belleğe zarar verdiği gösterilmiş olup, GABAerjik nörotransmisyonu azaltan ilaçların belleği destekleyici etkileri olduğu belirtilmiştir (Brioni, 1993). GABA işlevleri üzerine yapılan bir başka çalışmada da, sistemik prenatal hipoksi-iskemi uygulanan sıçanlarda ortaya

ıkan ğrenme ve bellek bozukluğu artmış GABAerjik aktivite nedeniyle bozulan nörotransmitter homeostazı ile ilişkilendirilmiştir (Cunha-Rodrigues vd., 2018).

Bilişsel işlevler ile ilgili son derece önemli bir nörotransmitter de asetilkolin (ACh)'dir. MSS'de kolinerjik nöronların üç ana bölgede bulunduğu, bunlardan birinin bazal n beyin olduğu ortaya koyulmuştur (Maurer ve Williams, 2017). Bazıları kolin asetiltransferaz (ChAT) içeren bazal n beyin nöronları, serebral kortekse projeksiyon yapar (Zaborszky vd., 2012). Bazal n beyin lezyonlarının kortikal ChAT aktivitesinde ve sıçanların görsel dikkat performanslarında azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir. Çalışmada, kolinerjik sistemin dikkat ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Muir vd., 1994). Bellek ve dikkat arasındaki etkileşime dayalı fonksiyonların bazal n beyin kaynaklı kolinerjik projeksiyonlara dayandığı rapor edilmiştir (Maurer ve Williams, 2017). Bazal n beyindeki kolinerjik nöronlar hipokampüs, neokorteks, EK ve diğerlerine projeksiyon yapar (Perez-Lloret ve Barrantes, 2016). Hipokampüs tarafından alınan bu kolinerjik nöral projeksiyonlar bilişsel işlevler için oldukça önemlidir (Maurer ve Williams, 2017). Bazal n beyin nöron projeksiyonlarını içeren (Frielingsdorf vd., 2006) ve hipokampüs ile karşılıklı bağlantılı olan (Teles-Grilo Ruivo ve Mellor, 2013) medial septumun uyarılması, kolinerjik nöronları hasar görmüş sıçanlarda uzamsal belleği geri kazandırmıştır (Jeong vd., 2014). İnsanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, skopolamin uygulamasının sonucu olarak, santral muskarinik kolinerjik reseptörlerin bloke edilmesinin yeni bilgilerin kodlanmasında aksamaya neden olduğu gösterilmiş olup, yeni bilgilerin asosiyatif öğrenme göreviyle ilgili olması sebebiyle ACh'nin asosiyatif öğrenme ile bir ilişkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (Atri vd., 2004). alışmalar, uyanıklık sırasında yüksek ACh seviyelerinin, mevcut anılardan gelen girişimi önleyerek hipokampüste yeni öğrenmeyi indüklediğini göstermiştir. Uyku sırasında düşük ACh seviyelerinin ise bellek konsolidasyonunu artırdığı açıklanmıştır (Hasselmo, 1999).

ACh'nin LTP üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (Hasselmo, 2006). Muskarinik kolinerjik iletimin LTP süreci için önemli ve gerekli olduğu sıçan hipokampal kesitlerinde spike-pairing uyarın-eşleştirme indüksiyonu kullanılarak gösterilmiş ve kolinerjik sinyalin hipokampal plastisitede hayati önemi olduğu ileri srlmştir (Adams vd., 2004). Nitekim kolinerjik reseptörlerin bir muskarinik agonist olan karbakol ile önceden aktive edilmesinin, sıçan hipokampüsünde LTP indüksiyonunu önemli ölçüde artırdığı ve güçlendirdiği ortaya koyulmuştur (Cohen vd., 1998).

ACh'nin LTP'nin yanı sıra, hipokampal nörogenez ve BDNF işlevleri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Maurer ve Williams, 2017). Sıçanlarda bazal ön beyinde oluşturulan kolinerjik nöron hasarının, DG'nin granül hücre tabakasında yeni nöronların sayısında azalmaya neden olduğu bulunmuş ve bu sonuç bazal ön beynin kolinerjik innervasyonunun hipokampal nörogenezdeki önemine ışık tutmuştur (Cooper-Kuhn vd., 2004). ACh'nin nikotinik reseptörlerinin BDNF ile ilişkisinin sıçanlar üzerinde araştırıldığı bir başka çalışmada ise sıçan hipokampusünde BDNF mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun akut nikotin uygulaması ile azaldığı; kronik nikotin uygulaması ile ise arttığı gösterilmiştir (Kenny vd., 2000).

Serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi monoamin nörotransmitterlerin de bellek ve öğrenme ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Wu vd., 2016). Katekolaminlerin bellek üzerindeki etkileri kompleks olup, bellek oluşumunda hayati öneme sahip olmasa da belleği belli şekillerde etkilediği düşünülmektedir (Dunn, 1980). Örneğin dopaminerjik ilaçların Parkinson hastalarında anıları hatırlamaktan ziyade, çalışma belleği görevlerinde yanıt süresini ve doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir (Lewis vd., 2005).

Literatürde adrenalinin öğrenme ve bellek ile ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalara rastlamak mümkündür. Örneğin farelerde stresli bir uyarı takiben salınan adrenalinin bağlamsal korku anılarıyla ilişkili genlerin ekspresyonlarının artmasına yol açtığı ve böylece bağlamsal korku belleğinin oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (Oliveira vd., 2018). Yapılan çalışmalar adrenalinin farelerde bellek depolanmasını kolinerjik sistem aracılığı ile etkileyebildiğine işaret etmiştir (Introini-Collison ve McGaugh, 1988). Murchison ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise noradrenalin eksikliğinin farelerdeki korku belleğini geçici olarak bozduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada, hipokampüste $\beta 1$ adrenerjik sinyal yolunun bağlamsal anıların hatırlanması ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (Murchison vd., 2004).

Öğrenme ve bellek işlevlerinin *Drosophila* üzerinde incelendiği bir başka çalışmada ise serotonerjik sinyallerin öğrenmede önemli olduğu gösterilmiş ve ayrıca serotonerjik nöronların negatif bir pekiştirici olarak hizmet edebilecekleri ileri sürülmüştür (Sitaraman vd., 2008).

Histamin de bilişsel işlevleri etkilediği bilinen bir mediyatördür (Passani vd., 2014). Histamin'in intraserebroventriküler uygulanmasının, sıçanlarda bellek süreçlerini etkilediği (de Almeida ve Izquierdo, 1986; 1988) ve yaşlı sıçanlarda anıları hatırlamayı

iyileştirici etkisine H_1 reseptörlerinin aracılık ettiği öne sürülmüştür (Kamei ve Tasaka, 1993). Histamin'in H_2 ve H_3 reseptör agonistlerinin de sıçan hipokampüsünde korku koşullanmasından sonra bellek gelişimini destekledikleri ileri sürülmüştür (Giovannini vd., 2003). Diğer yandan sıçan ventral hipokampüsünde yapılan bir çalışmada histaminin öğrenmeyi olumsuz şekilde etkilediği ve bu olumsuz etkinin H_1 reseptör blokörü tarafından ortadan kaldırıldığı ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada H_2 antagonisti etkisiz bulunmuştur (Alvarez vd., 2001). Bu bulgu H_1 ve H_2 histamin reseptörlerinin öğrenme sürecini kontrol etmekte birbirlerinden farklı etkilerinin olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Alvarez, 2009). Literatürde histaminin H_3 reseptör alt-tipinin de bellek ile ilgili görevleri olabileceğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin histamin H_3 reseptörlerinin invers agonistlerinin farelerin obje tanıma testinde unutulmuş anıyı hatırlanmalarını sağladığı, insanlarda ise obje tanımayı kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (Nomura vd., 2019).

Su labirenti ve pasif sakınma gibi bazı davranış testlerinin nörotransmitter sistemleriyle ilişkilendirildiği araştırmalar üzerine yapılan bir meta-analiz, glutamat ve ACh'nin uzamsal navigasyon konusunda diğerlerine kıyasla daha yoğun bir şekilde çalışıldığını göstermiştir. GABA, glutamat ve dopaminin, hayvanların uzamsal navigasyonu sürdürebilmeleri için en gerekli sistemler olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, dopamin ve glutamatın, korku öğrenmesinde en önemli nörotransmitterler olduğu kaydedilmiştir (Myhrer, 2003). Bu meta-analizde noradrenalin'in öğrenme ve belleği daha az oranda etkilediği ileri sürülmüştür (Myhrer, 2003).

Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arginin'den sentezlenen bir nöromediyatör olan NO, beyin bilişsel işlevlerinde, özellikle de öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. NO'nun nöronal bir haberci olarak hareket ettiği, hücre zarları boyunca yayıldığı, LTP ve LTD dâhil sinaptik plastisite açısından önemli olan ikinci mesajcı olan cGMP'nin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (Paul ve Ekambaram, 2011). Hipokampüsün CA1 bölgesinin NOS aktivitesi gösterdiği bilinmekte olup, NOS enzimlerinin inhibisyonunun sıçanlarda uzun ve kısa süreli bellek fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (Harooni vd., 2009). NMDA reseptörü aracılığıyla aktive olan glutaminerjik nörotransmisyonun NO salgılanmasını artırdığı sıçanlarda gösterilmiştir (Rivot vd., 1999).

2.2.5 Nörogenez ve öğrenme

Nörogenez terimi, nöral kök hücrelerin yeni nöral hücrelere dönüşümünü ifade etmek için kullanılan bir terimdir (Jin, 2016). Nöral kök hücreler hem yavru hem de erişkin memelilerin sinir sisteminde bulunur (Gage, 2000). Birden çok beyin bölgesinde gösterilmiştir.

Hipotalamusun yetişkin farelerde nörogenez ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kokoeva vd., 2005). Fares ve arkadaşlarının (2019) çalışmaları, hipokampüsün DG'nin subgranüler bölgesi ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesi olmak üzere iki ana nörogenez bölgesinin varlığını göstermiştir. Yetişkin farelerin beyinde subventriküler bölgeden üretilen öncü hücrelerin uzaklara göç ettiği ve olfaktör bulbus'taki nöral hücrelere dönüştüğü bulunmuştur (Lois ve Alvarez-Buylla, 1994). Yetişkin subgranüler zonda ise, progenitor hücrelerin ve ardından nöroblastların üretildiği (Ming ve Song, 2011), tüm olgunlaşmamış nöral hücrelerin granül hücre katmanına göç etmeye başladığı ve hipokampüsteki DG'nin granül hücrelerine dönüştüğü ifade edilmiştir. Dendritik büyüme DG'nin moleküler katmanına doğru ilerlerken aksonal büyüme CA3 bölgesine doğru gerçekleşmektedir (Zhao vd., 2006). Sıçanlardaki hipokampal nörogenezde, hücrelerin farklılaşmak için DG'ye göç ettiği ve doğumdan itibaren üç ay içinde, farklılaşmış granül hücrelerinin dramatik bir şekilde bu bölgede arttığı gösterilmiştir (Altman ve Das, 1965). Otoradyografi yöntemi kullanılarak yetişkin sıçanlarda DG'deki yeni doğan hücrelerin zaman içinde ağırlıklı olarak nöral hücrelere dönüştüğü, buna karşın hücrelerin küçük bir kısmının radial glia özellikleri gösterdiği ortaya konulmuştur (Cameron vd., 1993).

Nörogenez ve nörogenezin öğrenme üzerindeki etkileri günümüze kadar araştırılmış olup, veriler, yetişkin nörogenezinin uzamsal öğrenme ve tanıma belleği ile pozitif etkileşim içinde olduğunu göstermektedir (Thuret vd., 2009; Deng vd., 2010). Araştırmalar, su labirenti gibi hipokampal bağımlı edinim testlerinin nörogenez ile karmaşık bir ilişkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Nitekim bu testlerin, bazı faktörlere (edinim yoğunluğu, süresi ve görevin spesifik versiyonu gibi) bağlı olarak yeni nöronların doğumunu artırabildiği veya azaltabildiği gösterilmiştir (Döbrösy vd., 2003).

Nörogenezin, hipokampal bellek kapasitesini artırabileceği, nörogenezdeki azalmanın ise hipokampal bellek kapasitesini zorlayabileceği ve sonraki öğrenme için hazırlanma sürecini geciktirebileceği ifade edilmiştir (Alam vd., 2018). Benzer şekilde, hipokampal nörogenezin unutma sürecini düzenleyebildiği ve hatta infant amnezisine yol açabildiği

ileri sürülmüştür (Akers vd., 2014). Kuşlarda uzamsal öğrenmenin hipokampal nörogenez ve nöronal turnover ile ilişkili olduğu raporlanmış ve bu kuşların, özellikle sonbahar mevsiminde, depoladıkları yiyecekleri bulmak için uzamsal haritalarına erişimlerinin olduğu ifade edilmiştir (Barnea ve Nottebohm, 1994). Yetişkin kanaryaların beyinlerinin gelişmiş vokal merkezinde eskilerinin yerine yeni nöronlar üretebildiği belirtilmiş ve bu süreç motor öğrenme ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, beynin sürekli nöral değişiklikler yoluyla kendini uyarlama ve potansiyel olarak onarma yeteneğini göstermektedir (Alvarez-Buylla vd., 1990).

Yapılan çalışmalar zenginleştirilmiş bir çevrenin gelişmiş bir öğrenme ve bellek kapasitesi için önemini ortaya koymuştur. Farklı unsurlar içeren çevresel alanların farelerde yeni sinir hücrelerinin gelişimini desteklediği ve hipokampal aktiviteyi artırdığı bildirmiştir (Gage, 2004). Zenginleştirilmiş çevrenin yanı sıra fiziksel aktivitenin de nörogenezi desteklediği bilinmektedir. Fiziksel aktivitenin farelerde DG'de nörogenezin yanı sıra LTP'yi de arttırdığı ve uzamsal öğrenmeyi iyileştirdiği gösterilmiş; DG'deki LTP artışına yeni nöral hücrelerin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (van Praag vd., 1999).

Diğer yandan stresin nörogenezi olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu belirlenmiştir. Sıçanlara uygulanan doğum öncesi stresin, yavruların bilişsel performanslarını bozduğu ve DG'de hücre proliferasyonu üzerinde zararlı etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Stres grubundaki yavrularda hipokampüste granül hücre popülasyonunun ilerleyen yaşa rağmen düşük seviyelerde kaldığı görülmüştür (Lemaire vd., 2000).

2.2.6 Nöroplastisite

Evrin, gelişmiş beyinlere plastisite adı verilen bir yetenek kazandırmıştır. Bu, beynin sinirsel bağlantılarını sürekli olarak uyarlama ve değiştirme yeteneğini ifade eder (Ramirez ve Arbuckle, 2016). Plastisite rastgele değildir; beynin bağlantılarını hayatta kalmayı ve diğer hayati işlevleri destekleyecek şekilde düzenlemesine olanak tanıyan seçici bir süreçtir (Fares vd., 2019). Nörogenezin plastisiteye katkıda bulunabileceğini söylemek mümkündür. Öyle ki, beyin hasarından sonra nörogenez sadece DG ve subventriküler bölgede değil, aynı zamanda yaralanma bölgelerinde de gösterilmiştir. Bu durum, hasarlı olanların yerine yeni hücrelerin üretilmesiyle sonuçlanır ve böylece MSS'de plastisite ve restorasyon sağlanmış olur (Taupin, 2006).

Önceki çalışmalardan elde edilen veriler, sinaptik plastisitenin öğrenme ve bellek için gerekli olduğunu bildirmektedir (Martin vd., 2000). Nöronlar, çevre hücrelerden sinaptik girdi biçiminde sürekli olarak büyük miktarda bilgi alırlar. Girdinin büyük çoğunluğu, beyindeki uyarıcı sinaptik iletme aracılık eden ve postsinaptik nöronun dendritik ve somatik bölmeleri tarafından entegre edilen binlerce dendritik dikende meydana gelir. Dendritik dikenlerin sinapslar aracılığıyla iletilen biyokimyasal ve elektrik sinyallerini şekillendirmede işlevsel rol oynadığı bilinmektedir (Tønnesen ve Nägerl, 2016). Nitekim sinaptik olayların nöronlarda dendritik dikenlerdeki yapısal değişiklikler tarafından kompakt hale getirilmiş olduğu ve sinapsların sürdürülebilir olarak yeniden şekillenmesinin uzun süreli belleği güçlendirdiği bildirilmiştir. (Lamprecht ve LeDoux, 2004). Sinaptik değişimin bellek ile bağlantısı, LTP ve LTD dâhil olmak üzere sinapsların etkinliğinde uzun süreli değişikliklerin varlığını ortaya koyan elektrofizyolojik veriler sayesinde daha çok aydınlanmıştır. Yeni görüntüleme teknolojileri sayesinde sinaptik diken morfolojisinde gözlemlenebilen değişiklikler de konu ile ilgili bilgilerin artmasına katkıda bulunmuştur (Abraham vd., 2019).

Sinaptik plastisitenin, öğrenmede aktivite bağımlı bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu durum temel olarak, Hebb'in, iki nörondan biri diğerini ısrarla ateşlediğinde, zamanla, ateşleyen nöronun diğer nöronu uyarmada daha aktif olacağı şeklindeki varsayımına dayanır (Hebb, 1949; Choe, 2014). Aktiviteye bağlı sinaptik plastisite sürecinde, presinaptik ve postsinaptik nöronların aktive olması ve bunlar arasındaki bağlantının öncekinden daha kalıcı bir duruma gelmesi, “Hebbian öğrenme” şeklinde adlandırılmıştır (Choe, 2013). Sinapslar arasında tekrarlayan sinyal iletiminin nöronlarda değişim ve büyüme ile sonuçlandığı ifade edilmiştir (Hebb, 1949).

LTP ve LTD hemen hemen her sinapsta ve kortikal bölgedeki herhangi bir sinir ağında ortaya çıkabilir (Ramirez ve Arbuckle, 2016). Her ikisinin de birçok bölgede mevcut olduğu bilinmektedir ancak genellikle hipokampal bölgede çalışılmaktadır. LTP, sinapsları tekrar tekrar aktive eden bir itici güç olarak, onların kendi aralarındaki iletişimin sinyal gücündeki artışın saatlerce veya günlerce sürmesiyle sonuçlanır. LTP'nin, Ca^{2+} iyonlarının NMDA reseptör kanalları aracılığıyla postsinaptik hücre membranlarına hücum etmesi ile indüklendiği gösterilmiştir (Goda ve Stevens, 1996). Presinaptik ve postsinaptik nöronlar eşzamanlı olarak aktif durumda olduğunda, LTP indüklenir ve artan hücre içi kalsiyum, sinaptik etkinliğin değiştiği farklı mekanizmalara

yol açar. LTD'de ise, düşük frekanslarda, postsinaptik nöral uyarımının olmadığı durumlarda presinaptik nöronlar tekrar tekrar uyarılır (Lüscher ve Malenka, 2012). Düşük frekanslı sürekli uyarım üzerine NMDA reseptörleri aktive olur ve ardından sitozolik Ca^{2+} iyonlarında hafif bir artış meydana gelir. LTD veya LTP'nin başlatılıp başlatılmayacağını etkileyen ana faktör ise, postsinaptik taraftaki Ca^{2+} iyonlarının kaynağıdır (Purves vd., 2001). Nitekim yapısal plastisitenin, postsinaptik sinir hücrelerindeki kalsiyum seviyeleri ve ikinci haberci sinyal yolağı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Lamprecht ve LeDoux, 2004). LTP, sinaptik transmisyonadaki reseptör regülasyonu, sinaptogenez mekanizmalarıyla ve sinaptik yapısal değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (Muller vd., 2002).

Deneyimin sıçanlarda görsel korteksteki sinaps miktarını değiştirdiği gösterilmiştir (Turner ve Greenough, 1985). Zenginleştirilmiş ortamların da nöron başına sinaps sayısında artışa neden olduğu (Turner ve Greenough, 1985), sinaptogenezi güçlendirdiği ve dendritik dikenlerin oluşumunu ve migrasyonunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Markham ve Greenough, 2004). Sinaptik plastisitedeki bu tür değişimler, öğrenme ve belleği geliştiren işlevsel nöral ağlarının oluşumunu indüklemektedir (Jung ve Herms, 2014).

Yaş'ın da plastik değişiklikleri etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir (Kolb ve Gibb, 2011). Diğer yandan bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebilecek bazı patolojik plastisite örnekleri de bulunmaktadır (Kolb ve Gibb, 2011). Bunlar genelde akut stres dönemlerinde ortaya çıkabilir. Örneğin glukokortikoidlerin MSS üzerinde yarattığı stres etkilerine bağlı olarak nöronların plastik davranışları değişir. Ancak bu durum genellikle geri dönüşümlü seviyede kalır ve vücut, homeostatik sinaptik plastisiteyi yeniden kazanır (Cohen vd., 2017).

2.2.7 Diyabet ve bilişsel işlevler

Halk arasında “şeker hastalığı” olarak da bilinen Diabetes mellitus (diyabet ya da DM) vücudun yeterli insülin üretmemesi veya insüline normal yanıt vermemesi nedeniyle ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabete bağlı kronik metabolik düzensizliklerin kalp, damar, böbrek, göz, beyin ve sinir sistemi gibi yapılar üzerinde ciddi hasarlara yol açabildiği bilinmektedir (American Diabetes Association, 2009; Al-Awar vd., 2016).

Diyabetin yaygın olarak bilinen üç tipi vardır. Tip-1 diyabet (insülin bağımlı diyabet) pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan beta-hücrelerin yıkımı ile oluşan ve genellikle tam bir insülin eksikliğinin görüldüğü diyabet türüdür. Otoimmün kaynaklı olabileceği gibi idiyopatik de olabilir (American Diabetes Association, 2009). Tip-2 diyabet (insüline bağımlı olmayan diyabet) ise insülin direnci ve buna eşlik eden bağıl insülin eksikliği ya da insülin direnci varlığında veya yokluğunda insülin salımında sorun olarak tanımlanır (Atkinson vd., 2014; Kahn vd., 2014; Goyal ve Jialal, 2023). Tip-2 diyabet'in başlıca risk faktörleri, genetik, metabolik ve çevresel etkenlerin karmaşık bir kombinasyonunu içermektedir. Etnik köken ve aile geçmişi/genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen risk faktörleri nedeniyle Tip-2 diyabete bireysel yatkınlığın güçlü bir genetik temeli olmasına rağmen, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, ana değiştirilebilir risk faktörlerini (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıksız beslenme) iyileştirerek birçok Tip-2 diyabet vakasının önlenebileceğini göstermektedir (Garcia-Garcia vd., 2020). Üçüncü tip ise gebelik sırasında başlayan veya tanısı ilk kez gebelik sırasında konulmuş olan glikoz intoleransı olarak tanımlanan gestasyonel diyabettir (American Diabetes Association, 2009; Goyal ve Jialal, 2023).

Kronik bir hastalık olan diyabetin zaman içinde vücuttaki birçok farklı organ ve sistemi etkileyerek ciddi komplikasyonlara yol açabildiği bilinmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonları, vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (Deshpande vd., 2008). Seksüel disfonksiyon, gastroparezis ve deride değişiklikler bu hastalığın non-vasküler komplikasyonlara örnek olarak verilebilir. Vasküler komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Nöropati, nefropati ve retinopati mikrovasküler; koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar ise makrovasküler komplikasyonlar olarak kabul edilir (Duh vd., 2017; Sutherland vd., 2017). Diyabetin diğer komplikasyonları arasında diş hastalıkları, influenza ve pnömoni gibi enfeksiyonlara karşı direncin azalması ve diyabetik gebelerde makrozomi ve diğer doğum komplikasyonları sayılabilir (Peleg vd., 2007; Deshpande vd., 2008). Diyabetin beyinde nörovasküler hasara katkıda bulunarak serebrovasküler olay ve bilişsel gerileme riskini artırdığı (Donthula ve Daigavane, 2024) kronik hipergliseminin demansa yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir (Crane vd., 2013).

Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada diyetle alınan aşırı miktarda şekerin (sükroz) hipokampal glutaminerjik reseptör ekspresyonunu değiştirdiği ve hem uzun hem de kısa süreli uzamsal bellek işlevlerinde bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir (Soares vd., 2013). Kronik hiperglisemi kaynaklı nöroinflamasyonun, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik fare modellerinde kan beyin bariyerinin bütünlüğünü bozduğu ve bellek kaybına yol açtığı gösterilmiştir (Rom vd., 2019). Benzer şekilde Tip-2 diyabetik db/db farelerin tanıma bellek fonksiyonlarında gerileme saptanmıştır (Ho vd., 2013).

İnsülinin beyin fonksiyonu için, özellikle hipokampal bölgede gerekli olduğu bilinmektedir (Cai vd., 2021). Nitekim kronik hiperglisemi ve hipoglisemi ataklarının bellek oluşumunda ve işlenmesinde kritik rol oynayan hipokampus ve serebral korteksin hassas bölgelerinde kapsamlı nöron hasarına yol açabildiği bilinmektedir (Bree vd., 2009). Örneğin diyabetin sıçanlarda hipokampal CA1 bölgesi ve prefrontal korteks de dahil olmak üzere çeşitli alanlarda dendritik diken yoğunluğunun (Martínez-Tellez vd., 2005) ve DG'deki hücre proliferasyonunun (Jackson-Guilford vd., 2000) azalmasına yol açtığı ortaya konmuştur. Diyabetin nöronların farklılaşmasını etkilediği gösterilmiş (Dorsemans vd., 2017), sinaptik plastisiteyi ve yetişkin nöroenezini zayıflatabileceği ileri sürülmüştür (Stranahan vd., 2008). Diyabetin hipokampal alanlarda işlevsel bozukluklara da neden olduğu bilinmektedir (Stranahan vd., 2008; Hwang vd., 2014; Garcia-Serrano ve Duarte, 2020).

Diyabetin insanlarda belleği değerlendiren bilişsel performans testlerini başka faktörlerden bağımsız olarak etkilediği (Teixeira vd., 2020) ve diyabetik hasta popülasyonlarında Alzheimer Hastalığı ve amnestik hafif bilişsel bozukluk risklerinin yükseldiği ortaya koyulmuştur (Luchsinger vd., 2007; Zhang vd., 2017). Tip-2 diyabetin hastalarda hipokampus ve amigdala hacimlerinde azalmaya neden olduğu (den Heijer vd., 2003) bu hastaların, sözel bellek işlevlerinde fonksiyon kaybı yaşadıkları, ancak, dil becerileri ve semantik bellek açısından sağlıklı bireylere aralarında belirgin fark olmadığı ileri sürülmüştür (Awad vd., 2004).

Kontrol altına alınmayan diyabetin, bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkili olduğu ve tedavi edilmeyen hastaların epizodik bellek performanslarının sağlıklı gruba kıyasla önemli ölçüde zayıfladığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2019). Diyabetli hastalarda yüksek HbA1c değerlerinin epizodik bellek kapasitesinin gerilemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (Pappas vd., 2017), hipergliseminin diyabetik olmayan kişilerde bile bellek gerilemesi

için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Marden vd., 2017). Nitekim diyabeti ve demansı olmayan orta yaşlı/ yaşlı bireylerde de glikoz toleransındaki azalmanın hafızada zayıflamaya ve hipokampal atrofiye neden olabildiği gösterilmiştir (Convit vd., 2003). Diğer yandan yaşları 70'in altında olan ve glikoz seviyelerini düzgün bir şekilde kontrol eden diyabet hastalarında bilişsel gerileme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (Messier, 2005). Dolayısıyla, diyabet semptomlarını ortadan kaldırmanın hastada görülebilen bilişsel aksaklıkları da ortadan kaldırabileceği öngörülmüş olup, tedavi altında olan diyabet hastalarında bilişsel gerileme riskinin azalabileceği öne sürülmüştür (Momtaz vd., 2019).

2.2.8 Diyabet, bilişsel işlevler ve inflamasyon

İnflamasyon, vücut organizma yabancı bir maddeye, kimyasala veya patojene karşı bir bağışıklık tepkisi gösterdiğinde ortaya çıkar. Bu eyleme sitokinler ve kemokinler gibi mediyatörlerin rol aldığı çeşitli mekanizmalar aracılık etmektedir (Piatkowska-Chmiel vd., 2021). Yapılan çalışmalar inflamasyonun insülin sinyallemesine müdahale ettiğine ve insülin sinyallemesindeki anormalliklerin de inflamasyonu şiddetlendirdiğine işaret etmiştir (Nandipati vd., 2017; Petersen ve Shulman, 2018).

Nöroinflamasyon, MSS'de mikroglia, astrositler gibi glial hücreleri ve endotel hücrelerini içeren inflamatuvar bir sürecin sonucunda ortaya çıkar (DiSabato vd., 2016). Nöroinflamasyonun nöronlar üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri olabilir. Mikroglial aktivasyonun sitotoksik etkilerinin yanı sıra, akut nöral hasar durumunda hücre koruyucu etkiler de gösterdiği bilinmektedir (Tang ve Le, 2016). Diğer yandan aşırı mikroglial aktivasyonun nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuş; Alzheimer hastalığı veya amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda mikroglia proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir (Schetters vd., 2018; Wong vd., 2018).

Mikroglia aktivasyonu diyabet ile de ilişkili bir durumdur (Hwang vd., 2014) (**Şekil 2.4**). Diyabetin MSS'deki mikroglia yapısını değiştirebildiği gösterilmiştir (Hussain vd., 2014). Diyabete bağlı mikroglial aktivasyon sonucunda hem oksidatif stresin tetiklendiği hem de nöroinflamatuvar mekanizmaların harekete geçtiği bilinmektedir (Fiorentino vd., 2013; Hsieh vd., 2019).

Şekil 2.4

Nöroinflamasyonu Tetikleyen Fizyolojik Bir Durum Olarak Diyabet



Kaynak: Kinuthia vd., 2020; Fiorentino vd., 2013

Diyabetik koşullarda mikroglia fenotipleri (M1 ve M2) arasındaki dengelerin bozulduğu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α vb.) artışına neden olan M1 mikroglia fenotipine doğru bir kayma meydana geldiği bildirilmiştir (Kinuthia vd., 2020). Pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonlarının diyabete bağlı olarak artış gösterdiği (Rom vd., 2019), insülin direncinin de pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyondaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zilliox vd., 2016). Literatürde diyabet ve kronik hipergliseminin inflamatuvar sitokin ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) seviyelerinde artışa neden olduğuna ilişkin çeşitli çalışmalara rastlamak mümkündür (Rom vd., 2019; Siewko vd., 2019; Kinuthia vd., 2020; Jubaidi vd., 2022). Çok sayıda pro-inflamatuvar medyatörün aktivasyonunun ve salgılanmasının, serotonin, dopamin gibi nörotransmitterlerin santral düzeylerinde değişikliklere; kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde ve damar kırılганlığında artışlara ve nöron hasarına/kaybına katkıda bulunabildiği bildirilmiştir (Gaspar vd., 2016). Diğer yandan ileri glikasyon son ürünlerinin, yalnızca Alzheimer hastalarında değil aynı zamanda diyabetiklerde de beyinde nörotoksik-amiloid oluşumunda ve birikiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (Yang vd., 2006; Schuh vd., 2011).

Yapılan çalışmalar, diyabetli hastalarda inflamasyonun bilişsel bozukluklarla ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır. Örneğin hafif bilişsel bozukluğu olan diyabetli hastalarda CRP, IL-6 ve TNF-a gibi inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinin yükseldiği (Gorska-

Ciebiada vd., 2015); IL-6 ve TNF-a gibi inflamasyon belirteçlerindeki artışın hastaların bilişsel işlevlerindeki zayıflama ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Marioni vd., 2010). Öğrenme ve bellek ile ilişkili bazı sitokinler **Tablo 2.2**'de sunulmuştur. Diyabetin inflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmalar yoluyla, hipokampüste neden olduğu olumsuz etkilerin de bilişsel bozukluklara aracılık ettiği rapor edilmiştir (Ho vd., 2013).

Tablo 2.2

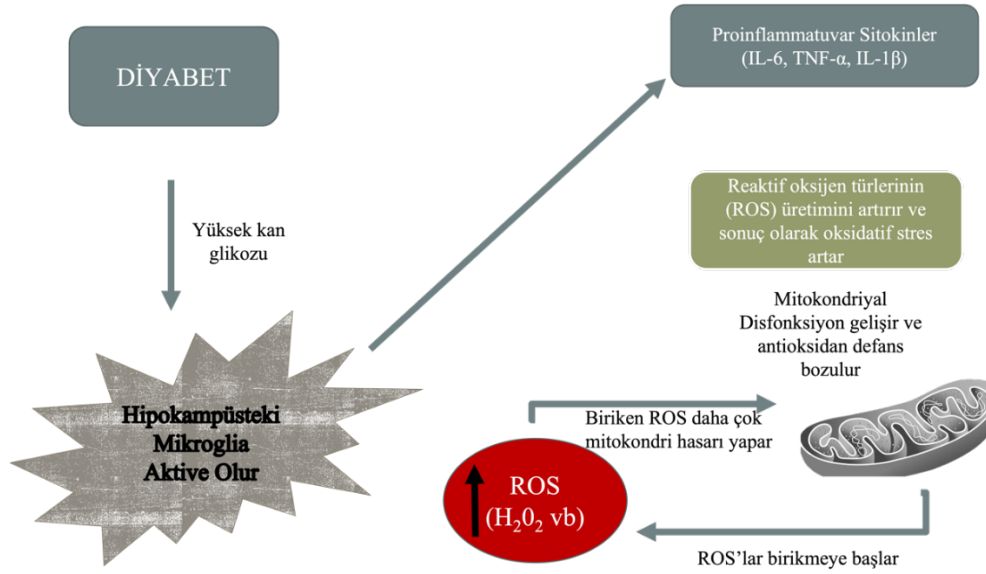
Öğrenme ve Bellekle İlişkili Bazı Sitokinler

Sitokinler	Bellek ve Öğrenme Sistemi	Kaynak
IL-1β	Hipokampal ilişkili bellek, bağlamsal öğrenme	(Depino vd., 2004; Goshen vd., 2007)
IL-1α	Asosiyatif bellek	(Depino vd., 2004)
IL-6	Uzamsal öğrenme, sinaptik plastisite	(Balschun vd., 2004)
IL-4, IL-13	Uzamsal bellek (morris su labirent testi)	(Konsman, 2022)
TNF-α	Bağlamsal korku belleği, uzamsal bellek	(Takahashi vd., 2021)
TGF-β1, IL-15	Tanıma belleği	(Caraci vd., 2015; Di Castro vd., 2024)
VEGF	Uzamsal öğrenme	(Cao vd., 2004)
IL-8	Bellek, bilgi işleme hızı	(Baune vd., 2008)
MCP-1	Sözel epizodik bellek	(Bettcher vd., 2019)

Hem diyabette hem de Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülen bilişsel bozuklukların patogenezi mekanizmalarından birinin beyindeki mitokondrinin işlev bozukluğu olduğu görülmektedir (Moreira vd., 2005). Hipergliseminin, tip-2 diyabetli hastalarda mitokondride fonksiyon bozukluğunu tetiklediği rapor edilmiştir (Heydarpour vd., 2020). İnflamasyonun modülatörlerinden olan pro-inflamatuvar sitokinlerin reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesini artırdığı, mitokondri içinde artmış ROS'ların ise mitokondriyal disfonksiyona neden olabilecek patogenezi tetikleyebildiği ileri sürülmüştür (Yang vd., 2007; Moreira vd., 2009). Diyabete bağlı gelişen mitokondri hasarının oluşum aşamaları **Şekil 2.5**'te gösterilmiştir.

Şekil 2.5

Diyabete Bağlı Gelişen Mitokondri Hasarının Oluşum Aşamaları



2.2.9 Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet modelleri

Günümüzde preklinik diyabet araştırmaları için sıklıkla sıçan ve farelerin kullanıldığı deneysel diyabet modellerinden yararlanılmaktadır. Deneysel diyabet modelleri kimyasal ajanlar kullanılarak indüklenebileceği gibi, diyabet çalışmaları için genetik manipülasyonlar ile elde edilen hayvanlar da kullanılabilir. Kimyasal ajanlarla indüklenen diyabet modellerine kemirgenlerde streptozotosin ([2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranoz], STZ) ya da alloxan ile indüklenen tip-1 diyabet modelleri örnek verilebilir (Dorsemans vd., 2017). Diğer yandan genetik manipülasyonlar ile elde edilen monogenik hayvan modellerine reseptörleri yeterince eksprese olmadığı için eksojen leptini tanıyamayan db/db fareler (Metz vd., 2016); transgenik hayvan modellerine ise non-obez diyabetik fareler (Giarratana vd., 2007) örnek olarak gösterilebilir.

Kemirgenlerde tip-2 diyabet oluşturmak için de yine benzer yöntemler kullanılmaktadır (Szkudelski, 2001; Hansen vd., 2019). Genetik manipülasyonlar ile tip-2 diyabet oluşturmak için ise ağırlıklı olarak hayvanlarda diyabet, obezite ve yüksek lipid seviyeleri ile ilişkili genlerin manipüle edildiği modeller üzerinde çalışılmaktadır (Hansen vd., 2019). Düşük doz STZ uygulaması ile birlikte verilen yüksek yağlı diyetin sıçanlarda stabil tip-2 diyabet oluşturmak için etkili bir yöntem olduğu kabul edilmektedir (Skovsø, 2014; Qian vd., 2015).

Deney hayvanlarında hem tip 1 hem de tip 2 diyabet modellerini oluşturmak için yararlanılabilen kimyasal bir ajan olan STZ, antikanser etkisinin yanı sıra geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Herr vd., 1967). Alkilleyici bir ajan olarak (Szkudelski, 2001), ciddi toksisite riski oluşturması ve insanlarda da kanser dokularındaki direnç gelişimiyle ilişkisi nedeniyle klinik kullanımı tercih edilmemektedir (Bolzán ve Bianchi, 2002). STZ, özellikle sıçanlarda diyabet oluşturmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Farelerin, STZ'nin toksik etkilerine karşı sıçanlara göre daha dirençli oldukları gösterilmiştir (Lai ve Lo, 2013).

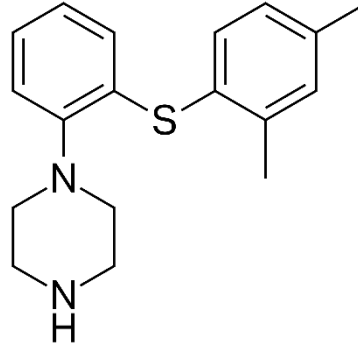
STZ sitotoksik bir glikoz analogudur (Lenzen, 2008). Pankreasın Langerhans adacıklarında beta hücrelerindeki glikoz transportör-2 taşıyıcısının içine girer ve bu hücrelerin ölümüne yol açar (Koulmanda vd., 2003). STZ'nin renal klirensi hızlı olduğundan (Karunanayake vd., 1974) ve kan beyin bariyerini kolay geçemediğinden (Kwok vd., 2017), oluşturulan diyabet modelinde görülen santral etkilerin STZ'nin kendisinden ziyade diyabet semptomlarından kaynaklandığı rapor edilmiştir (Hirano vd., 2006). Düşük tekrarlı dozlarda veya yüksek tek dozla uygulanması diyabeti başlatabilir (Graham vd., 2011) ancak STZ ile oluşan hasar iyileşebileceğinden, düşük dozların modeli istikrarsızlaştıracağı ileri sürülmüştür (Eleazu vd., 2013).

2.2.10 Vortiksetin: bimodal karakterli bir antidepresan

Vortiksetin kimyasal adı 1-[2-(2,4-dimetilfenil) sülfanilfenil] piperazin olan (**Şekil 2.6**) ve majör depresif bozukluk için onaylanan multimodal bir antidepresandır (Bang-Andersen vd., 2011; Dale vd., 2014). Vortiksetin sadece 5-hidroksi triptamin (5-HT)_{1A} ve kısmen 5-HT_{1B} reseptörlerini aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda 5-HT₃, 5-HT_{1D} ve 5-HT₇ reseptörlerini de antagonize edebilir (Lincoln ve Wehler, 2014). Vortiksetin'in serotoninerjik sistemin yanı sıra glutaminerjik (Pehrson ve Sanchez, 2014), GABA_Aerjik, dopaminerjik, histaminerjik ve kolinerjik nörotransmisyonları da etkilediği bilinmektedir (Koesters vd., 2017). Örneğin, akut Vortiksetin uygulamasının hipokampüsteki ACh seviyelerini önemli ölçüde artırdığı, ancak etkisinin kalıcı olmadığı bildirilmiştir (Pehrson vd., 2016).

Şekil 2.6

Vortioksetin'in 2D Kimyasal Yapısı 1-[2-(2,4-Dimetilfenil) Sülfanilfenil] Piperazin



Kaynak: National Center for Biotechnology Information, 2023

Vortioksetin farmakokinetik özelliklerine bakıldığında, bu ilacın yaklaşık %75'lik bir biyoyararlanım gösterdiği ve doruk plazma konsantrasyonuna uygulama sonrası 7-11 saat içinde ulaştığı görülmektedir. Başta CYP2D6 olmak üzere, CYP3A4/5 ve CYP2C19 enzimleri ile kapsamlı şekilde metabolize olduğu bildirilmiştir. Yaklaşık 66 saatlik bir yarılanma ömrü vardır ve bu da günde bir kez dozlamayı destekler. Esas olarak idrar (%59) ve feçes (%26) yoluyla elimine edildiği rapor edilmiştir (D'Agostino vd., 2015).

Yapılan çalışmalar Vortioksetin'in majör depresif bozukluğun tedavisinde etkili ve güvenli bir ilaç olduğuna işaret etmektedir. Sekiz haftalık bir çalışmada Vortioksetin tedavisinin, hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS-24) puanlarında plaseboya kıyasla önemli düşüşlere neden olduğu göstermiştir. İlacın 10 mg dozda 1 mg ve 5mg dozlara kıyasla daha iyi etkinlik gösterdiği ve tedavinin iki haftası gibi görece erken bir sürede iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Henigsberg vd., 2012). Başka bir çalışma, 64 haftalık bir süre boyunca depresyonun nüksetmesini önlemedeki etkinliğini doğrulamış ve uzun vadeli bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (Boulenger vd., 2012). Vortioksetin'in yüksek dozlarının majör depresif bozukluğu olan hastalardaki güvenilirliği ve tolere edilebilirliği değerlendirmek üzere yapılan 52 haftalık klinik bir çalışmada, günde bir kez 15 veya 20 mg dozlarda verilen Vortioksetin tedavisinin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada tedaviye bağlı olarak en sık görülen (%10 ve üzeri) advers etkilerin bulantı ve baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (De Diego-Adeliño vd., 2022).

Vortioksetin'in glutaminerjik nörotransmisyonu dolaylı yoldan modifiye edebilmesi bu ilacın prokognitif bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür (Pehrson ve Sanchez,

2014). Nitekim bu ilacın bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkinliği çeşitli preklinik çalışmalar ile ortaya koyulmuştur. Vortioksetin tedavisinin, farelerde görsel-uzamsal belleği geliştirdiği (Li vd., 2015), sıçanlarda ise obje tanıma testinde tanıma performansını artırdığı (Bétry vd., 2015) ve epizodik belleği ve bağlamsal korku belleğini iyileştirdiği (Mørk vd., 2013) gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar Vortioksetin tedavisinin Aβ (Torrise vd., 2019) ve skopolamin ile bellek bozukluğu oluşturulan kemirgenlerde de bilişsel performansı iyileştirdiğini ortaya koymuştur (Pehrson vd., 2016).

Vortioksetin'in bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar, bu ilacın hipokampus ve frontal kortekste plastisite ile ilişkili genlerin ekspresyonunu regüle ettiğine işaret etmiştir (Waller vd., 2017). Kemirgenlerde Vortioksetin'in plastisite ile ilgili genlerin ekspresyonlarında neden olduğu artışa serotonerjik nörotransmisyonun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (du Jardin vd., 2016). Bu ilacın çalışma belleği ve yürütme işlevleri ile ilgili sinirsel bağlantıları doğrudan etkilediği bildirilmiştir (Smith vd., 2018). Diğer bir çalışmada ise Vortioksetin tedavisinin ardından hipokampüste BDNF seviyesinin yükseldiği ve sinaps sayısının arttığı gösterilmiştir (Chen vd., 2018). Elektrofizyolojik çalışmalar ise Vortioksetin'in, hipokampal CA1 bölgesinde teta patlaması yoluyla LTP'yi artırdığını göstermiştir (Dale vd., 2014).

Yapılan klinik çalışmalar da Vortioksetin tedavisinin depresyon hastası olan genç yetişkinlerde ve yaşlılarda bilişsel fonksiyonları artırıcı etkileri olduğuna işaret etmiştir (De Diego-Adeliño vd., 2022). Ayrıca bu ilacın yaşlı hastalarda, sözel bellek ve işlem hızı üzerinde olumlu etkileri olduğu da ortaya koyulmuştur (Katona vd., 2012).

Vortioksetin'in diğer bir özelliği de anti-inflamatuvar etkinlik potansiyeline sahip olmasıdır. İlacın bu aktivitesi hem preklinik hem de klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Makrofajlar ile yapılan hücre kültürü çalışmalarında, TNF-α seviyelerinde Vortioksetin uygulanmasına bağlı bir azalma görülmüş ve bu durum Vortioksetin'in hücresel düzeyde bağışıklık yanıtını modüle etme kapasitesi ile ilişkilendirilmiştir (Talmon vd., 2018). Bu ilacın günlük 10 mg/kg dozda uygulanmasının triptofan depleasyonu ile depresyon modeli oluşturulan dişi sıçanlarda serum IL-6 seviyelerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Hlavacova vd., 2018). Vortioksetin'in hipokampüsteki inflamatuvar süreç üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, bu ilacın LPS uygulanan sıçanlarda hipokampal IL-1β, IL-6, IL-4 ve TNF-α seviyelerini azaltarak güçlü anti-inflamatuvar etkiler

gösterdiği bildirmiştir (Tomaz vd., 2020). Benzer şekilde, 28 gün boyunca yapılan 10 mg/kg/gün Vortioksetin'in, uygulamasının özellikle ventral hipokampüste IL-1 β seviyelerini modüle ettiği rapor edilmiştir (Alboni vd., 2021). Vortioksetin'in farelerde dorsal hipokampüste de LPS ile artmış olan NLRP3 inflamazomunun upregülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Ciani vd., 2024). Benzer etkileri sıçanlarda prefrontal kortekste de çalışılmış ve bu hayvanlarda kronik strese bağlı olarak yükselen NLRP3, IL-18, IL1 β ekspresyonlarının 10 mg/kg i.p. Vortioksetin tedavisi sonrası inhibe olduğu gösterilmiştir (Ozdamar Unal vd., 2024). Diğer yandan depresyonlu hastalarda yapılan klinik bir çalışmalar da Vortioksetin uygulamasının serum IL-1 β ve IL-6 düzeylerini düşürdüğünü gösterilmiştir (Sikora vd., 2021; Lu vd., 2023).

Literatürde Vortioksetin'in depresif semptomları iyileştirdiğini ve aynı zamanda bilişsel işlevleri geliştirme kapasitesine sahip olduğunu gösteren yeterli bilimsel veri olmasına rağmen, bu ilacın diyabete bağlı bilişsel işlev bozuklukları üzerine etkisi daha önce araştırılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışma Vortioksetin'in diyabetik sıçanlarda gelişen bilişsel işlev bozuklukları üzerine terapötik etkinlik potansiyelini araştırmak üzere tasarlanmıştır. Çalışma kapsamında ayrıca beyinde bilişsel işlevlerin ana merkezlerinden olan ve diyabete bağlı değişikliklere karşı son derece hassas olduğu bilinen hipokampüse (Hwang vd., 2008) odaklanılmış ve Vortioksetin'in hipokampüsteki inflamatuvar değişiklikler üzerine potansiyel etkinliği de araştırılmıştır.

3 GEREÇLER

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışmada 250-300 g ağırlığında yetişkin erkek Sprague Dawley sıçanlar (10-12 hafta) kullanılmıştır. Tüm sıçanlar Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nde kontrollü çevre koşulları altında, 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüne sahip, sürekli havalandırılan odalarda barındırılmıştır (sıcaklık $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ve bağıl nem, $\%50 \pm 10$). Hayvanların prosedür boyunca suya serbest erişimleri sağlanmıştır. Yeme erişimleri sadece kan glikoz konsantrasyonları ölçülmeden 8 saat önce kısıtlanmıştır.

Tüm prosedürler Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'u tarafından onaylanan protokollere uygun olarak gerçekleştirilmiş ve Avrupa Topluluğu Kılavuzları, 2010/63/EU sayılı Direktif, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımına ilişkin standartlar temelinde yürütülmüştür.

3.2 Kimyasallar

Pirasetam (Nootropil [®])	UCB Pharma, İstanbul, Türkiye
Streptozotosin 5g	Santa Cruz, Teksas, ABD
Ketamin	Sigma, St. Louis, MO, ABD
Ksilazin	Sigma, St. Louis, MO, ABD
Vortiksetin hidrobromür	Lundbeck, Kopenhag, Danimarka
Sitrik asit	Merck, Darmstadt, Almanya
Trisodyum sitrat	Merck, Darmstadt, Almanya
Etanol	Sigma, St. Louis, MO, ABD
Serum fizyolojik	Adeka, Samsun, Türkiye
Rat oksidatif stres elisa strip kit colorimetric-ea1501	Signosis, CA, ABD
Hücre liziz tamponu 2x-10 ml	Signosis, CA, ABD
Distile su	

3.3 Cihazlar

TissueLyser LT	Qiagen, Almanya
Pasif sakınma cihazı	Ugo Basile Model 7551, İtalya
Morris su labirenti test cihazı	Ugo Basile, 40185, Varese, İtalya
Yeni nesne tanıma düzeneği	Tarafımızdan hazırlanmıştır
Aktivite kafesi cihazı	Ugo Basile, 47420, Varese, İtalya
Kronometre	
Optik mikropılaka okuyucu	BioTek, Amerika B.D.
Probetec ET sonikasyon cihazı	Becton Dickinson, Amerika B.D.
Hassas terazi	Mettler Toledo, Amerika B.D.
Orbital çalkalayıcı	Heidolph, Almanya
Soğuk santrifüj	Hettich Lab Technology, Almanya
Şarjlı pipetör	Starlab, Almanya
Distile su cihazı	Sartorius Stedim, Almanya
Otomatik pipetör	Eppendorf, Almanya
Glikoz ölçüm cihazı	Accu Check, İsviçre

4 MATERYAL VE METOT

4.1 Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol grubu	: İnravenöz sitrat tamponu enjeksiyonu yapılan ve 3 hafta sonra 21 gün süreyle serum fizyolojik (p.o.) uygulanan grup
Diyabet grubu	: İnravenöz STZ enjeksiyonu yapılan ve 3 hafta sonra 21 gün süreyle serum fizyolojik (p.o.) uygulanan grup
DM+Vortioksetin 10 grubu	: İnravenöz STZ enjeksiyonu yapılan ve 3 hafta sonra 21 gün süreyle 10 mg/kg dozunda (p.o.) Vortioksetin uygulanan grup
DM+Vortioksetin 20 grubu	: İnravenöz STZ enjeksiyonu yapılan ve 3 hafta sonra 21 gün süreyle 20 mg/kg dozunda (p.o.) Vortioksetin uygulanan grup
DM+Pirasetam grubu	: İnravenöz STZ enjeksiyonu yapılan ve 3 hafta sonra 21 gün süreyle 200 mg/kg dozunda (p.o.) pirasetam uygulanan grup
DM+Metformin grubu	: İnravenöz STZ enjeksiyonu yapılan ve 3 hafta sonra 21 gün süreyle 1000 mg/kg metformin uygulanan grup

Deney grupları 10'ar hayvandan oluşturulmuştur. Tüm davranış deneyleri tamamlandıktan sonra, sakrifiye edilen hayvanlardan elde edilen hipokampal dokular moleküler deneyler için kullanılmıştır.

4.2 DeneySEL Diyabet Modelinin Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları

DeneySEL diyabet oluşturmak üzere STZ, sitrat tamponu (pH=4.5) içinde, bozulmasını önlemek amacıyla soğuk buz paketleri üzerinde hazırlanmış ve kuyruk veninden 50 mg/kg dozda enjekte edilmiştir. STZ enjeksiyonundan hemen sonra fatal hipoglisemiye engellemek için kafeslere 5 mmol/L'lık glikoz solüsyonu içeren suluklar yerleştirilmiştir (Can vd., 2018).

STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinden glikoz ölçüm cihazı ile glikoz ölçümleri yapılmıştır. Plazma glikoz düzeyi 300 mg/dL üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edilmiştir (Can vd., 2018).

Vortioksetin (10 ve 20 mg/kg) (Li vd., 2013a; Mørk vd., 2013; Bennabi vd., 2019) ve pirasetam (200 mg/kg - Üçel vd., 2020; Abomosallam vd., 2023) ise uygulamalardan hemen önce serum fizyolojik (%0,9 NaCl) içinde çözülerek, her hayvana oral gavaj yoluyla verilmiştir (Tomaz vd., 2020).

4.3 Plazma Kan Glikoz Seviyelerinin Ölçümü

Deney gruplarındaki sıçanların 8 saat açlık sonrası plazma glikoz düzeyleri kuyruktan alınan kan örneklerinden glikoz ölçüm cihazı kullanılarak ölçülmüştür (Üçel vd., 2015).

4.4 Davranış Testleri

4.4.1 Spontan lokomotor aktivitenin değerlendirilmesi

Hayvanların spontan lokomotor aktivitelerini ölçmek üzere aktivite kafesi cihazı kullanılmıştır. Test, deney hayvanının hareketlerinin, cihazın her iki tarafındaki sensörler tarafından üretilen kızılötesi ışınları kesintiye uğratması prensibi ile çalışır. Bu çalışmada, hayvanın yatay ve dikey yönlerdeki spontan hareketlerinin sayısı 10 dakikalık bir süre boyunca cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir (Palenicek vd., 2005).

4.4.2 Öğrenme ve belleğin değerlendirilmesi

4.4.2.1 Morris su labirenti testi

Morris su labirenti testleri, deney hayvanlarının uzamsal öğrenme ve bellek yeteneklerini değerlendirmek için gerçekleştirilmiştir (Biessels vd., 1996). Deney düzeneği 150 cm çapında ve 60 cm yüksekliğinde dairesel bir tanktan oluşmuştur (Sun vd., 2021). Tank 25±1°C sıcaklıktaki su ile 50 cm derinliğe kadar doldurulmuştur. Kaçış platformu sürekli olarak tankın aynı bölümüne yerleştirilmiş ve su yüzeyinin 2 cm altına konumlandırılmıştır (Grünblatt vd., 2007). Tanktaki suya süt tozu karıştırılarak, kaçış platformu hayvanların göremeyeceği şekilde gizlenmiştir (Garthe ve Kempermann, 2013).

Deney prosedürünün ilk dört günü edinim denemeleri gerçekleştirilmiştir. Deneyin bu ilk bölümünde sıçanlar her gün 5 dakikalık aralıklarla dört ardışık denemeye tabi tutulmuştur. Her bir hayvan, her seferinde farklı bir kadrandan olmak üzere su tankının

dört kadrından birinden nazikçe suya bırakılmış ve kaçış platformunu 120 saniye içerisinde bulması beklenmiştir. Platforma ulaşan hayvanın burada 20 saniye kalmasına izin verilmiştir. Hayvanın platformu bulma süresi, bir kronometre yardımı ile kaydedilmiştir.

Edinim denemelerinin ardından beşinci gün kaçış platformu yerinden çıkartılmış ve her bir hayvana tankta serbestçe yüzmesi için 120 saniye süre verilmiştir. Deneyin bu ikinci bölümünde, hayvanın edinim denemeleri sırasında kaçış platformunun bulunduğu hedef kadranda geçirdiği süre bir kronometre yardımı ile kaydedilmiştir. (Sharma ve Singh, 2011).

4.4.2.2 Pasif sakınma testi

Bu çalışmada emosyonel belleği değerlendirmek için aydınlık-karanlık pasif kaçınma cihazı kullanılmıştır (Kaminsky vd., 2001; Gacar vd., 2011). Bu cihaz 22x21x22 cm boyutlarında olup, 0.5 mA elektrik şoku verebilen bir ızgara zemine sahiptir. Cihazda iki adet bölme vardır. Biri aydınlık, diğeri karanlık olan bu bölmeler, otomatik olarak çalışan sürgülü bir kapı ile ayrılmıştır. Bu yöntem, hayvanların karanlığa yönelik doğal tercihlerinden yararlanmakta ve onları elektrik şoku gibi aversif bir uyararla ilgili bölmeden kaçınmaya şartlandırmaktadır (Sidman, 1953; Kryptos vd., 2015).

Sıçanlara deneylere başlamadan önce bir deneme eğitimi verilmiştir. Bu amaçla hayvanlar ışıklı bölmeye yerleştirilmiş ve 30 saniye sonra, bölmeler arasındaki kapı açılarak karanlık bölmeye geçmeleri sağlanmıştır. Deneme eğitimi tamamlandıktan 15 dakika sonra edinim denemesine geçilmiştir. Bu aşamada hayvanlar yine aydınlık bölmeye bırakılmış ve 30 saniye beklenmiştir. Daha sonra sürgülü kapı açılmış ve hayvanın aydınlık bölmeden karanlık bölmeye geçtiği süre (**birinci geçiş süresi, BGS**) bir kronometre yardımı ile kaydedilmiştir. Karanlık bölmeye 300 saniye içinde geçmeyen hayvanlar deneyden elimine edilmiştir. Hayvan karanlık bölmeye tamamen girdikten sonra kapı otomatik olarak kapanmış ve ızgara zeminden 3 saniye boyunca 0,5 mA şiddetinde elektrik şoku uygulanmıştır (Venable ve Kelly, 1990). Cihazdan çıkarılan hayvan kafese yerleştirilmiştir. Her edinim denemesinden önce, olfaktör sinyalleri bertaraf etmek için bölme temizlenmiştir.

Edinim denemelerinden 24 saat sonra bellek testleri (retansiyon testleri) gerçekleştirilmiştir. Aversif uyararla edinilen bellek, sıçanların karanlık bölmeye ikinci kez girişindeki gecikme (**ikinci geçiş süresi, İGS**) üzerinden değerlendirilmiştir.

Hayvanlara karanlık bölmeye girmeleri için maksimum 300 saniye süre verilmiştir (Cut-off).

4.4.2.3 Yeni obje tanıma testi

Bu çalışmada hayvanların tanıma belleği fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan yeni nesne tanıma testi (Grayson vd., 2015; Kassab vd., 2019) literatürde daha önce tarif edildiği biçimde gerçekleştirilmiştir (Nikiforuk vd., 2016; Zou vd., 2017; Gu vd., 2019).

Üç ardışık gün boyunca süren test protokolünün habitüasyon aşaması olan birinci gününde, her sıçan, herhangi bir davranışsal uyaran olmadan 10 dakika boyunca deney alanına (49 x 49 x 37 cm) alıştırılmıştır. Edinim (training) aşaması olan 2. günde alana iki özdeş nesne yerleştirilmiş ve her hayvanın 5 dakika boyunca nesneleri keşfetmesine izin verilmiştir. Bellek değerlendirmesinin yapıldığı üçüncü günde ise eski nesnelerden biri yenisiyle değiştirilmiş ve her sıçanın yeni nesneyi 5 dakika boyunca keşfetmesine izin verilmiştir. Hayvanın yeni nesneye burnu ile dokunması ve/veya burnunu nesneye 1 cm'den daha yakın olacak şekilde yaklaştırması “keşfetme davranışı” olarak kabul edilmiştir. Testler arasında bir önceki hayvandan kalan koku işaretlerini ortadan kaldırmak için alan ve nesneler %70 alkol ile temizlenmiş ve kurutulmuştur.

Hayvanın nesneyi keşfetmek için harcadığı süre kronometre kullanılarak kaydedilmiştir. Her bir hayvan için ayırma indeksi (diskriminasyon indeksi) değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Ayrırma İndeksi} = \frac{\text{yeni nesneyi keşfetme süresi} - \text{önceden tanıtılmış nesneyi keşfetme süresi}}{\text{toplam keşif süresi}}$$

4.5 ELISA testleri

Deneye alınan tüm hayvan gruplarına davranış deneyleri sonrasında ketamin (100 mg/kg, ip) ve ksilazin (5 mg/kg, i.p) ile anestezi uygulanmıştır (Demir Ozkay vd., 2017). Sıçanlar transkardiyal olarak 0.1 M fosfat ile tamponlu serum fizyolojik (pH 7.4) ile perfüze edilmiştir. Beyin kafatasından çıkarılmış ve disekte edilen hipokampus örnekleri -80°C'de saklanmıştır.

Hipokampal sitokin seviyeleri Enzime Bağlı İmmünosorbent Deneyi (ELISA) testleri ile ölçülmüştür. Deney için, numuneler uygun tüplere yerleştirilmiştir. Sitokin ekstraksiyonunu kolaylaştırmak için hipokampus örneklerine uygun bir Liziz tamponu ilave edilmiştir. Örnekleri ve Liziz tamponunu içeren tüpler sıkıca kapatılmış ve

TissueLyser LT (Gooding vd., 2018) adaptörüne yerleştirilmiştir. Homojenizasyon adımı, TissueLyser LT kullanılarak 5 dakika süreyle 50 Hz. frekansta gerçekleştirilmiştir. Homojenizasyonun tamamlanmasının ardından, elde edilen numuneler, ekstraksiyon verimliliğini daha da artırmak için bir sonikasyon prosedürüne tabi tutulmuştur. Ardından, hücresel kalıntıları gidermek ve berraklaştırılmış süpernatant elde etmek için soğuk santrifüj işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sitokinlerle zenginleştirilmiş homojenat, kit protokolleri doğrultusunda kolorimetrik ELISA tekniği kullanılarak analize tabi tutulmuştur. ELISA optik dansite okumaları, her bir kuyucuktaki sitokin seviyelerinin optik absorbans açısından ölçülmesi için 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

4.6 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada veri görselleştirme ve istatistiksel analiz RStudio (sürüm 2021.09.2+382), R programlama dili ve ilgili paketleri kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında çoklu karşılaştırma gerektiren verileri değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Sadece Morris su labirenti testinde ölçülen “platformu bulma” parametresine ilişkin veriler, çift yönlü ANOVA-tekrarlı ölçüm testi ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Deneysel sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

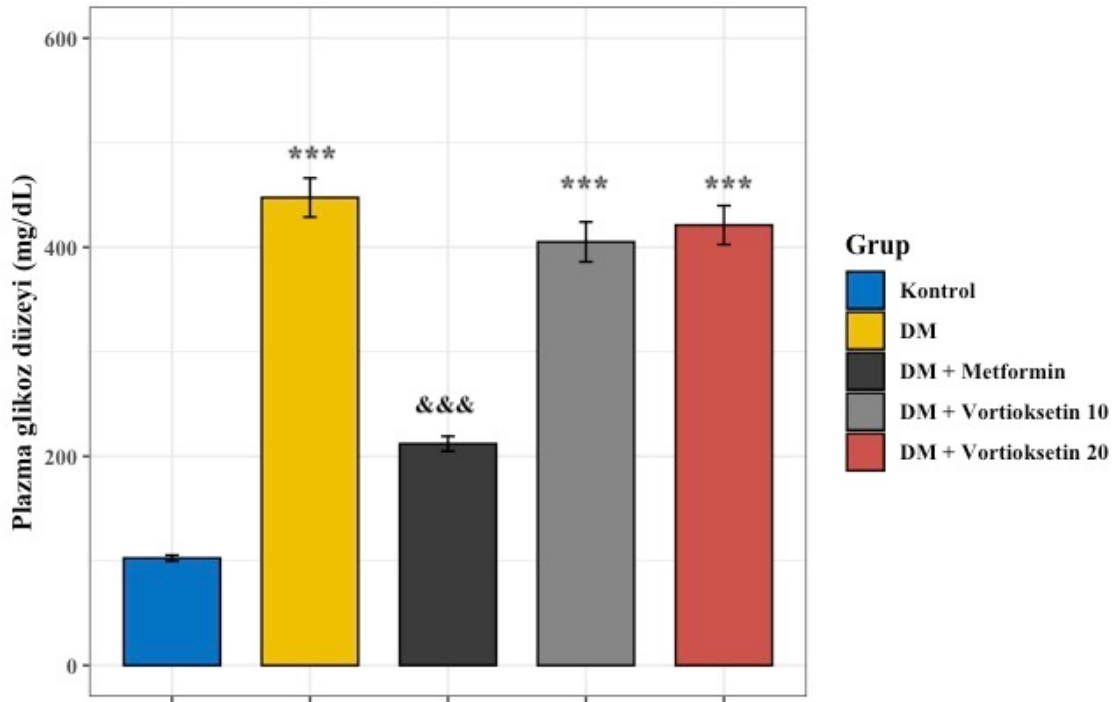
5 BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1 Plazma Glikoz Seviyeleri Üzerine Etkiler

Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının diyabetik sıçanların kan glikoz seviyeleri üzerine etkileri **Şekil 5.1**'de sunulmuştur [$F(4,45) = 103.9$; $p < 0.001$].

Şekil 5.1

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 1000 mg/kg Metformin Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Kan Glikoz Seviyeleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$, DM grubuna göre farklılık, &&& $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=10$).

Bu çalışmada diyabeti indüklemek üzere kimyasal bir indükleyici olan STZ kullanılmıştır. STZ, *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenen bir ajandır. İ.p. veya i.v. uygulamadan sonra Glut-2 taşıyıcısı yoluyla pankreasın beta hücrelerine girer ve alkilasyona neden olur (Szkudelski, 2001). Ardından Poli (ADP-riboz) polimeraz aktivasyonuna, NAD^+ tükenmesine, hücresel ATP'de azalmaya ve insülin üretiminin inhibisyonuna yol açar (Sandler ve Swenne, 1983). STZ aynı zamanda DNA hasarına ve hücre ölümüne katkıda bulunabilen bir serbest radikal kaynağıdır (King, 2012). Bu çalışmada i.v. STZ uygulanan diyabetik hayvanların plazma glikoz seviyelerinin, normoglisemik kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yükselmiş olması ($p < 0.001$) diyabet modelinin başarı ile oluşturulduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan kan glikoz ölçüm

sonuçları Vortioksetin tedavisinin uygulandığı 10 ve 20 mg/kg dozlarda diyabetik hayvanlarda yükselmiş olan kan glikoz düzeylerini değiştirmedini ortaya koymuştur. Referans ilaç metformin ise, beklendiği üzere (David vd., 2023; Turan Yücel vd., 2023), diyabetik sıçanların yükselmiş kan glikozlarını anlamlı derecede düşürmüştür (**Şekil 5.1**).

Turan Yücel ve arkadaşları tarafından bu çalışmadakine benzer biçimde STZ kullanılarak deneysel diyabet indüklenmiş sıçanlarda Vortioksetin tedavisinin ne 5 ne de 10 mg/kg dozlarda açlık kan glikoz düzeyleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Turan Yücel vd., 2023). Yine Santi ve arkadaşları tarafından majör depresif bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan klinik bir araştırmada 12 haftalık Vortioksetin (5-20 mg/gün) uygulamasının deneklerin glisemik kontrolleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Santi vd., 2023). Sözü edilen raporlar, bu çalışmanın, Vortioksetin'in diyabetik hayvanlarda glisemik kontrolü değiştirmedine ilişkin bulgularını desteklemektedir.

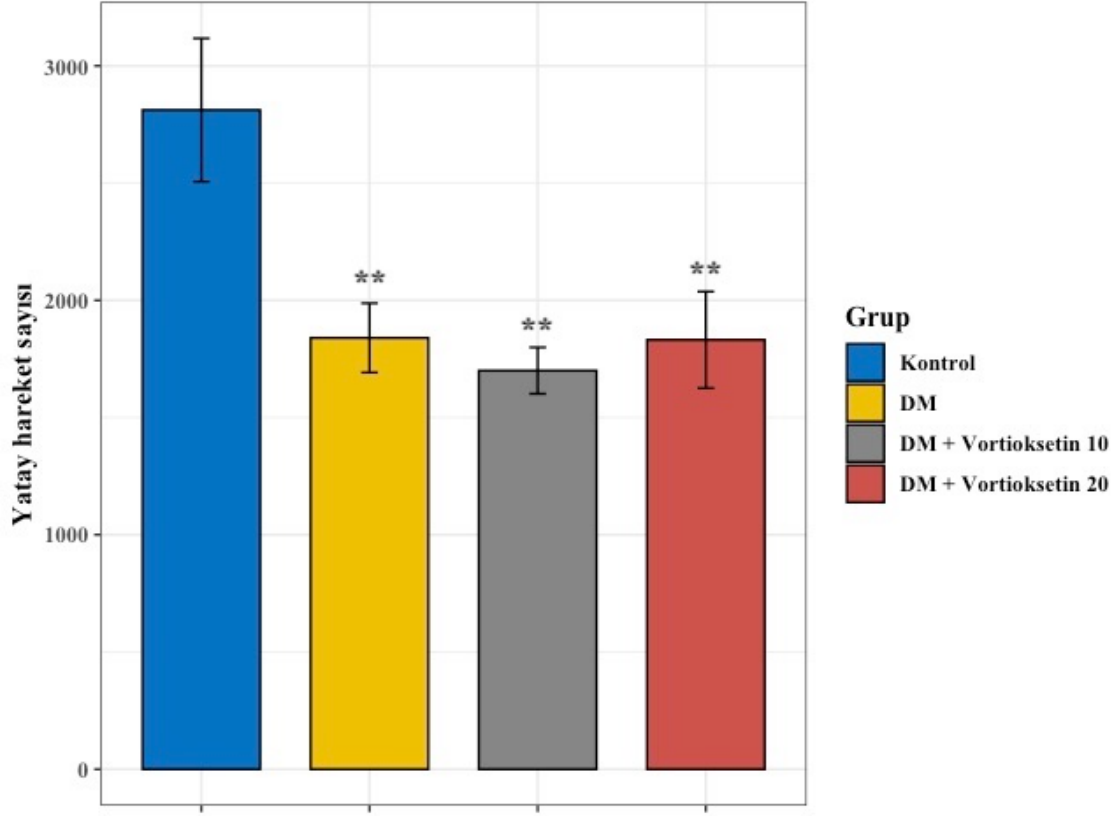
Diğer yandan Tip-2 diyabeti olan Meksikalı depresyon hastaları ile yapılan bir klinik çalışmada 8 hafta süre ile günlük 10 mg/kg dozda uygulanan Vortioksetin'in hastaların glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir. Vortioksetin'in bu hastalarda glisemik kontrolü iyileştirirken, karın çevresi ve vücut kitle indeksi gibi antropometrik parametreleri de azaltma eğilimi gösterdiği rapor edilmiştir (Tovilla-Zárate vd., 2019). Ancak bu tip çalışmalarda glisemik kontrol üzerine iyileştirici etkinin ilacın kendi antihiperglisemik etkinliğinden ziyade duygu durumun iyileşmesine bağlı olarak kan glikoz düzeylerinde strese bağlı artışların azalmasından ya da yeme davranışındaki iyileşmeden kaynaklı olarak da ortaya çıkabileceğinin altını çizmek gerekir. Nitekim yaklaşık 10 senedir klinik kullanımı olan bir ilaç olan Vortioksetin'in glisemik kontrolü bozduğuna ilişkin henüz kaydadeğer bir veri bulunmaması da bu tez çalışmasında elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

5.2 Lokomotor Aktivite Üzerine Etkiler

Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının diyabetik sıçanların yatay hareket sayıları üzerine etkileri [$F(3,36) = 6.33$; $p < 0.01$] **Şekil 5.2**'de, dikey hareket sayıları üzerine etkileri [$F(3,36) = 6.54$; $p < 0.01$] ise **Şekil 5.3**'te gösterilmiştir.

Şekil 5.2

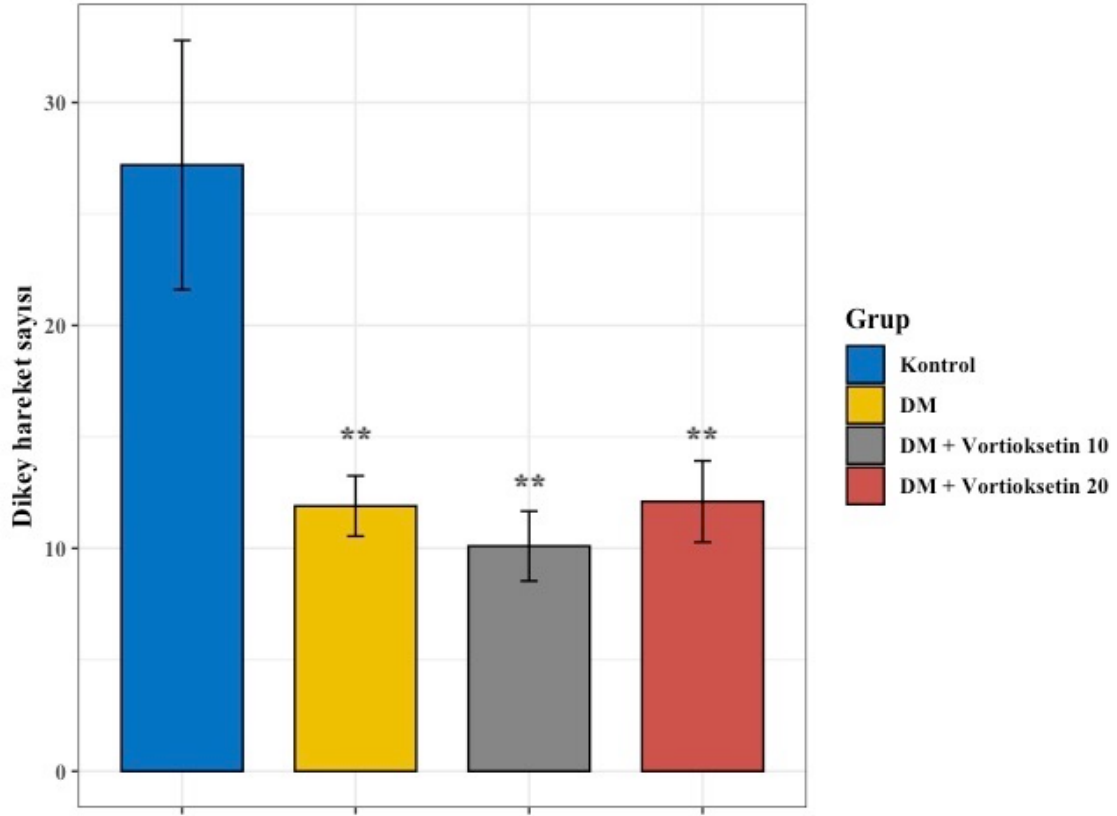
10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Yatay Hareket Sayıları Üzerindeki Etkileri



*Değerler ortalama ± S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık ** $p < 0.01$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=10$).*

Şekil 5.3

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Dikey Hareket Sayıları Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık $**p<0.01$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=10$).

Aktivite kafesi ölçümleri diyabetik sıçanların yatay (Şekil 5.2) ve dikey (Şekil 5.3) yönlerdeki hareket sayılarının normoglisemik kontrol grubuna göre azaldığını ortaya koymuştur. Bu veriler diyabet modeli geliştirilen rodentlerde motor performansın zayıfladığına ilişkin önceki bulgular ile uyumludur (Wang vd., 2022). Diğer yandan Vortioksetin uygulandığı dozlarda diyabetik sıçanların lokomotor aktivite değerlerinde tedavi alamayan diyabetik grubun değerlerine kıyasla anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.2 ve Şekil 5.3). Konuya ilişkin önceki çalışmalar incelendiğinde Vortioksetin'in ne normoglisemik ne de diyabetik deneklerde motor performansı değiştirmedeği görülmüştür. Örneğin farelere 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarda, oral yoldan bir kez yapılan Vortioksetin uygulamasının bu hayvanların Rota-rod testlerinde ölçülen "milin üzerinden düşme sürelerini" değiştirmedeği bildirilmiştir (Turan Yücel vd., 2021). Ayrıca bu ilacın sıçanlara 10 mg/kg'lık tek dozda, s.c. yoldan uygulaması da hayvanların

açık alan testinde değerlendirilen yatay hareket ve ayağa kalkma (rearing) davranışlarının sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Hillhouse vd., 2018).

Diğer yandan bu antidepresanın tekrarlı uygulanmalarının da motor aktiviteyi etkilemediği görülmektedir. Örneğin, genç ve orta yaşlı sıçanlara 12 ve 24 mg/kg/gün dozlarda verilen 21 günlük Vortioksetin tedavisinin, hayvanların açık alan testinde kaydedilen “çizgi geçişi (line crossing) sayılarında” herhangi bir değişikliğe neden olmadığı rapor edilmiştir (Vaiana vd., 2024). Yapılan diğer bir çalışmada da 28 gün süre ile 10 mg/kg (s.c.) dozda Vortioksetin tedavisi uygulanan sıçanların Rota-rod testinde ölçülen “milin üzerinden düşme sürelerinde” ve açık alan testlerinde kaydedilen “katedilen toplam mesafe”, “ortalama hız” ve “toplam geçiş sayısı” değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Nemutlu Samur vd., 2022).

Vortioksetin’in diyabetik sıçanların motor aktiviteleri üzerine olası etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada da bu ilacın diyabetik sıçanlara 14 gün boyunca 5 ve 10 mg/kg (p.o.) dozlarda uygulanmasının, hayvanların Rota-rod testi ile değerlendirilen motor koordinasyon değerleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (Turan Yücel vd., 2023).

Tüm bu sonuçlar bu tez çalışmasında aktivite kafesi deneylerinden elde edilen bulguları destekler özelliktedir.

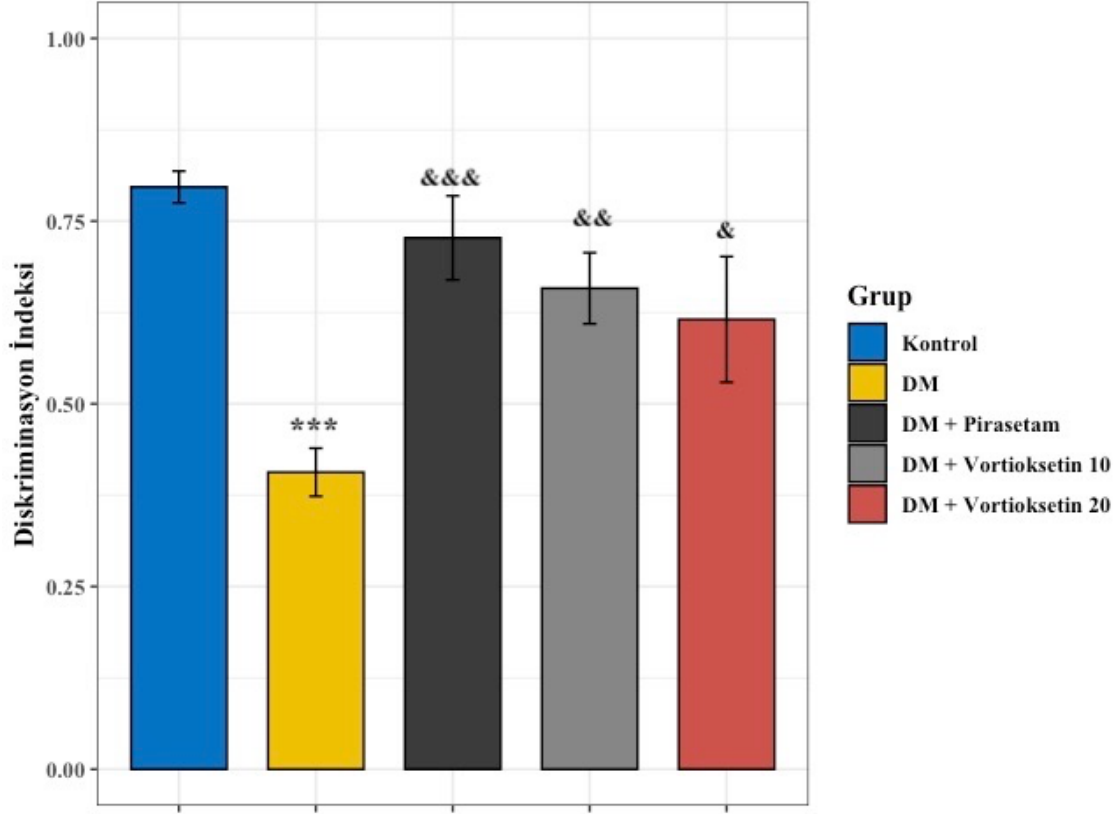
5.3 Tanıma Belleği Üzerine Etkiler

Vortioksetin’in 10 ve 20 mg/kg dozlarının ve referans ilaç pirasetam’ın (200 mg/kg), diyabetik sıçanların yeni obje tanıma testi için hesaplanan diskriminasyon indeksi değerleri üzerine etkileri [$F(4,37) = 9.18$; $p < 0.001$] **Şekil 5.4**’te sunulmuştur.

Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, diyabetik sıçanların diskriminasyon indeksi değerlerinin normoglisemik sıçanlara göre anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Bu bulgular diyabetin sıçanların tanıma belleği performanslarını önemli ölçüde bozduğuna işaret etmiştir. Vortioksetin uygulandığı her iki dozda da diyabetik sıçanların bozulan tanıma belleği performanslarını referans ilaç pirasetam ile karşılaştırılabilir ölçüde düzeltmiştir.

Şekil 5.4

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Yeni Obje Tanıma Testi İçin Hesaplanan Diskriminasyon İndeksi Değerleri



Değerler ortalama ± S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$, DM grubuna göre farklılık, &&& $p < 0.001$, && $p < 0.01$, & $p < 0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=7-9$).

5.4 Emosyonel Bellek Üzerine Etkiler

Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının ve referans ilaç pirasetam'ın (200 mg/kg) diyabetik sıçanların pasif sakınma testinde ölçülen “karanlık bölmeye geçiş süreleri” üzerine etkileri [$F(4,43) = 3.86$; $p < 0.0001$] **Şekil 5.5**'te sunulmuştur.

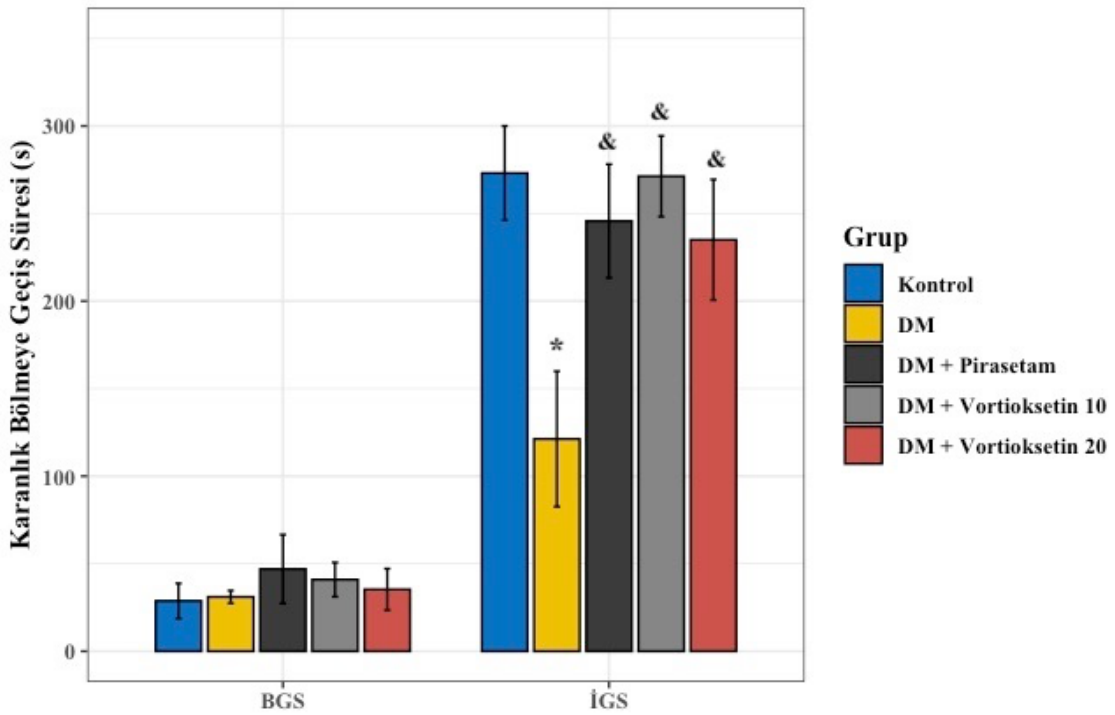
Sıçanların edinim denemeleri sırasında ölçülen karanlık bölmeye geçiş süreleri (BGS) açısından pasif sakınma testinin ilk gününde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ([$F(4,43) = 0.526$; $p > 0.05$]).

Testin ikinci gününde bellek denemelerinden elde edilen bulguların çoklu karşılaştırma testi ile analizi, diyabetik sıçanların karanlık bölmeye geçiş sürelerinin normoglisemik sıçanlara göre anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Bu tablo, diyabetik hayvanlarda elektrik şokunu takiben sağlam bir bellek edinimi oluşmadığına; diğer bir

ifade ile diyabetin sıçanların emosyonel bellek performanslarını da önemli ölçüde bozduğuna işaret etmiştir. Vortioksetin tedavisi ise uygulandığı her iki dozda da diyabetik sıçanların bozulan emosyonel bellek performanslarını referans ilaç pirasetam ile karşılaştırılabilir ölçüde düzeltmiştir (Şekil 5.5).

Şekil 5.5

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Pasif Sakınma Testinde Ölçülen Karanlık Bölmeye Geçiş Süreleri Üzerine Etkileri



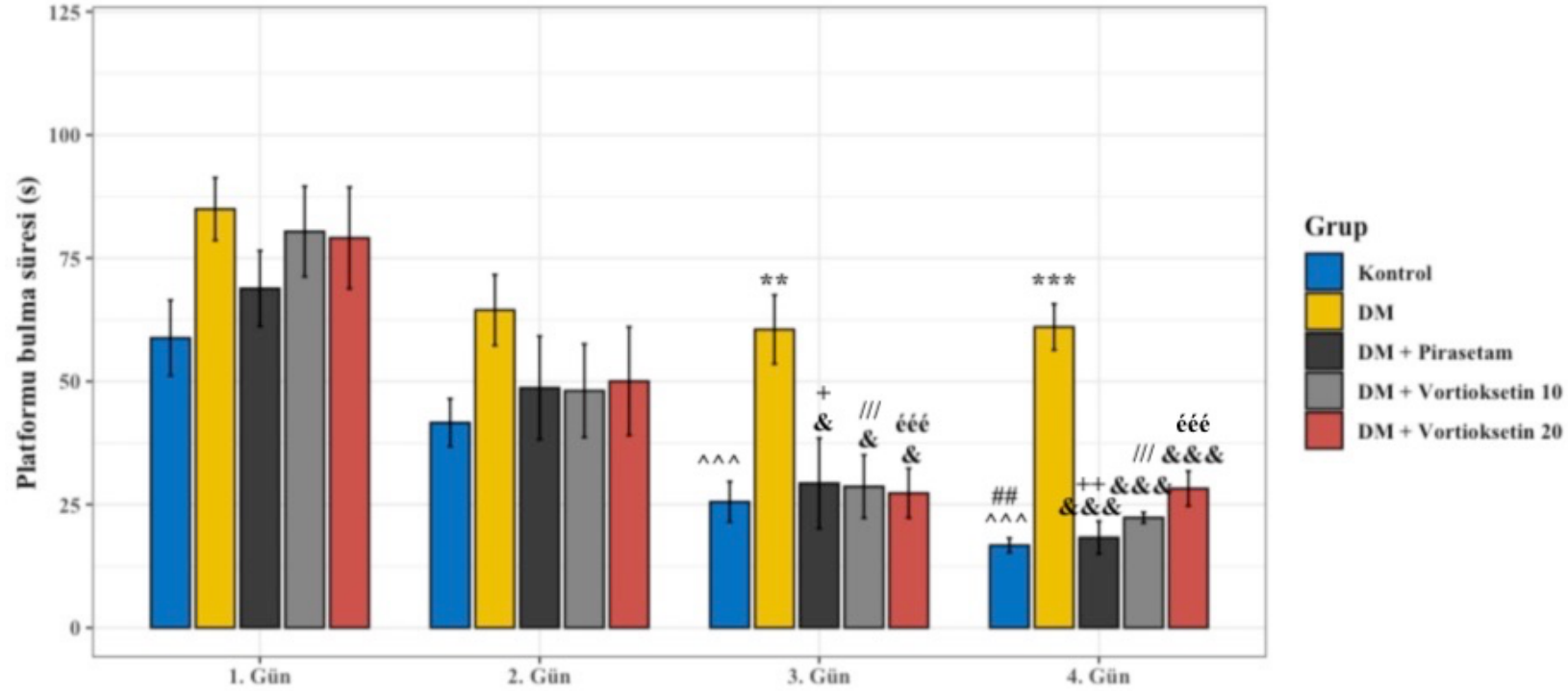
BGS: Birinci geçiş süresi, İGS: İkinci geçiş süresi. Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık * $p<0.05$, DM grubuna göre farklılık, & $p<0.05$, Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=8-10$).

5.5 Uzamsal Bellek ve Öğrenme Üzerine Etkiler

Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının ve referans ilaç pirasetam'ın (200 mg/kg) diyabetik sıçanların “**platformu bulma süreleri**” üzerine etkileri Şekil 5.6'da sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçları sıçanların platformu bulma süreleri üzerinde hem tedavi değişkeninin [$F(4, 33) = 9.24$; $p < 0.001$] hem de zaman değişkeninin [$F(3, 99) = 44.09$; $p < 0.001$] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan tedavi ve zaman değişkenleri arasında herhangi bir etkileşim bulunmamaktadır [$F(12, 99) = 0.94$; $p > 0.05$].

Şekil 5.6

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Morris Su Labirenti Testinde Ölçülen Platformu Bulma Süreleri Üzerindeki Etkileri



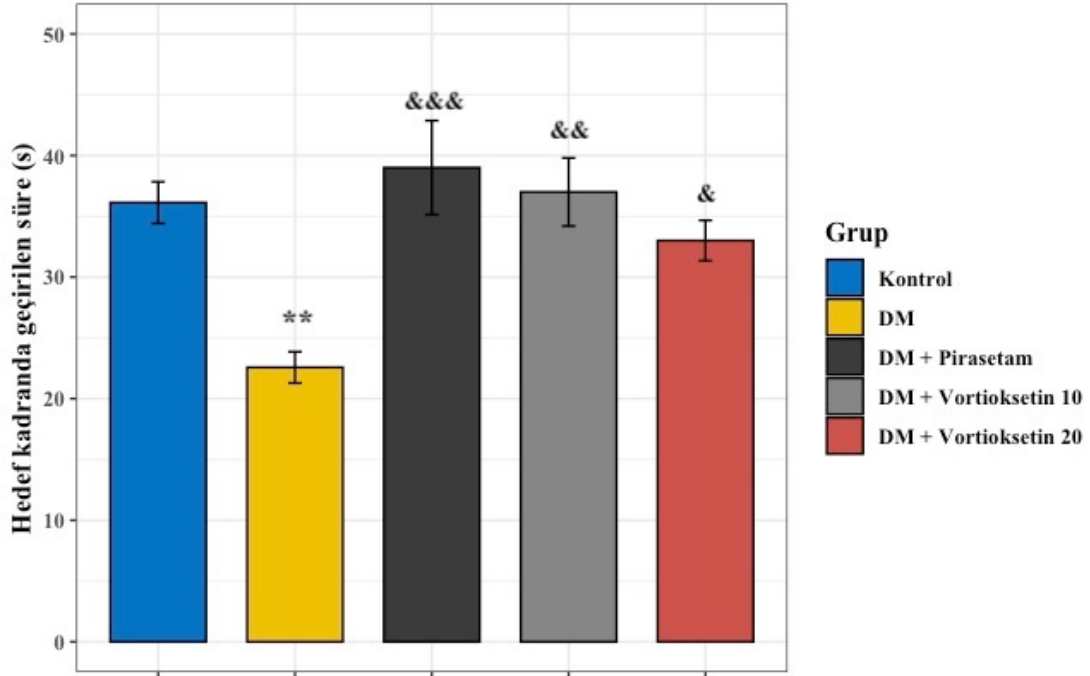
Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. 3. Gün: Kontrol grubuna göre farklılık $**p<0.01$, DM grubuna göre farklılık, $^{\&}p<0.05$. 4. Gün: Kontrol grubuna göre farklılık $***p<0.001$, DM grubuna göre farklılık, $^{\&\&\&}p<0.001$. Kontrol grubu 1. gün değerine göre farklılık $^{\wedge\wedge\wedge}p<0,001$; Kontrol grubu 2. gün değerine göre farklılık $^{\#\#}p<0,01$, DM + Pirasetam grubu 1. gün değerine göre farklılık $^+p<0,05$, $^{++}p<0,01$; DM + Vortioksetin 10 grubu 1. gün değerine göre farklılık, $^{///}p<0,001$; DM + Vortioksetin 20 grubu 1. gün değerine göre farklılık $^{ééé}p<0,001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=7-8$).

Şekil 5.6'da sunulduğu üzere, kontrol grubundaki normoglisemik sıçanlar kaçış platformunu bulmayı testin üçüncü gününden itibaren öğrenmiş ve 4. gün platformu bulma süreleri gittikçe kısaltmıştır. Oysa diyabetik sıçanların platformu bulma sürelerinde 2. günden sonra anlamlı bir değişim görülmemiştir. Bu durum diyabetik sıçanların öğrenme performanslarının kontrol grubuna kıyasla zayıf olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan Vortioksetin tedavisi, her iki dozda da testin 3. gününden itibaren diyabetik sıçanların azalan uzamsal navigasyonlarını referans ilaç pirasetam ile kıyaslanabilir ölçüde düzeltmiştir. Bu bulgu Vortioksetin'in sıçanlarda diyabet ile indüklenen öğrenme güçlüğü üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (**Şekil 5.6**).

Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının ve referans ilaç pirasetam'ın (200 mg/kg) diyabetik sıçanların hedef kadranda geçirdikleri süre üzerine etkileri **Şekil 5.7**'de sunulmuştur [$F(4,33) = 6.22$; $p < 0.001$]. Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları diyabetik sıçanların hedef kadranda geçirdikleri sürenin normoglisemik sıçanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısaltıldığını ortaya koymuştur. Bu bulgu diyabetik sıçanların platformun bulunduğu kadranı normoglisemik sıçanlar kadar iyi hatırlayamadığına; yani uzamsal haritalamanın bozulduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan 21 gün Vortioksetin tedavisi almış olan diyabetik sıçanlar hedef kadranda, tedavi almayan sıçanlara göre çok daha uzun zaman geçirmişlerdir. Bu bulgular Vortioksetin tedavisinin diyabetik sıçanların hatırlama performanslarındaki azalmayı, pirasetam ile karşılaştırılabilir ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymuştur.

Şekil 5.7

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin ve 200 mg/kg Dozda Pirasetam Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Morris Su Labirenti Testinde Hedef Kadrandaki Geçirdikleri Süreler Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık $**p<0.01$, DM grubuna göre farklılık, $\&\&p<0.001$, $\&p<0.01$, $\&p<0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=7-8$).

Bu çalışmada sıçanların bilişsel performanslarının değerlendirildiği testlerden elde edilen sonuçlar, deneysel diyabetin sıçanlarda uzamsal öğrenmeyi (Biessels vd., 1996), tanıma belleğini (Kassab vd., 2019) ve duygusal belleği (Can vd., 2018) bozduğunu rapor eden önceki literatür bulgularıyla tutarlıdır (Biessels vd., 1996; Can vd., 2018; Kassab vd., 2019). Nitekim klinik çalışmalar da diyabetik hastaların bilişsel performanslarının kaydadeğer ölçüde zayıfladığını ortaya koymaktadır (Zilliox vd., 2016; Husain vd., 2023). Diyabete bağlı bilişsel işlev bozukluklarının patofizyolojisinin çok faktörlü olduğu ve insülin sinyallemedeki, otonomik fonksiyondaki, nöroinflamatuvar yollardaki, mitokondriyal metabolizmadaki, sirtuin-peroksisom proliferatör-aktif reseptör-gama ko-aktivatör 1 α (SIRT-PGC-1 α) eksenindeki ve Tau sinyallemedeki aksaklıkların patogeneizde rol oynadığı ileri sürülmüştür (Zilliox vd., 2016). Günümüzde diyabete bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel bozuklukların tedavisi için kullanılan özel bir ilaç bulunmamaktadır (Zhou vd., 2024).

Yapılan bazı prelinik ve klinik çalışmaların bulguları, Vortioksetin'in diyabetik popülasyonda hastalardaki depresif bozukluğun yanı sıra bilişsel performans zayıflığına

karşı da bir etkinlik potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, literatür incelendiğinde vortioksetin'in hayvanlarda öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği raporlara rastlanmaktadır. (Pehrson vd., 2015). Örneğin Mørk ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada Vortioksetin'in sıçanlarda bağlamsal korku koşullanması ve yeni nesne tanıma testlerinde, bağlamsal ve epizodik belleği güçlendirdiği ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada sıçanların medial prefrontal kortekslerinde yapılan mikrodializ ölçümlerinde, vortioksetin'in ekstraselüler ACh ve histamin seviyelerini de arttırdığı gösterilmiştir (Mørk vd., 2013). Benzer şekilde, 12 aylık dişi farelerin Vortioksetin (p.o.) ile 1 aylık kronik tedavisinin, nesne yerleştirme testinde bilişsel performans üzerinde olumlu etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Li vd., 2013b).

Literatür incelendiğinde Vortioksetin'in sağlıklı hayvanların yanı sıra, kognitif işlev bozukluğu oluşturulan hayvanların bilişsel performanslarını da iyileştirdiği görülmektedir. Örneğin, 2016 yılında Pehrson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut Vortioksetin uygulamasının, sosyal ve nesne tanıma belleğinde skopolamin kaynaklı bozuklukları tersine çevirdiği, aynı zamanda hipokampal ACh düzeylerinde ılımlı ve kısa süreli bir artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (Pehrson vd., 2016).

Yapılan diğer bir çalışmada bu ilacın (10 mg/kg/gün, i.p.) deneysel Alzheimer modeli oluşturulmuş 3,5 aylık 5xFAD farelere 6 hafta boyunca uygulamasının söz konusu farelerde bilişsel bozukluğu iyileştirdiği ve bu etkinin Vortioksetin'in sinaptik fonksiyon üzerindeki yararlı etkileri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Jiang vd., 2020). Bu ilacın A β enjeksiyonu ile indüklenen Alzheimer hastalığı oluşturulmuş 2 aylık C57BL/6 farelerin bilişsel performansları üzerine etkilerinin pasif sakınma ve nesne tanıma testleri ile değerlendirildiği bir çalışmada da 10 mg/kg (i.p.) dozda Vortioksetin ile yapılan 24 günlük kronik tedavinin bozulan bellek işlevlerini düzelttiği bildirilmiştir (Torrise vd., 2019). Taşkiran ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada da Vortioksetin'in sıçanlarda poly I:C (polinosinik-polisitidilik asit) ile oluşturulan şizofreni-benzeri modelde bozulan tanıma belleğini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur (Taskiran vd., 2024). Sıçanlar kullanılarak yapılan bir hayvan modelinde rotenon ile bozulan uzamsal öğrenme üzerinde olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Nemutlu Samur vd., 2022).

Farklı dokulardaki sirkadiyen dinamiklerin gerçek zamanlı raportörü olarak kullanılan PER2::LUC fareler ile yapılan bir çalışmada Vortioksetin'in hem sirkadiyen periyodun uzunluğunu hem de tanıma belleği performansını artırdığı; ayrıca bu etkilere de 5-HT7 reseptörlerin aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Westrich vd., 2015).

Vortioksetin'in öğrenme ve bellek üzerine etkileri özellikle stres modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Örneğin bu ilacın, kronik stres maruziyetine bağlı olarak prefrontal kortikal işlev bozukluğu görülen sıçanlarda bilişsel esneklikteki aksaklıkları düzelttiği bildirilmiştir (Wallace vd., 2014). Yine bu ilacın stres modeli oluşturulmuş sıçanlarda yeni obje tanıma testi ile değerlendirilen kısa süreli epizodik belleği güçlendirdiği, stresin hipokampal LTP üzerindeki etkisini önlediği, hipokampal hücre proliferasyonunu hızla artırdığı ve bu etkilerine en azından kısmen 5-HT3 reseptör antagonizmasının aracılık ettiği gösterilmiştir (Bétry vd., 2015). Hatherall ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada da 14 gün süre ile diyetin içinde 24 mg/kg/gün dozda kronik Vortioksetin eklenerek verilen tedavinin kronik stresten zarar gören sıçanlarda aktif başa çıkma davranışını geri kazandırdığı ve koşullu korku belleğini zayıflattığı rapor edilmiştir (Hatherall vd., 2017).

Vortioksetin'in sıçanlarda santral serotonin deplesyonu ile indüklenen tanıma ve uzamsal çalışma belleği bozuklukları üzerine etkisinin sırası ile yeni nesne tanıma ve Y-labirent spontan değişim testlerinde değerlendirildiği bir çalışmada, bu ilacın söz konusu bozuklukları doğrudan serotonerjik reseptör modülasyonun dahil olduğu bir mekanizma ile düzelttiği gösterilmiştir (Jensen vd., 2014; du Jardin vd., 2014). C57BL/6J erkek farelere 28 gün boyunca Vortioksetin ile zenginleştirilmiş diyet verilerek yapılan bir başka çalışmada da bu ilacın depresif davranışları etkilemeksizin, LPS ile indüklenen bellek bozukluğunu spesifik olarak önlediğini göstermiştir (Alboni vd., 2021). Ayrıca günlük 24 mg/kg dozda 7 günlük Vortioksetin tedavisinin depresyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda öğrenme ve bellek parametrelerindeki zayıflamayı etkili bir şekilde düzelttiği gösterilmiştir. İlaç, depresif sıçanların hipokampuslerinde azalan BDNF ve Trk B ekspresyonlarını da anlamlı ölçüde artırmıştır (Sun vd., 2020).

Literatürde Vortioksetin'in kognitif performans üzerine etkisini, beynin öğrenme ve bellek ile ana merkezlerinden olan hipokampus ile ilişkilendiren çalışmalara da rastlamak mümkündür. Örneğin 21 günlük Vortioksetin tedavisinin, hipokampüste hücre proliferasyonunu ve hücre sağkalımını önemli ölçüde artırdığı, DG'nin subgranüler

bölgesindeki granül hücrelerin olgunlaşmasını uyardığı gösterilmiştir. 14 gün yüksek dozda Vortioksetin uygulamasının ise dendritik uzunluğu ve dendrit kesişme sayısını arttırdığı ve nöronların olgunlaşmasını hızlandırdığı belirlenmiştir. Bu bulgular Vortioksetin'in nörojenezi destekleyen bir etki profili sergilediğini ortaya koymuştur (Guilloux vd., 2013). Diğer yandan, Vortioksetin'in hipokampusun CA1 bölgesinde LTP'yi güçlendirdiği; hipokampal LTP'deki stres kaynaklı bozulmayı tersine çevirdiği ve ayrıca elektroensefalografik kayıtlarda aktif uyanıklık sırasında fronto-kortikal teta gücünü arttırdığı gösterilmiştir (Haddjeri vd., 2012; Dale vd., 2014). Bu ilacın CA1 piramidal hücrelerden kaydedilen inhibitör post-sinaptik potansiyellerde serotoninin indüklediği artışı, büyük olasılıkla 5-HT₃ reseptör antagonizması yoluyla önlediği bulunmuştur. Bu sonuçlar Vortioksetin'in piramidal hücre çıktısını artırabildiğine ve bunun da hipokampusta sinaptik plastisitenin artmasına yol açtığına işaret etmiştir (Dale vd., 2014).

Vortioksetin'in bilişsel performans üzerine olumlu etkinliği bilişsel işlev bozukluğu olan depresif hastalarla yapılan iki ayrı randomize, çift körlü klinik çalışma ile de gösterilmiştir (Katona vd., 2012; McIntyre vd., 2014). Ayrıca majör depresif bozukluğu olan 18-65 yaş arası 602 yetişkin üzerinde yapılan çift kör, randomize, sabit dozlu, plasebo kontrollü diğer bir çalışmada da 8 haftalık Vortioksetin tedavisinin (10 mg/gün veya 20 mg/gün) hastalarda yürütücü işlev, dikkat/işleme hızı ve bellek ölçümlerinde iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (Harrison vd., 2016).

Vortioksetin'in öğrenme ve bellek işlevlerini destekleyici etkinliğini ortaya koyan tüm bu raporlar, bu ilacın bu çalışmada diyabetik deneklerin bozulan bilişsel performansları üzerine gösterdiği yararlı etkileri destekler niteliktedir. Diğer yandan, pozitif kontrol olarak 200 mg/kg dozda uygulanan pirasetam da tüm davranış deneylerinde beklenen nootropik etkileri göstermiştir (Tariska ve Paksy, 2000; Winblad, 2005; He vd., 2008; Mani vd., 2022).

5.6 İnflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkiler

Literatür incelendiğinde diyabetik hastalarda gözlenen bilişsel işlev yetersizliklerini beyindeki inflamatuvar değişiklikler ile ilişkilendiren çalışmalara rastlanmaktadır. Kronik hipergliseminin kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışa neden olduğu; artmış geçirgenliğin toksik maddelerin MSS'ye penetrasyonunu artırdığı, bunun da DM hastalarında nöroinflamasyonu tetiklediği ve bilişsel gerilemeyi teşvik ettiği bildirilmiştir

(Bogush vd., 2017; Janelidze vd., 2017). Yapılan çalışmalar, diyabetin hipokampus üzerinde neden olduğu olumsuz etkilere inflamatuvar süreçlerin de katkıda bulunduğuna işaret etmektedir (Yao vd., 2024; Zhou vd., 2024).

İnflamatuvar mediyatörler olan sitokinlerin ve onların reseptörlerinin beyinde nöronlar, mikrogliya ve astrositler tarafından eksprese edildikleri ve sinaptik düzeydeki yapısal değişikliklerde rol oynadıkları çok uzun zamandır bilinmektedir (Boulanger vd., 2001). Sitokinler sinapstaki nörotransmisyon ve dolayısıyla sinaptik iletim üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle davranışları etkilerler (Miller vd., 2013). Bu nedenle bu çalışmada diyabet'in sıçanların hipokampal sitokin seviyelerinde neden olduğu değişimlerin incelenmesi ve Vortiksetin'in bu değişimler üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla davranış deneyleri tamamlandıktan sonra hayvanlar ketamin/ksilazin anestezine alınmış ve hipokampus dokuları disekte edilmiştir. Daha sonra vortiksetin'in diyabetik sıçanların hipokampal dokularındaki çeşitli sitokinlerin ekspresyonları üzerine etkileri ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

İnterlökin 1 (IL-1) sitokin ailesinin üyeleri, inflamasyonun temel aracılardır (Dinarello, 2018). Bu aile içinde, IL-1 α ve IL-1 β arketipik pro-inflamatuvar sitokinlerdir.

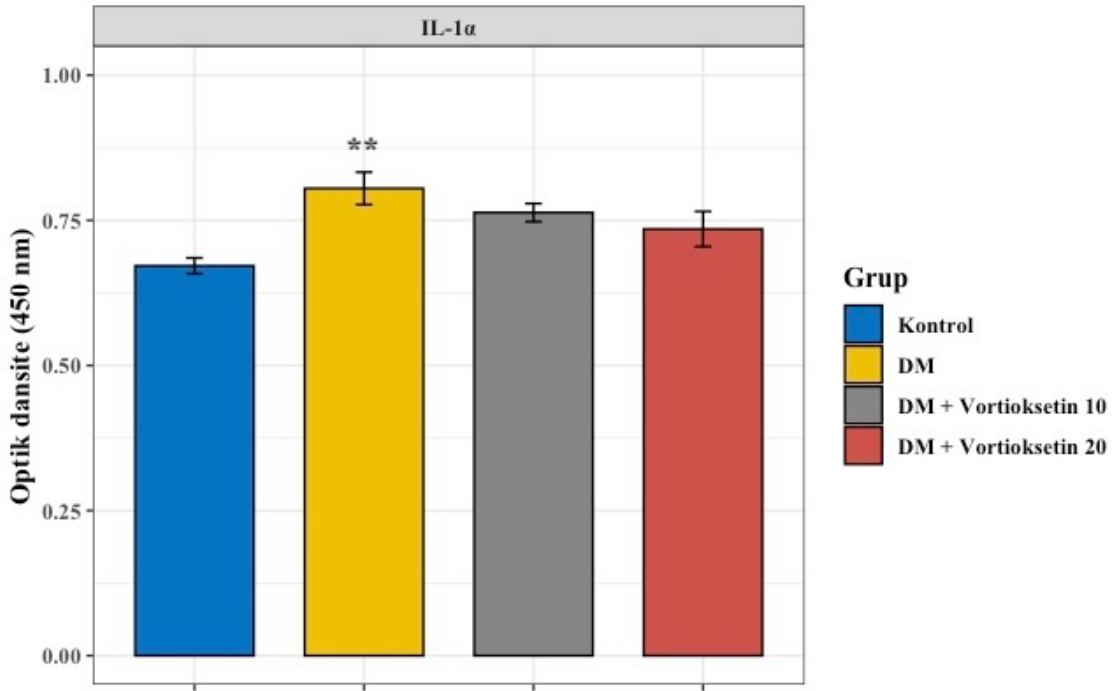
IL-1 α prekürsörü, mezenkimal kökenli tüm sağlıklı dokularda yapısal olarak bulunur. Ciltteki keratinositler, akciğerdeki tip 2 epitel hücreleri, tüm gastrointestinal sistemin epiteli, kan damarlarındaki endotel hücreleri ve beyindeki astrositler gibi bariyer fonksiyonuna sahip dokular IL-1 α açısından özellikle zengindir (Rider vd., 2017). İnflamasyon, IL-1 α prekürsörünün miyeloid hücrelerdeki üretimini indükleyebilir (Cavalli vd., 2021). Doku hasarı ve nekrotik hücre ölümü üzerine salınan biyoaktif bir endojen olan IL-1 α , organ veya doku inflamasyonu ile karakterize çok sayıda durumun patogeneğinde kritik bir rol oynar. Hem IL-1 α hem de IL-1 β , IL-1 reseptörü 1'e (IL-1R1) bağlanarak aynı pro-inflamatuvar etkileri indüklerler. Bu etkiler nükleer faktör kappa B (NF-kB), aktivatör protein-1 (AP-1), c-Jun N-terminal kinaz (JNK), p38 ve diğer mitogenle ilişkili protein kinazlar (MAPK'ler), ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK'ler) ve interferon düzenleyici genler gibi inflamasyon ve bağışıklık tepkileriyle ilişkili anahtar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu içerir (Cavalli vd., 2021).

Bu çalışmada sıçanların hipokampal IL-1 α seviyelerinde ortaya çıkan diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortiksetin tedavisinin etkileri **Şekil 5.8**'de sunulmuştur [$F(3,20) = 5.88, p < 0.01$]. Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları diyabetik

sıçanların hipokampal IL-1 α seviyelerinin normoglisemik kontrol hayvanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde Tip-1 diyabetik hastaların serumlarında IL-1 α seviyelerinin yükseldiğini (Rosa vd., 2008; Gouda vd., 2018) ve yükselmiş IL-1 α düzeylerinin diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisini ortaya koyan (Salti vd., 2020) raporlar bu çalışmanın bulguları ile örtüşmektedir. Diğer yandan Vortioksetin uygulamaları diyabetik sıçanların hipokampus dokularında yükselmiş olan IL-1 α seviyeleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

Şekil 5.8

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-1 α Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık, ** $p < 0.01$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).

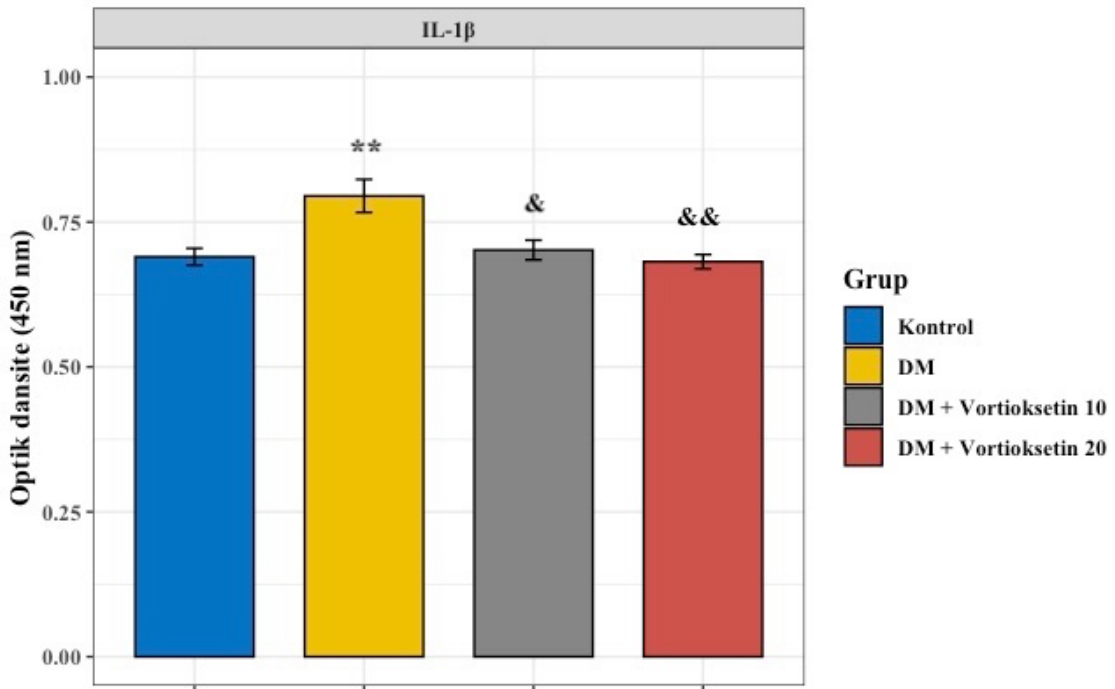
IL-1 β , IL-1 ailesinde en iyi karakterize edilmiş ve en kapsamlı çalışılmış pro-inflamatuvar sitokindir. Vücutta sabit durum koşulları altında, IL-1 β seviyeleri genellikle tespit seviyesinin altındadır (Bourgognon ve Cavanagh, 2020). Ancak, bir uyarının ya da TNF, IL-1 $\alpha/6$ ve TLR-ligandları gibi pro-inflamatuvar tetikleyicilerin varlığında NF-kB'nin aktivasyonunda ve IL-1 β 'nin ekspresyonunda artış söz konusu olur (Bauernfeind vd., 2009; Franchi vd., 2009). Enfeksiyonlara ve yaralanmalara karşı savunmada hayati bir rol oynayan IL-1 β esas olarak monositler, mikrogliya ve makrofaj gibi aktif-inflamatuvar

hücreler tarafından, olgunlaşmamış pro-IL-1 β sentezini ve olgun IL'ye proteolitik bölünmeyi içeren çok adımlı bir süreç ile üretilir (Xia vd., 2018).

Bu çalışmada sıçanların hipokampal IL-1 β seviyelerinde görülen diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortioksetin tedavisinin etkileri Şekil 5.9'da sunulmuştur [F (3,20) = 7.55, p <0.01].

Şekil 5.9

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-1 β Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık, **p<0.01; DM grubuna göre farklılık, &p<0.01, &&p<0.05. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi (n=6).

Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, diyabetik sıçanların hipokampal IL-1 β seviyelerinde normoglisemik kontrol hayvanlarına kıyasla anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların (Guo vd., 2023) ve tip-1 diyabetik hastaların (Gouda vd., 2018) serumlarında IL-1 β düzeylerinin yükseldiğini gösteren önceki raporlar ile uyumludur. Diğer yandan diyabet modeli oluşturulmuş (Hwang vd., 2014; Youssef vd., 2020; Liu vd., 2024; Yang vd., 2024) ve 16 hafta süre ile yüksek yağlı diyet uygulanarak insülin direnci ve diyabet-benzeri bir tablonun indüklendiği sıçanların hipokampal dokularında da IL-1 β seviyelerinde kaydadeğer bir artış görüldüğü bildirilmiştir (Dutheil vd., 2016). Yine yüksek yağlı diyet ve düşük doz STZ kullanılarak diyabet indüklenen sıçanların hipokampal CA1 ve CA3

nöronlarında IL-1 β seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir (Mehta ve Banerjee, 2019; Mehta vd., 2019). Diğer yandan Vortiksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozları diyabetik sıçanların hipokampus dokularında yükselmiş olan IL-1 β seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır (**Şekil 5.9**).

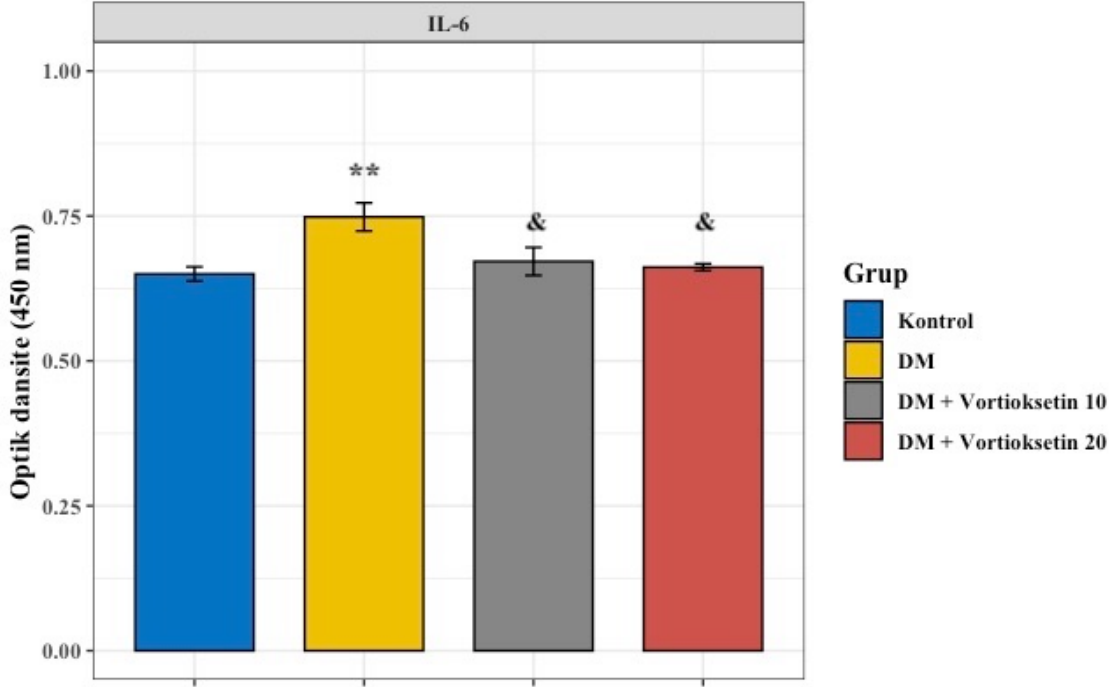
Bu çalışmada diyabete bağlı olarak hipokampal düzeyindeki potansiyel değişim ve bu değişim üzerine Vortiksetin tedavisinin etkileri araştırılan diğer bir sitokin de IL-6'dır. IL-6 hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda hücreler arası iletişime aracılık etmekte rol oynayan pleiotropik bir sitokindir (Ye ve Johnson, 1999). Bu sitokin inflamasyon bölgesinde üretildiğinde akut faz yanıtında önemli bir rol oynar. IL-6, çözünür reseptörü sIL-6R α ile birlikte lökosit infiltratının doğasını polimorfonükleer nötrofillerden monosit/makrofajlara değiştirerek akut kronik inflamasyona geçişi belirler. IL-6, ayrıca, T ve B hücreleri üzerinde uyarıcı etkileri ile de kronik inflamasyon yanıtlarını destekler (Gabay, 2006).

Yapılan çalışmalar, beyinde üretilen IL-6'nın MSS'nin gelişiminde rol oynadığına işaret etmiştir (Ye ve Johnson, 1999). IL-6 beyinde öncelikle astrositler ve mikroglia tarafından üretilse de nöronlar tarafından da üretilir (Schöitz vd., 1992; Gadiant ve Otten, 1994; Kummer vd., 2021). Mikroglia'nın, beyinde IL-6 reseptörünü eksprese eden ve periferik immün stimülasyon sırasında güçlü şekilde IL-6 salgılayan ana hücreler olduğu ileri sürülmüştür (Burton vd., 2013; Garner vd., 2018). Yapılan bir çalışmada IL-6 knock-out (IL-6 $^{-/-}$) farelerin beyinlerinde kortikal lezyon ile ilişkili aktive makrofaj sayısının azaldığı göstermiş ve bu bulgu IL-6'nın MSS inflamasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (Penkowa vd., 1999). IL-6'nın MSS'de nörodejenerasyon, astrositoz ve c-fos ekspresyonundaki değişiklikler dahil çok sayıda süreçte rol oynadığı rapor edilmiştir (Campbell vd., 1993; Banks vd., 1994; Vallières vd., 1997). Bu sitokinin yetişkin farelerin beyinlerinde LPS kaynaklı hastalık davranışlarının (Burton vd., 2011) ve bilişsel eksikliklerin (Wei vd., 1992; Sparkman vd., 2006) ortaya çıkmasında da rol oynadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada sıçanların hipokampal IL-6 seviyelerinde ortaya çıkan diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortiksetin tedavisinin etkileri **Şekil 5.10**'da sunulmuştur [$F(3,20) = 5.81, p < 0.01$].

Şekil 5.10

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-6 Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık, $**p<0.01$; DM grubuna göre farklılık, $^{\&}p<0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).

Çoklu karşılaştırma testlerinden elde edilen veriler, diyabetik sıçanların hipokampal IL-6 seviyelerinde normoglisemik kontrol hayvanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gösterilmiştir. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların serumlarında IL-6 düzeylerinin yükseldiğini ortaya koyan önceki çalışmalar bu bulgu ile örtüşmektedir (Guo vd., 2023). Bununla birlikte, diyabet ile ilişkili bilişsel işlev bozukluğu olan hastaların kanında IL-6 seviyelerinin yükseldiğine ve bu seviyelerin bilişsel işlev bozukluğunun şiddetiyle ilişkili olduğuna ilişkin önceki raporlar da bu çalışmada elde edilen verileri destekler özelliktedir (Gorska-Ciebiada vd., 2015; Ragy ve Kamal, 2017). Yine, 16 hafta süre ile yüksek yağlı diyet uygulanarak insülin direnci ve diyabet-benzeri tablo oluşturulan (Dutheil vd., 2016) ya da diyabet ile bilişsel işlev bozukluğu indüklenen (Albazal vd., 2021; Alfariş vd., 2021., Chen vd., 2022; Yang vd., 2024) sıçanlarının hipokampal dokularında IL-6 seviyelerinde kayda değer bir artış olduğunu bildiren önceki çalışmalar da yine bu çalışmanın bulguları ile paraleldir. Diğer yandan, bu çalışmada Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının diyabetik sıçanların hipokampal dokularında yükselmiş olan IL-6 seviyelerini anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür (Şekil 5.10).

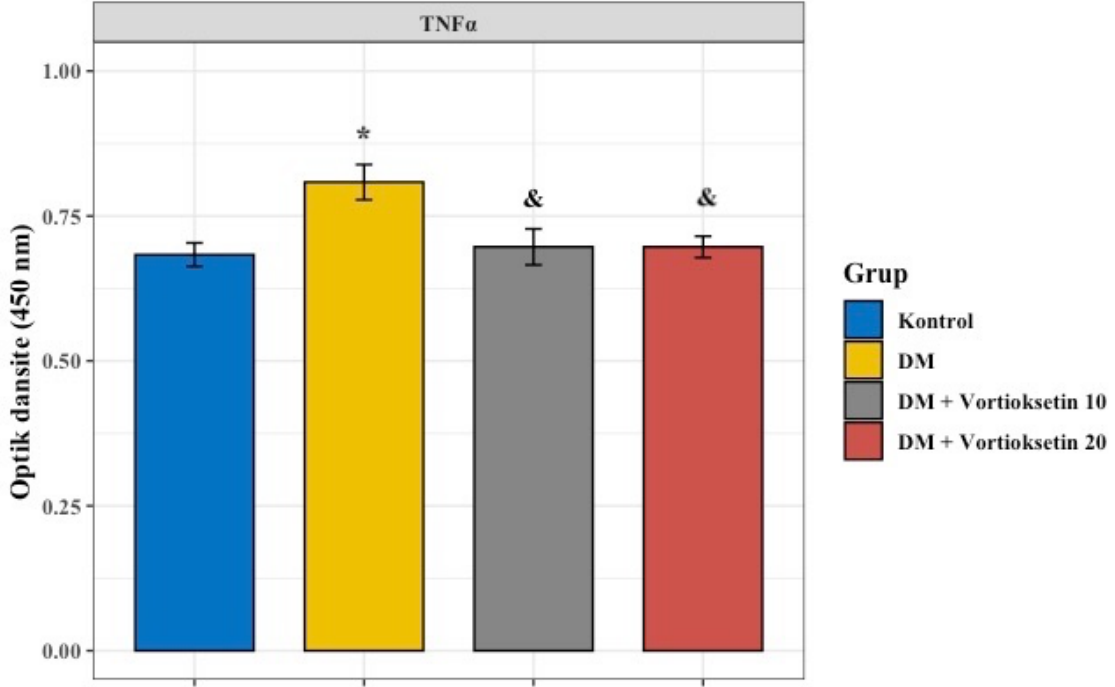
TNF- α , TNF süper ailesine ait pleiotropik bir sitokindir. Etkilerini TNF reseptörü 1 (TNFR1) ve TNF reseptörü 2 (TNFR2) olmak üzere, farklı sinyalleme kaskadlarını ve alt akış genlerini aktive eden iki ayrı reseptör üzerinden gösterir (Wajant ve Siegmund, 2019).

TNF- α , normal bağışıklık yanıtı için önemli olmakla birlikte, akut ve kronik inflamasyonun da temel düzenleyicisidir (van Loo ve Bertrand, 2023). Primer olarak makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi doğal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından üretilmekle birlikte, aktive edilmiş T hücreleri gibi adaptif bağışıklık sistemi hücreleri tarafından da üretilir (Clark vd., 2010; Josephs vd., 2018). TNF- α , sistemik inflamasyona katılımına ek olarak, MSS'de de önemli fizyopatolojik roller oynar (Probert, 2015, Clark vd., 2010, Jung vd., 2019). Homeostatik düzeylerde nöroenez, nöroplastisite ve miyelinizasyonda rol oynayan TNF- α 'nın patolojik düzeylerinin eksitotoksisteye, nöroinflamasyona ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olabildiği gösterilmiştir (Olmos ve Lladó, 2014).

Bu çalışmada sıçanların hipokampal TNF- α seviyelerinde ortaya çıkan diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortiksetin tedavisinin etkileri **Şekil 5.11**'da sunulmuştur [$F(3,20) = 5.17, p < 0.01$].

Şekil 5.11

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında TNF α Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık, * $p < 0.05$; DM grubuna göre farklılık, & $p < 0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).

Çoklu karşılaştırma testlerinden elde edilen veriler, diyabetik sıçanların hipokampuslerinde TNF- α seviyelerinde normoglisemik kontrol hayvanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde bu sonuçlar ile örtüşen raporlara rastlamak mümkündür. Örneğin TNF- α gen ekspresyonlarının Tip-1 diyabetik hastaların kanında artış gösterdiği bildirilmiştir (Dos Santos Haber vd., 2023). Diğer yandan diyabet ile bilişsel işlev bozukluğu indüklenmiş sıçanlarının hipokampal TNF- α seviyelerinde kaydadeğer artışlar olduğu da gösterilmiştir (Albazal vd., 2021; Alfariş vd., 2021). Dutheil ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 16 hafta süre ile yüksek yağlı diyet uygulanarak insülin direnci ve diyabet-benzeri tablo oluşturulan sıçanların hipokampal dokularında da TNF- α seviyelerinde kaydadeğer bir artış görüldüğü bildirilmiştir (Dutheil vd., 2016). Yine benzer çalışmalarda sıçanlarda yüksek yağlı diyet ve düşük doz STZ kullanılarak diyabet indüklenmiş ve bu sıçanların hipokampal CA1 ve CA3 nöronlarında TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (Mehta ve Banerjee, 2019; Mehta vd., 2019). Tüm bu sonuçlar, bu çalışmanın bulgularını destekler niteliktedir. Diğer yandan bu çalışmada uygulanan Vortioksetin tedavisi, her iki dozda da diyabetik sıçanların

hipokampus dokularında artmış olan TNF- α seviyelerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (**Şekil 5.11**).

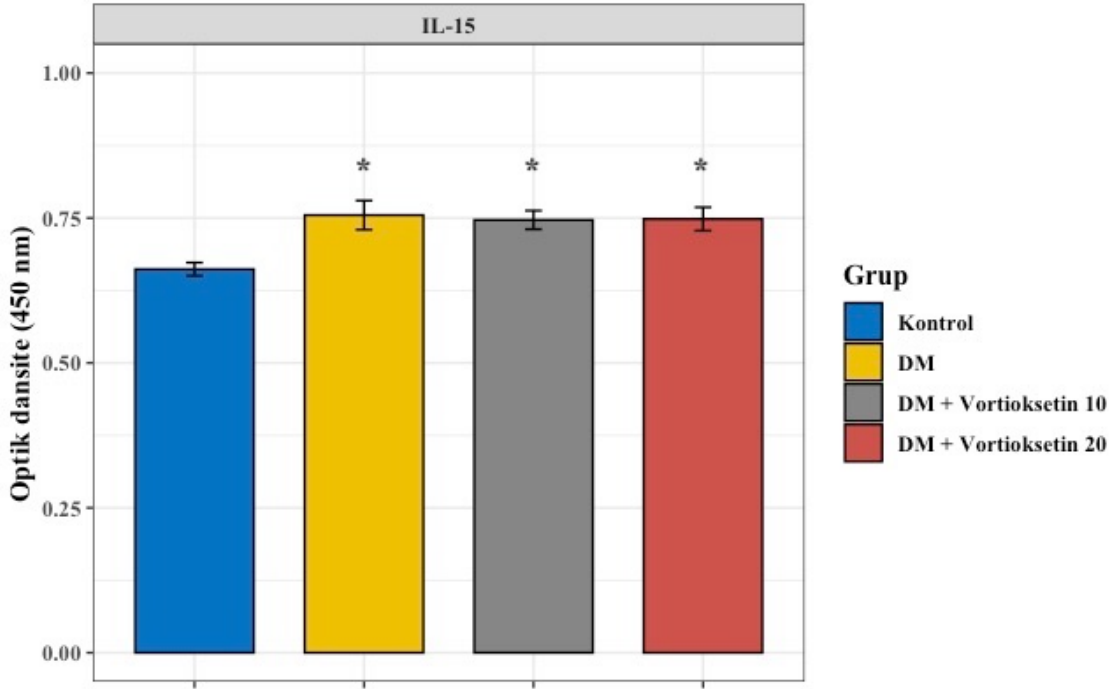
IL-15, IL-2 ailesi sitokinlerine aittir. IL-2 ile karşılaştırıldığında, ondan daha geniş bir dokusal ve hücrel dağılıma sahiptir (Pan vd., 2013). IL-15 etkisini IL15R- α , IL2R- β ve IL2R- γ 'dan oluşan trimerik bir reseptör kompleksi aracılığıyla gösterir. β ve γ reseptör alt birimleri IL-15 ve IL-2 tarafından paylaşılır ve her iki sitokin için sinyallerin iletilmesinde önemli rol oynarlar (Waldmann vd., 1998). IL-15 çeşitli patolojik durumlarda bağışıklık tepkisini düzenler. IL-15 ve reseptörleri, beyinde glial hücreler veya nöronlar tarafından eksprese edilirler ve bu hücrelerin işlevlerini düzenlerler (Pan vd., 2013) Ayrıca astrositler ve mikrogliya arasındaki karşılıklı iletişime de aracılık eder (Di Castro vd., 2024).

Bu çalışmada sıçanların hipokampal IL-15 seviyelerinde ortaya çıkan diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortiksetin tedavisinin etkileri **Şekil 5.12**'de sunulmuştur [$F(3,20) = 5.49, p < 0.01$].

İstatistiksel analizlerin sonuçları tedavi almayan diyabetik gruptaki sıçanların hipokampuslarında IL-15 seviyelerinin normoglisemik hayvanlara göre anlamlı ölçüde arttığını ortaya koymuştur (**Şekil 5.12**). IL-15 seviyelerinin otoimmün diyabetli hastalarda yüksek olduğuna ilişkin önceki bulgular bu veriyi destekler niteliktedir (Siewko vd. 2019). Diğer yandan Vortiksetin, uygulandığı dozlarda diyabetik hayvanların hipokampal IL-15 seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Şekil 5.12.

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortiksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında IL-15 Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık $*p < 0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).

Transforme edici büyüme faktörü (TGF) $\beta 1$, TGF- β süper ailesinin üyesi olan ve hücrel büyüme, farklılaşma ve gelişim süreçlerini yönetmede kritik rol oynayan pleiotropik etkili bir sitokindir (Meyers ve Kessler, 2017, Wang vd., 2021b; Jonak vd., 2023). Bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastları kapsayan bir dizi hücre tarafından üretilir. Hedef hücreler üzerinde etkilerini gen ekspresyonunu ve hücrel davranışı düzenleyen sinyalizasyon yolağını aktive eden bir hücre yüzeyi reseptör kompleksine bağlanarak gösterir. TGF- $\beta 1$ sinyalizasyonu, kanonik (SMAD bağımlı) ve kanonik olmayan (SMAD'dan bağımsız) yollar olarak kategorize edilebilen karmaşık bir dizi hücre içi sinyalleme yoluyla gerçekleşir (Meng vd., 2016). Multifoksiyonel bir sitokin olan TGF- $\beta 1$, dahil olan özel hücre tipine ve bulunduğu spesifik ortama bağlı olarak hücrel çoğalma üzerinde hem aktive edici hem de baskılayıcı etkiler gösterebilir. Bu sitokinin yara iyileşmesi ve doku onarımı dahil olmak üzere çok çeşitli hücrel süreçte görev aldığı gösterilmiş (Feng ve Ko, 2008; Lichtman vd., 2016; Moreau vd., 2022) kanser, fibrozis ve otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde de rol oynadığı rapor edilmiştir (Lodyga ve Hinz, 2020; de Streel ve Lucas, 2021).

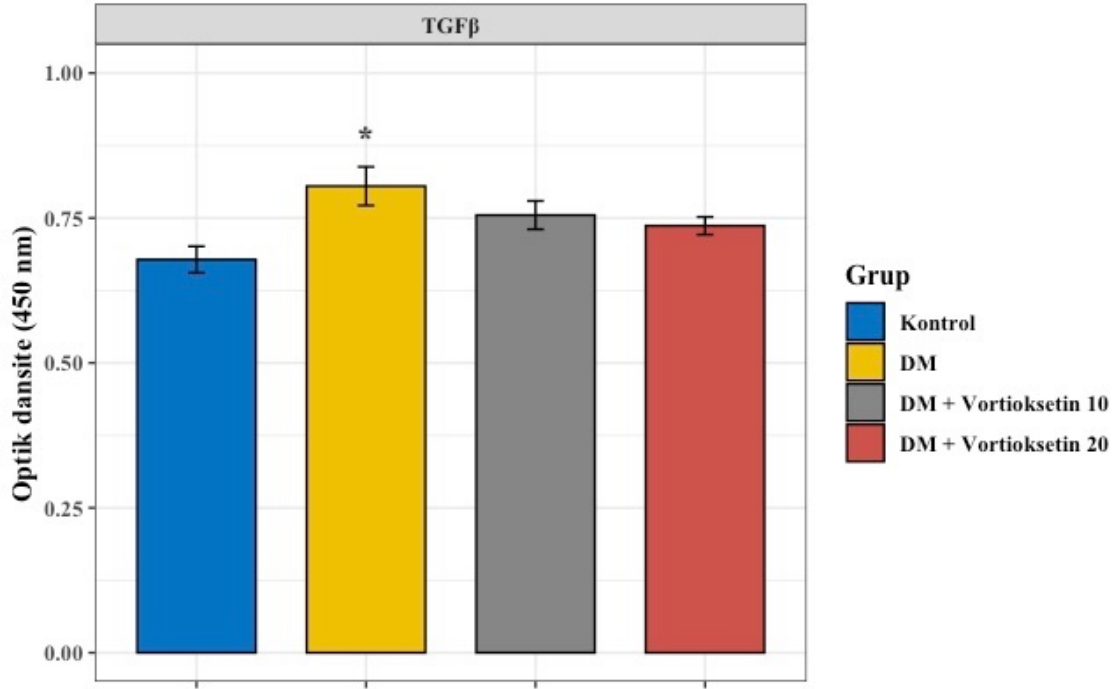
MSS’de, TGF- β ’nin çeşitli izoformlarının hem glial hem de nöral hücreler tarafından üretildiği bildirilmiş olmakla birlikte (Pratt ve McPherson, 1997), TGF- β beyinde esas olarak astrositler tarafından eksprese edilmektedir (Su vd., 2023). Bu sitokinin sinir sisteminde sinaptik oluşum, plastisite ve nörovasküler ünite düzenlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiş, hem nöronların hem de gliaların proliferasyonu, işlevleri ve hayatta kalmaları üzerinde güçlü etkileri olduğu rapor edilmiştir (Pratt ve McPherson, 1997; Su vd., 2023). TGF- β ’nin ayrıca iskemi, eksitotoksisite gibi çeşitli akut MSS patolojilerinde ve multipl skleroz, Parkinson hastalığı, AIDS demansı ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalık formlarında da rol oynadığı bildirilmiştir (Pratt ve McPherson, 1997).

Bu çalışmada sıçanların hipokampal TGF- β seviyelerinde ortaya çıkan diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortioksetin tedavisinin etkileri **Şekil 5.13**’te sunulmuştur [$F(3,20) = 4.44, p < 0.05$].

Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları diyabetik sıçanların hipokampüslerinde TGF- β seviyelerinde normoglisemik kontrol hayvanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu TGF- β ’nin diyabetik koşullarda inflamasyon, oksidatif stres ve hiperglisemiye yanıt olarak artma eğiliminde olduğuna ilişkin önceki çalışmalar ile uyumludur (Flores vd., 2004; Heydarpour vd., 2020; Wang vd., 2021b). Diğer yandan, bu çalışmada verilen Vortioksetin tedavisi diyabetik sıçanların hipokampüs dokularında artmış TGF- β seviyeleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

Şekil 5.13

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında TGF- β Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



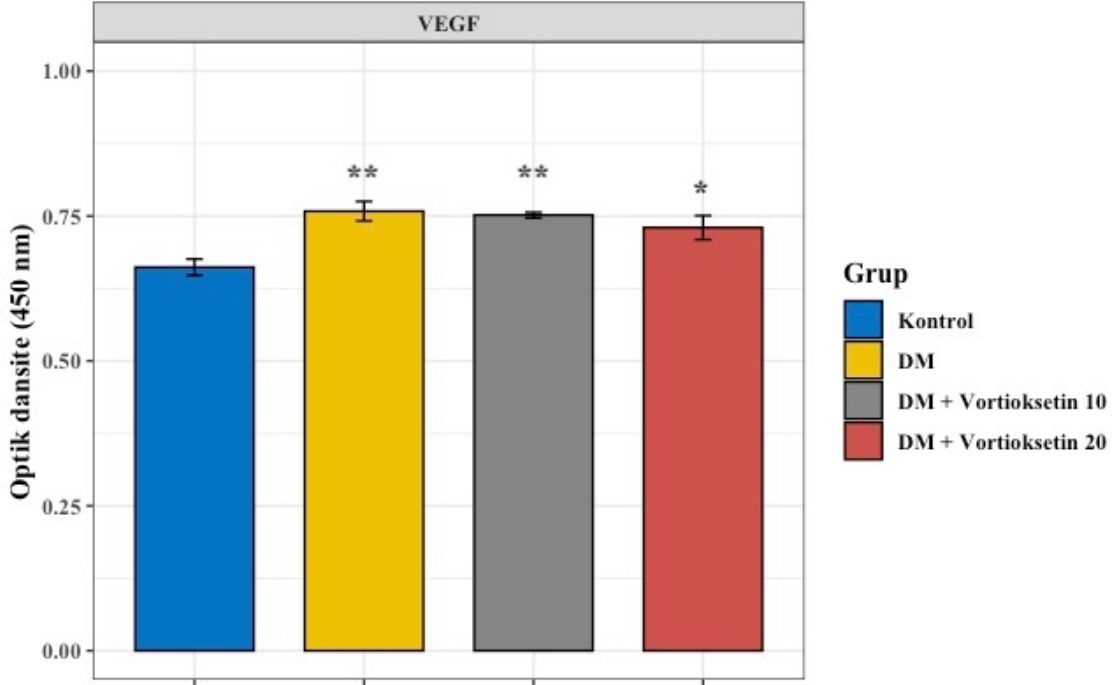
Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık $*p < 0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).

VEGF, mikroglialar, nöronlar ve astrositler tarafından salınabilen bir büyüme faktörüdür (Ding vd., 2018; Deyama vd., 2020). VEGF'nin proanjiyojenik aktivitesine ek olarak hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde nörotrofik ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. VEGF doğrudan Schwann hücrelerini, nöronal progenitör hücreleri, astrositleri ve mikrogliayı etkiler. Bu faktör, nörogenezde ve nöronal gelişimin düzenlenmesinde ve ayrıca beyindeki damarların farklılaşmasında ve oluşumunda rol oynadığı için sinir dokusunun gelişimsel süreçlerinde kritik bir öneme sahiptir (Nowacka ve Obuchowicz, 2012; Okabe vd., 2020). VEGF, biyolojik etkisini VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3 olmak üzere üç VEGF reseptörü aracılığı ile gösterir. Sinir sisteminde VEGFR2 sinyallemesinin baskın olduğu rapor edilmiştir (Nowacka ve Obuchowicz, 2012). VEGF'in inflamasyon durumunda beyinde endotelial dallanmada, anjiyogenezde ve kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Proescholdt vd., 1999; Pearson-Leary vd., 2017).

Bu çalışmada sıçanların hipokampal VEGF seviyelerinde ortaya çıkan diyabet kaynaklı değişimler ve bu değişimler üzerine Vortioksetin tedavisinin etkileri Şekil 5.14'te sunulmuştur [$F(3,20) = 8.41$, $p < 0.001$].

Şekil 5.14

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında VEGF Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).

Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları serum fizyolojik uygulanan diyabetik sıçanların hipokampuslerinde VEGF seviyelerinde normoglisemik kontrol hayvanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar ile uyumlu olarak Tip II diyabet hastalarının plazma VEGF düzeylerinin, açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği (Zhang vd., 2018) ve diyabetik hastalarda serum VEGF seviyelerindeki yüksekliğin diyabetik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mahdy vd., 2010; Abu-Yaghi vd., 2020). Yine STZ ile diyabet indüklenen sıçanların beyinlerinde hipokampal VEGF seviyelerinin arttığı da gösterilmiştir (Jing vd., 2013). Diğer yandan Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının diyabetik sıçanların hipokampus dokularında yükselmiş olan VEGF seviyeleri üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

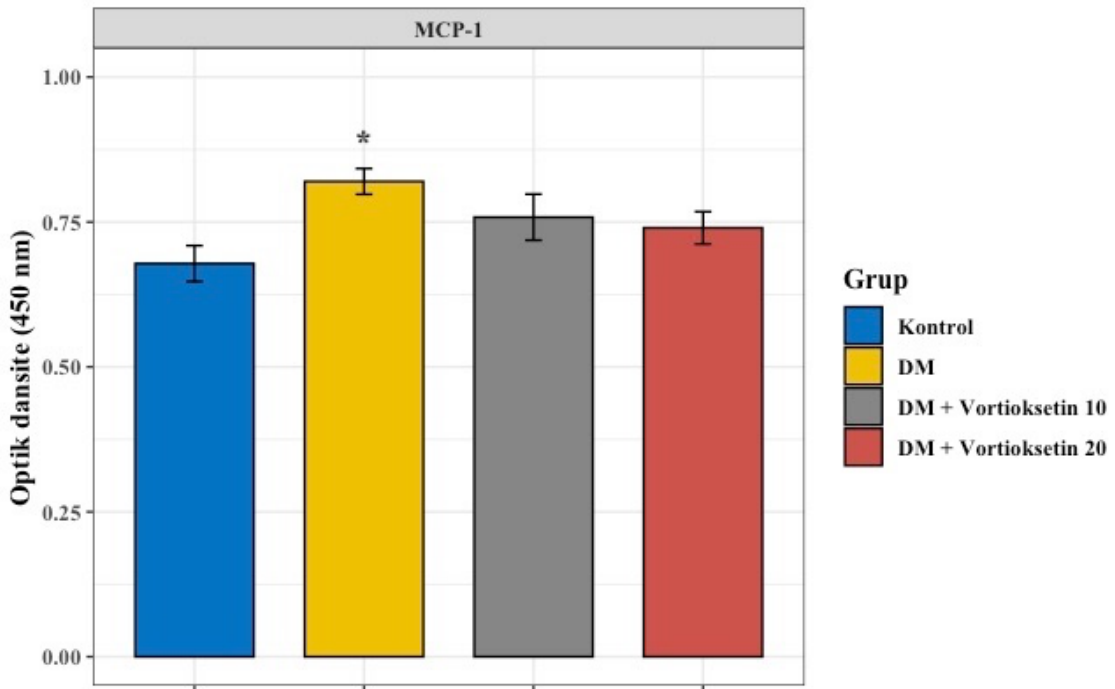
Kemokin (CC-motif) ligandı 2 (CCL2) olarak da bilinen bir kemokin olan MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein I) etkisini esas olarak G-proteinine kenetli 7 transmembranal segmentli bir reseptör olan CCR2'nin hücre dışı bölgesine bağlanarak gösterir (Singh vd., 2021). MCP-1'in birincil kaynakları epitelyal hücreler, endotelial

hücreler, düz kas hücreleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, astrositler ve mikroglial hücrelerdir. Patojenik bir durum olmadığında yapısal amaçla üretilmekle birlikte; oksidatif stres, sitokinler veya büyüme faktörleri gibi inflamatuvar etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan immün yanıtta da rol oynar (Deshmane vd., 2009) Pro-inflamatuvar bir kemokin olan MCP-1 monositlerin, mikroglialların, bellek T lenfositlerinin, yaralanma ve enfeksiyon yerindeki migrasyonunu ve infiltrasyonunu yönlendirir (Deshmane vd., 2009). MCP-1'in nöroinflamatuvar hastalıklar, Alzheimer hastalığı ve diyabet gibi çeşitli hastalıkların patogenezeine de katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Singh vd., 2021).

Vortioksetin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarının diyabetik sıçanların beyinlerinde hipokampal MCP-1 seviyeleri üzerine etkileri **Şekil 5.15**'te sunulmuştur [$F(3,20) = 3.56, p < 0.05$].

Şekil 5.15

10 ve 20 mg/kg Dozlarda Vortioksetin Tedavisinin Diyabetik Sıçanların Hipokampal Dokularında MCP-1 Düzeyleri Üzerindeki Etkileri



*Değerler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre farklılık $*p < 0.05$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=6$).*

Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları diyabetik sıçanların hipokampuslerinde MCP-1 seviyelerinde normoglisemik kontrol hayvanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. MCP-1'in serum düzeylerinin, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda yükseldiği gösterilmiştir (Guo vd., 2023). Benzer şekilde genetik olarak obez diyabetik (db/db) fareler ile yapılan bir çalışmada MCP-1'in plazma

konsantrasyonunun kaydadeğer ölçüde yükseldiği bildirilmiştir (Kanda vd., 2006). Yine MCP-1 seviyelerinin diyabetik sıçanların hipokampal CA1 ve CA3 nöronlarında da anlamlı ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (Mehta ve Banerjee, 2019; Mehta vd., 2019). Klinik çalışmalarda da benzer veriler elde edilmiştir. Örneğin MCP-1'in serum düzeyinin tip 1 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ismail vd., 2016). Bu bulgular, bu çalışmada elde edilen sonuçları desteklemektedir. Diğer yandan, Vortiksetin bu çalışmada uygulandığı dozlarda diyabetik sıçanların hipokampus dokularında artmış MCP-1 seviyeleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

MSS'de, mikroglialar'ın çeşitli tipte bağışıklık molekülleri salgılayarak ve/veya beyindeki herhangi bir hasardan sonra mikrogliyal yanıtı düzenleyen ve yayan çeşitli reseptörleri eksprese ederek bağışıklık/inflamasyon süreçlerine aracılık ettiği bilinmektedir. Aktive olan mikroglialar nöroinflamasyon kaskadını ve ardından ikincil astrositoz reaksiyonunu ve hücre ölümünü başlatan çok sayıda sitokin ve kemokin salgılamakta; bu da öğrenme, bellek gibi çeşitli nöronal işlevleri etkilemektedir (McAfoose vd., 2009; Nagayach vd., 2014). Özellikle IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nın bilişsel süreçlerin ve bellek konsolidasyonunun modülasyonu ve düzenlenmesinde kritik rol oynayan sitokinler oldukları bilinmektedir (Nagayach vd., 2014; Malashenkova vd., 2016; Bourgognon ve Cavanagh, 2020).

Yapılan çalışmalar IL-1 β 'nin mekânsal tanıma ve bağlamsal öğrenme başta olmak üzere bilişsel işlevlerde rol oynadığına işaret etmektedir. Örneğin IL-1 β mRNA ekspresyonun korku koşullandırması sonrasında ve mekansal bellek görevleri sırasında indüklendiği bulunmuştur (Depino vd., 2004; Goshen vd., 2007; Labrousse vd., 2009). Ayrıca IL-1 β 'nin kısa ve uzun vadeli potansiyelizasyon sırasında indüklendiğine ilişkin çalışmalar vardır (Avital vd., 2003; del Rey vd., 2013). Yine endojen IL-1 reseptörü olmayan farelerin hipokampüse bağlı öğrenme davranışlarının zayıfladığı gösterilmiştir (Avital vd., 2003). IL-1 β 'nin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerini beyinde öğrenme ve belleği modüle eden monoaminlerin salınımını uyarak (Zalcman vd., 1994; Song vd., 1999) ve nörotrofik faktörlerin üretimini teşvik ederek (Conner vd., 2009; Cunha vd., 2010) gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca IL-1'in bellek üzerindeki etkilerinin doza ve yaşa bağlı olduğu rapor edilmiştir (Bourgognon ve Cavanagh, 2020).

IL-1 β 'nın bilişsel işlevler üzerindeki yararlı etkilerini normal/fizyolojik koşullar altında gösterdiği; ancak bu sitokinin beyindeki seviyesinin kronik olarak yüksek olduğu inflamatuvar koşullarda öğrenme ve bellek üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir. Örneğin kronik hipokampal IL-1 β over-ekspresyonunun söz konusu olduğu inflamatuvar bir fare modelinde, glial aktivasyon, prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerinde yükselme, hipokampal pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin mRNA'larında artış ve plastisiteyle ilişkili gen Arc seviyelerinde azalma gibi değişimlerin görülmüştür. Bu transgenik farelerin, uzun dönem bağlamsal korku belleklerinin zarar gördüğü ve uzamsal su labirenti testinde öğrenme ve bellek performanslarının zayıfladığı bildirilmiştir (Moore vd., 2009; Hein vd., 2010). Benzer şekilde lateral ventriküllerine kronik olarak IL-1 β enjekte edilen sıçanların 8 kollu radyal labirent testinde ölçülen uzamsal bellek performanslarının da zayıfladığı gösterilmiştir (Taepavarapruk ve Song, 2010). IL-1'in sıçanlarda çalışma belleğini de bozduğu rapor edilmiştir (Matsumoto vd., 2004).

Yüksek IL-1 β seviyelerinin bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkileri lipopolisakarit (LPS) enjeksiyonu (Nguyen vd., 1998; Pugh vd., 1998) ya da periferik enfeksiyon indüksiyonu (Gibertini vd., 1995; Barrientos vd., 2009) modelleri kullanılarak da gösterilmiştir. Örneğin astroglioz ve hipokampal IL-1 β (ve IL-1R1 reseptörü) up-regülasyonu ile karakterize bir septik ensefalopati modelinde farelerden elde edilen hipokampal dilimlerde LTP'nin değiştiği; söz konusu hipokampal dilimlerin IL-1R1 antagonisti ile önceden inkübe edilmesi durumunda ise LTP'nin geri kazanıldığı bildirilmiştir (Imamura vd., 2011).

IL-1 β protein seviyelerinin, sosyal izolasyon uygulanan hayvanlarda da hem hipokampal alanlarda hem de serebral kortekste yükseldiği görülmüş ve bu hayvanlarda bağlamsal korku koşullanmasının da bozulduğu bildirilmiştir. İzolasyon çalışmalarına benzer şekilde, hipokampüslerine IL-1 β infüze edilen sıçanlarda da aynı davranışsal sonucun gözlemlendiği bildirilmiştir (Pugh vd., 1999).

IL-1 β 'nin beyindeki aşırı üretiminin Parkinson hastalığı'nda nörodejenerasyonun seyrini kötüleştirdiği (Pott Godoy vd., 2008) ve Alzheimer hastalığı'nda da kolinerjik disfonksiyonu ve bilişsel işlev bozukluğunu şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür (Li vd., 2000). Ayrıca yaşlı veya stresli sıçanların hipokampüslerindeki yüksek IL-1 β seviyeleri de LTP'de bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (Murray ve Lynch, 1998).

IL-6 da IL-1 β gibi kognitif süreçler üzerine etkili bir sitokindir. IL-6'nın farklı beyin bölgelerinde öğrenme ve bellek ile ilişkili rolünü araştırmak üzere çok sayıda preklinik çalışma yapılmıştır. Örneğin Braida ve arkadaşları tarafından 2004 yılında IL-6 knock-out hayvanlar ile gerçekleştirilen bir çalışmada IL-6 eksikliğinin hem pasif sakınma hem de radyal kol labirenti testlerinde genç ve yetişkin sıçanların öğrenme ve bellek performansları üzerinde kolaylaştırıcı bir etkiye yol açtığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda IL-6'nın kronik eksikliğinin juvenil dönemde öğrenme ve bellek süreçlerini desteklediği ileri sürülmüştür (Braida vd., 2004). Yine Ma ve Zhu tarafından yapılan bir çalışmada, IL-6'nın hipokampüse bilateral infüzyonunun pasif kaçınma testinde bellek performansını bozduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular doğrultusunda, IL-6'nın MSS'de Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynadığı ve IL-6'nın amnezik etkisine beyinde NO'nun aşırı üretiminin kısmen de olsa aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Ma ve Zhu, 2000). IL-6'nın bilişsel işlevleri düzenlediği mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da IL-6 uygulamasından sonra ERK1/2 aktivasyonunun azalmasının LTP bozukluklarıyla korele olduğu bildirilmiştir (Tancredi vd., 2000). Literatürde IL-6'nın bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini endojen opioid sistem (Ukai ve Lin, 2002), kolinerjik sistem (Bertolucci vd., 1997) ve glutamaterjik nörotransmiyon (Qiu vd., 1995) ile ilişkilendiren çalışmalara rastlamak mümkündür.

Bir sitokin olan IL-6 inflamatuvar durumlarda da biliş ve davranış üzerine etkiler göstermektedir. IL-6'nın inflamatuvar durumlarda astrositleri ve mikrogliaı aktive etmekte önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Nitekim IL-6 knock-out farelerde astrosit popülasyonunun azaldığı ve bu farelerde mikrogliaı aktive etme yeteneğinin zayıfladığı bilinmektedir (Klein vd., 1997). Yine IL-6 knock-out farelerde, glutamat reseptör blokörü kainik asidin i.p. enjeksiyonunu (Penkowa vd., 2001) veya nörotoksik bir madde olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin'in deri altı enjeksiyonunu (Cardenas ve Bolin, 2003) takiben ortaya çıkan reaktif astrogliazis ve mikrogliazis yanıtlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar LPS uygulaması ile IL-6 knock-out hayvanların hipokampal nöronlarında TNF- α ve IL-1 β mRNA düzeylerinde beklenen artışın gerçekleşmediğini ortaya koymuştur (Sparkman vd., 2006). Dolayısıyla IL-6'nın beyinde LPS kaynaklı TNF- α ve IL-1 β üretimi için gerekli ve yüksek sitokin seviyelerinin neden olduğu davranışsal bozukluklar ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bourgognon ve Cavanagh, 2020). Nitekim IL-6'yı MSS'deki astrositlerden kronik olarak eksprese eden GFAP-IL-6 transgenik farelerin kaçınma öğrenme performanslarında yaşa bağlı,

ilerleyici bir düşüş olduğu bildirilmiştir (Heyser vd., 1997). Kronik olarak astrositik IL-6 eksprese eden fareler ile yapılan diğer bir çalışmada da bu hayvanların kaçınma öğrenme performanslarında pre-sinaptik kayıp ile korelasyon gösteren (Cunningham vd., 2003) progresif ve yaşa bağlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Kook vd., 2014).

Klinik açıdan bakıldığında da depresyon ve artrit gibi hastalıklarda ve inflamasyon ile seyreden diğer durumlarda, hastaların bilişsel performanslarında sıklıkla yüksek IL-6 seviyelerinin eşlik ettiği bir bilişsel zayıflama görülmektedir (Weaver vd., 2002; Bourgoignon ve Cavanagh, 2020). Literatürde IL-6'nın Alzheimer hastalarının ve yaşlı bireylerin bilişsel işlevleri üzerindeki zararlı etkilerini nörodejenerasyon ve beyinde bozulan kalsiyum homeostazı ile ilişkilendiren çalışmalara rastlamak mümkündür (Foster ve Kumar, 2002; Palotás vd., 2002).

Diğer bir pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın ise fizyolojik koşullar altında bilişsel performans üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. TNF- α 'nın öğrenme ve bellek üzerindeki olumlu etkileri sıçanlarda kaçınma testi ile gösterilmiştir (Brennan vd., 2004). TNF- α 'dan yoksun farelerin yeni nesne tanıma ve Barnes labirent testlerinde zayıf performans gösterdikleri bildirilmiştir (Baune vd., 2008).

TNF- α 'nın MSS'de sinaptik ölçeklenmeyi düzenlediği bildirilmiştir (Barnes vd., 2017). Bu sitokin'in ayrıca astrosit kalsiyum seviyelerini yükselterek gliotransmisyonu düzenlediği ve böylece glutamaterjik ekzositik veziküllerin sayısının arttığı gösterilmiştir. Salınan glutamat, DG'nin granüler hücre sinapslarındaki nöronal NMDA reseptörleri aktive ederek eksitator sinaptik aktiviteyi ve sinapsların potansiyasyonunu artırmaktadır (Santello vd., 2011). TNF- α ayrıca sinaptik gücün korunması ve membrandaki AMPA reseptörlerin sayısının, sinaps sayısının ve minyatür eksitator post-sinaptik akımların sıklığının artırılması için de gereklidir (Beattie vd., 2002). TNF- α 'nın GABA-A reseptörlerini de etkileyebildiği; dolayısıyla ve hem eksitator hem de inhibitör plastisiteyi düzenlemekte rol oynadığı bildirilmiştir (Stellwagen vd., 2005; Stück vd., 2012).

Yapılan çalışmalar TNF- α 'nın inflamatuvar koşullar altında öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin yaşa ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, aşırı miktarda TNF- α eksprese eden 30 günlük farelerin su labirenti testi ile değerlendirilen bilişsel performanslarında herhangi bir bozukluk görülmemiştir (Fiore vd., 1996; Aloe vd., 1999). Diğer yandan aynı ekspresyonun olduğu daha yaşlı farelerin pasif kaçınma (Fiore

vd., 1996), su labirenti (Bjugstad vd., 1998) ve üç panelli pist (Matsumoto vd., 2002) testleri ile değerlendirilen bellek performanslarında zayıflama görülmüştür. Benzer şekilde kronik olarak normal seviyenin beş katı miktarda TNF- α eksprese eden yetişkin sıçanların su labirenti paradigması ile değerlendirilen uzamsal bellek performanslarının bozulduğu gösterilmiştir. Üstelik bu hayvanlarda, LTP'nin ve hipokampal sinaptik plastisitenin, yenidoğanların olgunlaşmamış hipokampuslerindeki benzer olduğu bildirilmiştir (Pettigrew vd., 2016). Fare izole hipokampal sinaptozomlarında yapılan bir çalışmada TNF α ve IL-1 β 'nin hipokampal plastisite üzerindeki baskılayıcı etkilerini nöron-spesifik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirdikleri ileri sürülmüştür (Prieto vd., 2019).

Nörodejeneratif hastalıklarda, inflamatuvar koşullar altında astrositlerden ve mikrogliyalardan TNF- α salındığı bilinmektedir (Chung ve Benveniste, 1990; Rojo vd., 2008; Yin vd., 2017; Plantone vd., 2023). Bazı Alzheimer hastalarında beyin hücreleri tarafından üretilen TNF- α 'nın BOS seviyelerinin arttığı (Tarkowski vd., 1999); TNF- α 'nın LTP inhibisyonunun yanı sıra A β 'nin neden olduğu bellek bozukluklarına da aracılık ettiği gösterilmiştir (Wang vd., 2005; Rowan vd., 2007; Tobinick, 2009).

Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın beyin hasarı/enfeksiyonu, depresyon ya da nörodejenerasyon gibi sitokin seviyelerinin yükseldiği inflamatuvar durumlarda çoğunlukla homeostatik plastisiteyi, bellek mekanizmalarını ve ilişkili davranışları olumsuz yönde etkiledikleri görülmektedir (Bourgognon ve Cavanagh, 2020). Bu bilgilerden ve diyabetin MSS'deki inflamatuvar süreçler ile yakın ilişkisinden (Luo vd., 2024) hareketle, bu çalışmada diyabetik sıçanların bilişsel performanslarında görülen zayıflamanın (Şekil 5.4- 5.7), kognitif işlevler üzerindeki etkinliği en iyi bilinen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın artmış hipokampal seviyeleri (Şekil 5.9- 5.11) ile, en azından kısmen ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sıçanlarda deneysel diyabete bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel performansı bozukluğunun hipokampal mikrogliya aktivasyonu ve inflamasyon ile ilişkilendiren önceki çalışmalar (Oliveira vd., 2016; Nagayach vd., 2014; 2022; Yang vd., 2022) bu düşüncüyü desteklemektedir.

Kognitif işlevler üzerindeki etkinliği en iyi bilinen inflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF- α ve IL-6 olsa da literatürde bu çalışmada düzeyleri ölçülen diğer inflamatuvar mediyatörlerin de öğrenme ve bellek ile ilişkine dair bazı raporlara rastlamak

mümkündür. Örneğin fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, IL-15'in yeni nesne tanıma testinde hem kısa süreli hem de uzun süreli epizodik belleği bozduğu raporlanmıştır (Di Castro vd., 2024). IL-15'in hipokampal CA1 alanında GABAerjik iletimi modüle ettiği gösterilmiş; bu sitokinin inhibitör sinaptik iletim ve bellek süreçleri üzerindeki etkisine aracılık eden mekanizmalardan birinin 5-HT₃ reseptör sinyal yolağı olabileceği öne sürülmüştür (Di Castro vd., 2024). Yine, bu çalışmada hipokampal düzeyi değerlendirilen bir kemokin olan MCP-1'in serum ve beyin dokularındaki artışı da deneklerde nörodejenerasyon ve bellek kayıpları ile ilişkilendirilmiştir (He ve Crews, 2008; Lee vd., 2018; Bading-Taika vd., 2018). Diğer yandan, uzun ve kısa süreli tanıma belleği oluşumunda önemli rolü olduğu rapor edilen diğer bir faktör de VEGF'dir (Deyama vd., 2020). Örneğin Alzheimer hastaları ile yapılan bir çalışmada, VEGF düzeylerinin hastalardaki ilerleyici bilişsel işlev kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalığın erken evrelerinde hastaların hipokampüslerinde VEGF ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı ancak bu ekspresyonun ilerleyen evrelerde azaldığı gösterilmiştir (Tang vd., 2013). Benzer bir çalışmada da beyindeki VEGF ekspresyonunun diyabete bağlı bilişsel bozuklukların erken evresinde arttığı, geç evresinde ise azaldığı bildirilmiştir (Yin vd., 2021). Bu bağlamda bu çalışmada diyabetik sıçanların hipokampüslerinde IL-15, MCP-1 ve VEGF düzeylerinde görülen artışların da bu hayvanlarda gözlenen öğrenme ve bellek zayıflıkları ile ilişkili olması mümkün olabilir.

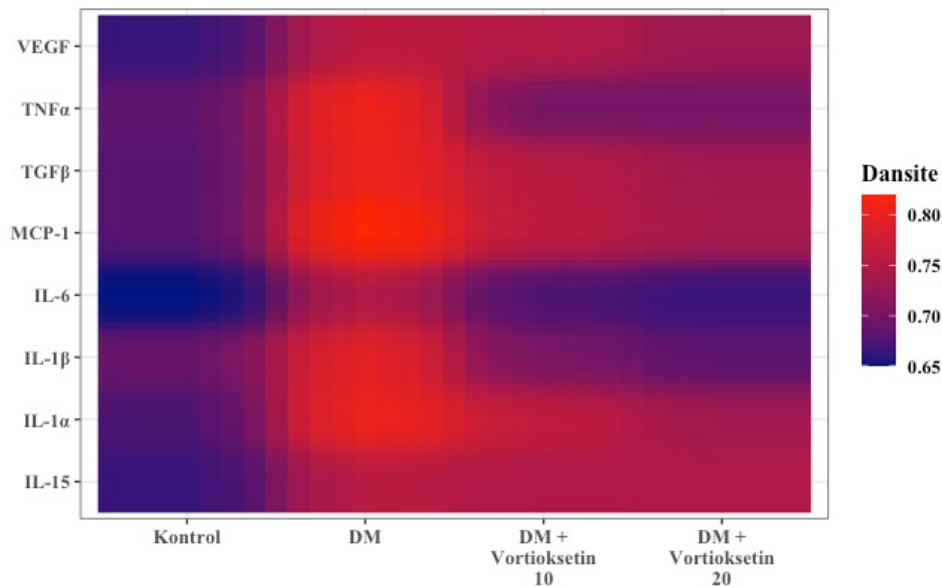
Bu çalışmada değerlendirilen parametrelerden biri olan TGF- β 'nın da kognitif işlevler ile potansiyel ilişkileri daha önce araştırılmıştır. Örneğin TGF- β 'nin izole Aplysia ganglionlarında kısa ve orta dönem olmasa da uzun dönem (24-48 saat) sinaptik fasilasyonu indüklediği gösterilmiştir (Zhang vd., 1997). Diğer yandan fare hipokampüsünde yapılan bir çalışmada da endojen TGF- β 1'in LTP oluşumunda ve nesne tanıma belleğinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Caraci vd., 2015). Bu tez çalışmasında diyabetik sıçanların hipokampüslerinde görülen TGF- β seviyelerindeki artış bu hayvanların kognitif işlev bozuklukları ile örtüşmüyor gibi görünmemekle birlikte; TGF- β 'nin çok fonksiyonlu kompleks etkili bir sitokin olduğu unutulmamalıdır (Liu vd., 2022; Jonak vd., 2023). TGF- β 'nin hem anti-inflamatuvar ve immünsüpresif (Shi vd., 2020; Kinuthia vd., 2020; Liu vd., 2022) hem de pro-inflamatuvar bir sitokin olarak tanımlandığı çalışmalar mevcuttur (Beaudoin vd., 2014; Jubaidi vd., 2022). Diğer sitokinler ile de etkileşim gösterebildiği bilinen TGF- β 'nin örneğin astrositlerde IL-6'yı upregüle ettiği (Böttner vd., 2020) ve inflamasyon koşullarında IL-6'nın varlığında pro-

inflamatuvar etkiler gösterebildiği bilinmektedir (Bettelli vd., 2006). Diğer yandan sıçanlarda yapılan bir çalışmada TGF- β 'nın NLRP3'ü artırdığı ve dolayısı ile IL-1 β 'nin salınımını indükleyebileceği rapor edilmiştir (Wang vd., 2021b). Dolayısıyla bu çalışmada diyabetik sıçanların hipokampuslerinde TGF- β seviyesindeki artışa rağmen öğrenme ve bellek işlevlerindeki bozulmanın nedeni, TGF- β 'nın doğrudan ya da dolaylı olarak pro-inflamatuvar bir sitokinin düzeyini/işlevini artırmış olması olabilir. Diğer yandan hipokampal dokuda inflamasyonun baskılanmasını amaçlayan kompensatuvar bir mekanizmanın tetiklenmiş olması da diyabetik sıçanların hipokampal TGF- β seviyelerinde artışa neden olmuş olabilir. Söz konusu olasılıkların geçerliliğinin daha kapsamlı çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

Deney gruplarındaki sıçanların hipokampal sitokin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-15, TGF- β , VEGF ve MCP-1) düzeylerinin optik dansitelerinin ortalama değerlerini ve vortiooksetin tedavisinin bu değerler üzerine etkilerini gösteren ısı haritası **Şekil 5.16**'da sunulmuştur. Isı haritası incelendiğinde, ölçülen tüm belirteçlerin diyabetik sıçanların hipokampuslerinde normoglisemik gruplara göre daha yüksek seviyelerde eksprese oldukları görülmektedir. Diğer yandan, uygulanan Vortiooksetin tedavisinin diyabetik sıçanların hipokampuslerinde artmış olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonlarını düşürdüğü görülmektedir.

Şekil 5.16

Deney Gruplarındaki Sıçanların Hipokampal Sitokin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-15, TGF- β , VEGF ve MCP-1) Düzeylerinin Optik Dansitelerinin Ortalama Değerlerini Gösteren Isı Haritası



Vortioksetin'in bu çalışmada uygulandığı her iki dozda da kognitif işlevler üzerindeki etkinliği iyi bilinen inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın diyabetik sıçanlardaki artmış hipokampal düzeylerini düşürmeyi başarmış olması (**Şekil 5.9- 5.11, Şekil 5.16**), bu ilacın hipokampüste diyabet ile indüklenen inflamatuvar süreci en azından kısmen regüle edilebildiğini göstermiştir. Diyabet ve inflamasyon arasındaki ilişki göz önüne alındığında bunun önemli ve hedeflenen bir etki olduğu söylenebilir. Vortioksetin'in TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini düşürücü etkisi daha önce de çeşitli preklinik ve klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (Hlavacova vd., 2018; Talmon vd., 2018; Sikora vd., 2021; Lu vd., 2023; Ciani vd., 2024). Örneğin Tomaz ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada Vortioksetin'in 10 mg/kg (p.o.) dozda LPS ile depresyon modeli indüklenmiş sıçanların hipokampal dokularında artmış olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Tomaz vd., 2020). Sözü edilen bu sonuçlar bu tez çalışmasının bulguları ile örtüşmektedir.

Talmon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Vortioksetin'in, makrofajlarda PMA (forbol 12-miristat13-asetat) ile indüklenen fenotipik değişimi (yüzey belirteci CD86'da artış ve CD206'da azalma) M1 fenotipinden (inflamatuvar) M2'ye (anti-inflamatuvar) doğru çevirdiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada Vortioksetin'in dinlenme halindeki monositlerde ve her iki makrofaj popülasyonunda PPAR γ gen ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir (Talmon vd., 2018). PPAR γ ekspresyonunun monositlerin makrofajlara farklılaşması sırasında arttığı (Chinetti vd., 2003) ve aktivasyonunun monositleri M2 fenotipine doğru hazırlayabildiği (Bouhrel vd., 2015) bilinmektedir. PPAR γ aktivasyonunun aktive edilmiş monositlerde/makrofajlarda pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunda ve salınımında rol oynadığı ve inflamatuvar genlerin indüksiyonunu NF- κ B, STAT ve AP1 yolları gibi farklı sinyal iletim yollarına müdahale ederek baskıladığı bilinmektedir (Chinetti vd., 2003; Yu vd., 2023). Bu bilgilerden hareketle Vortioksetin'in bu çalışmada diyabetik hayvanların hipokampuslerinde artan pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri üzerindeki etkilerini, PPAR γ gen ekspresyonunu artırarak ve mikrogliaların anti-inflamatuvar fenotipe doğru dönüşümüne neden olarak göstermiş olması mümkün olabilir. Nitekim fare mikroglialarında yapılan *in vitro* bir çalışmada, Vortioksetin'e benzer etkiler gösteren diğer antidepresanlardan fluoksetin ve sitalopram'ın da mikrogliaların M1 fenotipinden M2 fenotipine geçişini artırdıkları ve bu şekilde anti-inflamatuvar etkinlik gösterdikleri rapor edilmiştir (Su vd., 2015).

Yapılan yeni bir çalışmada mikroglianin aşırı aktivasyonunu engelleyici, M1 polarizasyonunu azaltıcı ve M2 polarizasyonu artırıcı stratejilerin Tip II diyabete bağlı bilişsel bozukluğu iyileştirmek için ideal bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (Tian vd., 2024). Vortioksetin'in makrofajlarda M2 fenotipini artırıcı etkinliği (Talmon vd., 2018) ve bu çalışmada ortaya koyulan M1 fenotipi ile ilişkili pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltıcı etkisi birlikte değerlendirildiğinde, bu ilacın diyabetik sıçanların bilişsel performanslarını düzeltici etkisini mikrogliyal polarizasyonu anti-inflamatuvar yöne çevirerek göstermiş olmasının mümkün olabileceği ileri sürülebilir. Bununla birlikte Vortioksetin'in bu çalışmada diyabetik hipokampuslerdeki mikrogliaları anti-inflamatuvar fenotipe kaydırarak etki gösterdiğini söyleyebilmek için CD36, Arg1, Ym1, Fizz1, CD206, gibi anti-inflamatuvar belirteçlerin ve IL-13, IL-4 ve IL-10 gibi sitokinlerin düzeylerinde artış olup olmadığını değerlendirecek yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada Vortioksetin uygulamalarının diyabetik sıçanların hipokampuslerinde yükselmiş olan IL-1 α , IL-15, VEGF, TGF- β ve MCP-1 seviyelerini anlamlı ölçüde değiştirmedeği görülmüştür. Bu veriler Vortioksetin'in bu çalışmada diyabetik hayvanların bozulmuş bilişsel performansları üzerindeki yararlı etkisini söz konusu mediyatörler üzerinde herhangi bir değişime sebep olmadan gösterdiğini düşündürmektedir. Diğer yandan, bu sonuçları değerlendirirken söz konusu moleküllerin pleiotropik özellikte olduğunun ve aracılık ettiği immünomodülasyonun da son derece komplike olabildiğinin altını çizmek gerekir. Sitokin üretiminin inflamatuvar yanıtın en önemli bileşenlerinden biri olduğu bilinmekle birlikte, bu moleküllerin tek başlarına gösterdikleri etkiler sınırlıdır. Söz konusu inflamatuvar moleküllerin birbirleri ile etkileştikleri ve etkilerinin bu şekilde potansiyelize veya inhibe olduğu bilinmektedir (Parry vd., 1998; Bettelli vd., 2006; Yang vd., 2009; Abel vd., 2018; Böttner vd., 2020; Liu vd., 2022) Örneğin; MCP-1 gen ekspresyonunun endotel hücrelerinde IL-1 β ile indüklenebildiği gösterilmiştir (Parry vd., 1998). Ya da Tip-2 diyabetli transgenik farelerin koroner arteriyollerinde yapılan bir çalışmada, TNF- α 'nın MCP-1 seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir (Yang vd., 2009). Bu bağlamda sitokin düzeylerindeki dramatik değişimler bilgi verici olsa da aralarındaki etkileşimlerin fizyolojik/farmakolojik yanıtlarda varyasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Bu tez çalışmasında elde bulgular birlikte değerlendirildiğinde, Vortiksetin'in diyabetik hayvanların bozulan öğrenme ve bellek performanslarını kaydadeğer ölçüde düzelttiği görülmüş ve bu etkiyi diyabetik sıçanların hipokampal dokularında artan inflamatuvar yanıtı en azından kısmen regüle ederek gösterdiği ortaya koyulmuştur.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde Vortioksetin ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bugüne kadar Vortioksetin'in öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini diyabetik hayvanlarda inflamatuvar bir perspektiften inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, ilk kez Vortioksetin'in STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda bellek ve öğrenme üzerindeki etkileri araştırılmış ve bu etkilere hipokampüstaki inflamatuvar düzenlenmenin olası katılımı incelenmiştir.

Bu tez çalışmanın bulguları Vortioksetin'in diyabetik hayvanlarda bozulan bellek parametrelerini (**Şekil 5.4-5.7**) lokomotor aktiviteyi etkilemeksizin (**Şekil 5.2 ve 5.3**) anlamlı ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Bu sonuçlar Vortioksetin'in çeşitli deneysel hayvan modellerindeki bilişsel işlevler bozuklukları üzerine olumlu etkileri (Jensen vd., 2014; Bétry vd., 2015; Westrich vd., 2015; Hatherall vd., 2017; Torrisi vd., 2019; Jiang vd., 2020; Sun vd., 2020; Nemutlu Samur vd., 2022) ile paralellik göstermekle birlikte, bu çalışma, bu ilacın diyabete bağlı öğrenme ve bellek bozuklukları üzerindeki etkinliğini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri de Vortioksetin'in hipokampüste diyabet ile indüklenen nöroinflamatuvar süreci regüle ettiğinin ortaya koyulmuş olmasıdır. Bu çalışma kapsamında bazı inflamatuvar mediyatörlerin hipokampal seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Diğer yandan anti-inflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-10 başta olmak üzere bu çalışma kapsamına alınmamış olan inflamasyon ile ilişkili diğer mediyatörlerin de (IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-18, IL-23 gibi) (Hwang vd., 2014; Wang vd., 2015; Ma vd., 2017; Caletti vd., 2018; Zhu vd., 2022) hipokampal düzeylerinin ölçülmesinin, Vortioksetin'in bu çalışmada ortaya koyulan etkilerinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlayacağı açıktır.

İnflamasyonun ana düzenleyicisi olan, doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde rol oynayan yüzlerce genin ekspresyonunu kontrol eden ve aynı zamanda çok sayıda fizyolojik sürecin kontrolünde görev alan redoks duyarlı bir nükleer faktör olan NF κ B'nin oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki kavşakta stratejik bir konuma sahip olduğu bilinmektedir. NF- κ B MSS'de nöronlarda ve glialarda yaygın olarak eksprese edildiği ve burada sinaptik plastisite, nörogenez ve farklılaşma gibi çeşitli fizyolojik süreçleri düzenlemenin yanı sıra nörodejenerasyona da katıldığı rapor edilmiştir (Mattson ve Camandola, 2001; Hayden ve Ghosh, 2008). Yapılan çalışmalar hipergliseminin bu transkripsiyon faktörünü

aktive edici yönde bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Muriach vd., 2014; Datusalia ve Sharma, 2016; Richa vd., 2017). Örneğin, bu çalışmaya benzer bir yöntem ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanların hipokampuslerinde, yalnızca ROS düzeylerinde güçlü bir artış gözlenmekle kalmadığı, aynı zamanda NFκB'nin kalıcı şekilde aktive olduğu da bildirilmiştir (Muriach vd., 2006; Alvarez-Nölting vd., 2012). NFκB aktivasyonunun inflamasyonu ve oksidatif stresi şiddetlendirdiği, apoptozu teşvik eden sitotoksik ürünleri indükleyerek hücrel disfonksiyona veya ölüme yol açtığı; bunun da bilişsel işlev bozukluklarında önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (Muriach vd., 2014). Diğer yandan Vortiksetin'in izole insan makrofajlarında NFκB translokasyonunu azalttığı (Talmon vd., 2018) ve deneysel otoimmün ensefalomyelit modeli oluşturulan farelerde NF-κB p65'yı inhibe ederek nöroinflamatuvar kaskadı baskıladığı (Shafiek vd., 2024) bildirilmiştir. Sözü edilen raporlardan hareketle, Vortiksetin'in NFκB düzey ve işlevlerinde diyabet kaynaklı değişiklikler üzerine potansiyel etkilerinin araştırılmasının, bu ilacın hiperglisemiye bağlı olarak gelişen inflamasyonu nasıl modüle ettiğine dair daha kapsamlı bilgiler sunabileceği açıktır.

İnflamasyon ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kontrol altına alınmayan diyabetin, oksidatif stresi tetikleyerek bilişsel performansı bozucu etki gösterdiği bilinmektedir (Muriach vd., 2014; Yaribeygi vd., 2024). Kronik hipergliseminin poliol, heksozamin ve protein kinaz C (PKC) yollarının aktivasyonunda artış, glikozun oto-oksidasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumunda artış gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine neden olabildiği bildirilmiştir. Diğer yandan NADPH oksidaz enzimi (NOX)'nin hiperglisemiye bağlı aktivasyonun da oksidatif stres için kritik bir önem taşıdığı rapor edilmiştir (Evans vd., 2002; Macit ve Akbulut, 2015; Darenskaya vd., 2021). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar hipergliseminin beyindeki antioksidan düzeylerinde de azalmaya neden olduğuna işaret etmektedir (Valko vd., 2007). Hipergliseminin, ROS'un yanı sıra diğer oksidatif stres belirteçlerinin, reaktif nitrojen türlerinin (RNS) ve 4-hidroksinonenal (HNE) gibi lipid peroksidasyon yan ürünlerinin oluşumuna da yol açtığı bilinmektedir (Arimon vd., 2015; Cheong vd., 2020). Diyabete bağlı kronik hiperglisemi sözü edilen bu değişiklikleri de içeren çeşitli kompleks mekanizmalar ile beyinde inflamasyona, nörodejenerasyona ve bilişsel işlev bozukluklarına yol açmaktadır. Vortiksetin'in antioksidan etkinlik potansiyeli dikkate alındığında (Talmon vd., 2020; Caruso vd., 2021; Fotache vd., 2022; Tomić vd., 2024),

bu ilacın etkisini oksidatif stresi azaltarak da göstermiş olması mümkün görünmektedir. Bu nedenle Vortioksetin'in beyin öğrenme ve bellek ile ilgili alanlarında diyabet ile indüklenen oksidatif stres üzerine olası etkilerinin kapsamlı çalışmalar ile araştırılmasında yarar vardır. Örneğin diyabetik ortamda, serbest radikal üretiminden sorumlu enzimlerin aktivitelerinin artmasının serbest radikal üretimini arttırdığı bilinmektedir (Yaribeygi vd., 2019; 2020), Nox-4, diyabetik ortamda serbest radikallerin hiperüretiminde rol oynayan enzimatik bir proteindir (Cooney vd., 2013; Yaribeygi vd., 2021). Çalışmalar, NOX-4'un diyabete bağlı oksidatif stresin progresyonuna ve sinir sistemi hasarına önemli ölçüde katkıda bulunan kritik bir faktör olduğuna işaret etmiştir (Di Meo vd., 2016; Tiwari vd., 2023). Öyle ki NOX-4 oksidazlar, nörodejenerasyon ve diyabetik komplikasyonlar için yeni terapötik hedefler haline gelmişlerdir (Sorce vd., 2017; Wang vd., 2023). Nitekim yapılan yeni bir çalışmada antihiperglisemik bir ilaç olan Empagliflozin'in diyabet kaynaklı bilişsel bozuklukları, beyin dokusunda Nox-4 ekspresyonunu azaltarak ve antioksidan savunma sistemini güçlendirerek iyileştirdiği rapor edilmiştir (Yaribeygi vd., 2024). Diğer yandan uzun dönem Vortioksetin uygulamasının C57BL/6 farelerin hipokampuslerinde i.c.v Aβ oligomerlerinin enjeksiyonu yolu ile indüklenen NADPH oksidaz 2 (Nox2) aşırı ekspresyonunu azalttığı ve bu farelerin bellek bozukluklarını düzelttiği gösterilmiştir (Caruso vd., 2021). Bu bağlamda Vortioksetin'in diyabetik hayvanların beyinlerde artan NOX-4 ekspresyonu üzerine de inhibitör etkinlik gösterebileceği düşünülebilir. Dolayısıyla Vortioksetin'in hipokampal dokuda NOX inhibitörü etkinlik potansiyelinin araştırılması da bu ilacın diyabetik hayvanlarda kognisyonu iyileştirici etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

Diyabetin uzun dönem potansiyasyonu (LTP), sinaptik plastisiteyi ve ayrıca hipokampal nöronların şeklini ve sinaptik işlevlerini etkilediği bilinmektedir (Gispén ve Biessels, 2000; Zhou vd., 2024). Yapılan çalışmalar diyabetin kemirgenlerin hipokampuslerinde proliferasyon ve nörojenizde önemli azalmalara; ayrıca apoptoza ve ciddi ölçüde nöronal kayba neden olduğunu göstermiştir (Jackson-Guilford vd., 2000; Li vd., 2002; Stranahan vd., 2008; Can vd., 2018). Söz konusu değişikliklerin hipokampal sinaptik iletimde aksaklıklara, dolayısıyla bilişsel işlevlerde bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir (Izumi vd., 2003; Artola vd., 2005; Otsuka vd., 2024). Diğer yandan Vortioksetin'in sinaptik plastisite üzerinde olumlu etkileri olduğuna; dendritik dallanmayı teşvik ettiğine (Guilloux vd., 2013), dendritik diken yoğunluğunu artırdığına (Chen vd., 2015; Chen vd.,

2021) diken ve sinaps reformasyonunu indüklediğine (Waller vd., 2016), LTP'yi artırdığına (Dale vd., 2014), hipokampüste nöron proliferasyonunu (Haddjeri vd., 2012; Dale vd., 2014) ve nörogenezi (Guilloux vd., 2013) teşvik ettiğine ilişkin raporlar bulunmaktadır. Tüm bu bilgilerden hareketle Vortioksetin'in diyabetik beyinde bozulan sinaptik plastisite üzerine etkisinin morfolojik ve elektrofizyolojik yöntemler ile incelenmesi de bu ilacın diyabetik hayvanlarda kognitif performansı iyileştirici etkisinin mekanizmasına ilişkin yeni bilgiler sağlayabilir.

Sinir hücrelerinin hiperglisemiye karşı özellikle hassas olduğu bilinmektedir. Diyabetik koşullarda NGF ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi nörotrofik destek faktörlerinin seviyelerinin azaldığı ve bunun da sinirlerin yetersiz beslenmesine yol açtığı gösterilmiştir (Gupta vd., 2022). Diğer yandan, literatürde Vortioksetin'in söz konusu destek faktörleri üzerine regülatör etkileri olabildiğine işaret eden raporlar bulunmaktadır (Levada vd., 2020; Troyan ve Levada, 2020; Chen vd., 2021; Özdamar Ünal vd., 2023). Örneğin, Vortioksetin'in kronik öngörülemez hafif stres depresyon modeli uygulanan sıçanlarda ortaya çıkan depresyon benzeri davranışları iyileştirici etkisine CREB/BDNF sinyal yolunun modifikasyonunun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Özdamar Ünal vd., 2023) Benzer şekilde majör depresif bozukluk hastaları ile yapılan klinik bir çalışmada da bu ilacın psikopatolojik, nöropsikolojik parametreleri düzeltici etkilerine serum BDNF ve IGF-1 seviyelerindeki regülasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (Levada vd., 2020; Troyan ve Levada, 2020). Bu bilgilerden hareketle, Vortioksetin'in diyabetik sıçanlarda bilişsel performansı artırıcı etkisinin mekanizmasını aydınlatmak üzere, bu ilacın nörotrofik destek faktörlerinde diyabet ile indüklenen değişiklikler üzerine potansiyel etkilerinin araştırılması da yararlı olacaktır.

Diyabetin nöronların ve nöronal aktivitenin yanı sıra MSS'deki diğer hücrelere ve onların işlevlerine de zarar verdiği bilinmektedir (Carson vd., 2006). Yapılan çalışmalar hipergliseminin, astrositlerin yapısını ve işlevlerini olumsuz yönde etkilediğini; bunun da nörodejenerasyonu ve sinaptik işlev bozukluğunu tetikleyerek bilişsel problemlere neden olduğunu ortaya koymuştur (Li vd., 2018; Chavda vd., 2024). Diğer yandan yapılan son çalışmalar diyabete bağlı bilişsel işlev bozukluklarının mikrogliya aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu açıkça ortaya koymaktadır. Öyle ki diyabetik hastalarda bilişsel işlev bozukluklarının tedavisi için mikrogliya'nın pro-inflamatuvar fenotipte dönüşmesini sağlayan (MAPK, JAK/STAT ve PI3K/Akt gibi) ya da pro-inflamatuvar yolları

baskılayan (Sirt1-mTORC1 gibi) sinyalizasyon yollarının hedeflenmesi gerektiği ileri sürülmüştür (Xu vd., 2024). Vortioksetin'in hipokampus ve prefrontal korteks gibi beyin bilişsel işlevler ile ilgili alanlarında astrositler ve mikroglia hücreleri üzerine etki gösterme potansiyelinden (Alboni vd., 2021; Chen vd., 2021; Ozdamar Unal vd., 2024) hareketle, bu ilacın diyabetik koşullarda bilişsel bozuklukluğu iyileştirici aktivitesine diyabetik sıçanların hipokampuslarında astrosit ve mikroglia düzeylerindeki değişimlerin aracılık ettiği öngörülebilir. Bu bağlamda diyabetik beyinde astrosit ve mikroglia aktivasyonunun immunohistokimyasal işaretleme çalışmaları ile değerlendirilmesinin de bu tez çalışmasının sonuçlarının yorumlanmasına katkıda bulunacağı açıktır.

Vortioksetin serotonerjik reseptörler üzerine multimodal etkili bir ilaç olmakla birlikte, bu ilacın beyindeki diğer bazı nörotransmitterlerin sinyal iletimini de dolaylı olarak düzenleyebildiği bilinmektedir. Örneğin sıçan beyinde yapılan bir mikrodializ çalışmasında Vortioksetin'in yüksek dozlarda ventral hipokampus ve medial prefrontal korteks'te noradrenalin ve dopamin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Pehrson vd., 2013). Yine benzer bir mikrodializ çalışmasında bu ilacın sıçan medial prefrontal kortekste asetilkolin'in ve histamin'in ekstraselüler düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir (Mørk vd., 2013). Bazı çalışmalar Vortioksetin'in santral GABAerjik nöronlar üzerinde de etkili olabileceğine işaret etmiş, bu ilacın GABAerjik nörotransmisyonu serotonerjik sistem aracılıklı dolaylı mekanizmalar aracılığı ile azalttığı ileri sürülmüştür (Dale vd., 2014; Pehrson ve Sanchez, 2015). Vortioksetin'in GABA internöronlarındaki 5-HT₃ reseptörleri bloke ederek sıçan ön beyinde glutamaterjik nörotransmisyonu da arttırdığı bildirilmiştir (Riga vd., 2016). Pehrson ve arkadaşları Vortioksetin'in beyinde glutamaterjik nörotransmisyonu artırıcı etkinliğinin; 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptör antagonisti, 5-HT_{1B} reseptör parsiyel agonisti ve 5-HT_{1A} reseptör agonisti etkilerinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (Pehrson vd., 2014). Dolayısıyla Vortioksetin'in bilişsel işlevler üzerindeki yararlı etkilerini, beyinde öğrenme ve bellek ile ilişkili olduğu bilinen bu nörotransmitter sistemlerdeki değişiklikler ile de ilişkilendirmek mümkündür. Diğer yandan diyabetin beyinde monoamin, asetilkolin, histamin, GABA ve glutamat gibi nöromediyatörlerin düzeylerinde ve işlevlerinde önemli değişikliklere neden olarak öğrenme ve belleğin nörokimyasını olumsuz şekilde etkilediği bilinmektedir (Al-Sayyar vd., 2023; Zhou vd., 2024). Bu bağlamda Vortioksetin'in diyabetik beyinde nöromediyatör seviyelerindeki değişim üzerine etkisinin geçerli ve güvenilir analitik yöntemler ile araştırılmasının da bu ilacın diyabetik hayvanlarda ortaya çıkan bilişsel

performans zayıflığı üzerine yararlı etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Bu tez çalışması, Vortioksetin'in diyabete bağlı bilişsel işlev bozukluğu üzerine potansiyel etkinliğini araştırmak üzere tasarlanmış olan ilk pre-klinik çalışmadır. Bu çalışmada elde edilen bulgular bu ilacın diyabetik hastalarda glisemik regülasyonu etkilemeksizin (**Şekil 5.1**) zayıflayan bilişsel performansın iyileşmesine yardımcı olabileceğine işaret etmiştir. Vortioksetin'in antidepresan etkinliğine eşlik eden anksiyolitik (Sowa-Kučma vd., 2017), antihiperaljezik ve antiallodinik (Micov vd., 2020; Turan Yücel vd., 2023) aktiviteleri de göz önünde bulundurulduğunda, bu ilacın diyabetin sinir sistemi komplikasyonlarının tedavisi için ilk seçim ilaç olma potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir. Ancak Vortioksetin'in farmakoterapide böyle bir kabul görmesi için doğrudan diyabetik hastalar üzerinde yapılacak kapsamlı klinik araştırmalar gerektiği de ortadadır.

KAYNAKÇA

- Abel, A. M., Yang, C., Thakar, M. S., and Malarkannan, S. (2018). Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Frontiers in Immunology*, 9, 1869.
- Aben, B., Stapert, S., and Blokland, A. (2012). About the distinction between working memory and short-term memory. *Frontiers in Psychology*, 3(AUG), 1–9.
- Abomosallam, M., Hendam, B. M., Abdallah, A. A., Refaat, R., Elshatory, A., and Gad El Hak, H. N. (2023). Neuroprotective effect of piracetam-loaded magnetic chitosan nanoparticles against thiacloprid-induced neurotoxicity in albino rats. *Inflammopharmacology*, 31(2), 943–965.
- Abraham, W. C., Jones, O. D., and Glanzman, D. L. (2019). Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage? *NPJ Science of Learning*, 4(1), 9.
- Abu-Yaghi, N. E., Abu Tarboush, N. M., Abojaradeh, A. M., Al-Akily, A. S., Abdo, E. M., and Emoush, L. O. (2020). Relationship between serum vascular endothelial growth factor levels and stages of diabetic retinopathy and other biomarkers. *Journal of Ophthalmology*, 2020, 8480193.
- Adams, S. V., Winterer, J., and Müller, W. (2004). Muscarinic signaling is required for spike-pairing induction of long-term potentiation at rat Schaffer collateral-CA1 synapses. *Hippocampus*, 14(4), 413–416.
- Adolphs, R. (2016). Human lesion studies in the 21st century. *Neuron*, 90(6), 1151–1153.
- Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A. P., De Cristofaro, A., Hsiang, H. L. L., Wheeler, A. L., Guskjolen, A., Niibori, Y., Shoji, H., Ohira, K., Richards, B. A., Miyakawa, T., Josselyn, S. A., and Frankland, P. W. (2014). Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science*, 344(6184), 598–602.
- Alam, M. J., Kitamura, T., Saitoh, Y., Ohkawa, N., Kondo, T., and Inokuchi, K. (2018). Adult neurogenesis conserves hippocampal memory capacity. *The Journal of Neuroscience*, 38(31), 6854–6863.

- Al-Awar, A., Kupai, K., Veszeka, M., Szűcs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A., and Varga, C. (2016). Experimental diabetes mellitus in different animal models. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 9051426.
- Albazal, A., Delshad, A. A., and Roghani, M. (2021). Melatonin reverses cognitive deficits in streptozotocin-induced type 1 diabetes in the rat through attenuation of oxidative stress and inflammation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 112, 101902.
- Alberini, C. M., Johnson, S. A., and Ye, X. (2013). Chapter five- Memory reconsolidation: lingering consolidation and the dynamic memory trace. In C. M. Alberini (Ed.), *Memory reconsolidation* (pp. 81–117). Academic Press. San Diego, CA.
- Alboni, S., Benatti, C., Colliva, C., Radighieri, G., Blom, J. M. C., Brunello, N., and Tascadda, F. (2021). Vortioxetine prevents lipopolysaccharide-induced memory impairment without inhibiting the initial inflammatory cascade. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 603979.
- Alfaris, N. A., Alshammari, G. M., Altamimi, J. Z., Aljabryn, D. H., Alagal, R. I., Aldera, H., Alkhateeb, M. A., and Yahya, M. A. (2021). Ellagic acid prevents streptozotocin-induced hippocampal damage and memory loss in rats by stimulating Nrf2 and nuclear factor- κ B and activating insulin receptor substrate/PI3K/Akt axis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 72(4), 10.26402/jpp.2021.4.02.
- Aloe, L. (2011). Rita Levi-Montalcini and the discovery of NGF, the first nerve cell growth factor. *Archives Italiennes de Biologie*, 149(2), 175–181.
- Aloe, L., Properzi, F., Probert, L., Akassoglou, K., Kassiotis, G., Micera, A., and Fiore, M. (1999). Learning abilities, NGF and BDNF brain levels in two lines of TNF- α transgenic mice, one characterized by neurological disorders, the other phenotypically normal. *Brain Research*, 840(1-2), 125–137. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01748-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01748-5)
- Al-Sayyar, A., Hammad, M. M., Williams, M. R., Al-Onaizi, M., Abubaker, J., and Alzaid, F. (2023). Neurotransmitters in type 2 diabetes and the control of systemic and central energy balance. *Metabolites*, 13(3), 384. <https://doi.org>

- Altman, J., and Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319–335.
- Alvarez, E. O. (2009). The role of histamine on cognition. *Behavioural Brain Research*, 199(2), 183–189.
- Alvarez, E. O., Ruarte, M. B., and Banzan, A. M. (2001). Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behavioural Brain Research*, 124(2), 195–202.
- Alvarez, P., and Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(15), 7041 LP – 7045.
- Alvarez-Buylla, A., Kirn, J. R., and Nottebohm, F. (1990). Birth of projection neurons in adult avian brain may be related to perceptual or motor learning. *Science (New York, N.Y.)*, 249(4975), 1444–1446.
- Alvarez-Nölting, R., Arnal, E., Barcia, J. M., Miranda, M., and Romero, F. J. (2012). Protection by DHA of early hippocampal changes in diabetes: possible role of CREB and NF-κB. *Neurochemical Research*, 37(1), 105–115. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0588-x>
- American Diabetes Association (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32 Suppl 1(Suppl 1), S62–S67.
- Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Paradiso, S., Cizadlo, T., Arndt, S., Watkins, G. L., Ponto, L. L., and Hichwa, R. D. (1999). The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Human Brain Mapping*, 8(4), 226–234.
- Andreoulakis, E., Hyphantis, T., Kandylis, D., and Iacovides, A. (2012). Depression in diabetes mellitus: A comprehensive review. *Hippokratia*, 16(3), 205–214.
- Arimon, M., Takeda, S., Post, K. L., Svirsky, S., Hyman, B. T., and Berezovska, O. (2015). Oxidative stress and lipid peroxidation are upstream of amyloid pathology. *Neurobiology of Disease*, 84, 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.06.013>

- Arney, K. L., and Fisher, A. G. (2004). Epigenetic aspects of differentiation. *Journal of Cell Science*, 117(Pt 19), 4355–4363.
- Artola, A., Kamal, A., Ramakers, G. M., Biessels, G. J., and Gispen, W. H. (2005). Diabetes mellitus concomitantly facilitates the induction of long-term depression and inhibits that of long-term potentiation in hippocampus. *The European Journal of Neuroscience*, 22(1), 169–178. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04205.x>
- Asztely, F., Kokaia, M., Olofsdotter, K., Örtengren, U., and Lindvall, O. (2000). Afferent-specific modulation of short-term synaptic plasticity by neurotrophins in dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, 12(2), 662–669.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., and Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 383(9911), 69–82.
- Atkinson, R. C., and Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of Learning and Motivation- Advances in Research and Theory*, 2(C), 89–195.
- Atri, A., Sherman, S., Norman, K. A., Kirchhoff, B. A., Nicolas, M. M., Greicius, M. D., Cramer, S. C., Breiter, H. C., Hasselmo, M. E., and Stern, C. E. (2004). Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behavioral Neuroscience*, 118(1), 223–236.
- Avital, A., Goshen, I., Kamsler, A., Segal, M., Iverfeldt, K., Richter-Levin, G., and Yirmiya, R. (2003). Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*, 13(7), 826–834. <https://doi.org/10.1002/hipo.10135>.
- Awad, N., Gagnon, M., and Messier, C. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1044–1080.
- Baars, B. J., and Gage, N. M. (2010). Chapter 8- Consciousness and attention. In B. J. Baars and N. M. Gage (Eds.), *Brain and consciousness* (Second Edition, pp. 238–303). Academic Press, Burlington, MA.

- Baddeley, A. D., and Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press. [http://dx.doi.org/10.1016/s0079-7421\(08\)60452-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0079-7421(08)60452-1)
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5044), 556–559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: An overview. *Journal of Communication Disorders*, 36(3), 189–208.
- Baddeley, A. D. (1995). The psychology of memory. In *Handbook of memory disorders*. (Pp. 3–25). John Wiley and Sons.
- Bading-Taika, B., Akinyeke, T., Magana, A. A., Choi, J., Ouaneisouk, M., Torres, E. R. S., Lione, L. A., Maier, C. S., Bobe, G., Raber, J., Miranda, C. L., and Stevens, J. F. (2018). Phytochemical characterization of *Tabernanthe iboga* root bark and its effects on dysfunctional metabolism and cognitive performance in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Journal of Food Bioactives: An Official Scientific Publication of the International Society of Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF)*, 3, 111–123.
- Balschun, D., Wetzel, W., Del Rey, A., Pitossi, F., Schneider, H., Zuschratter, W., and Besedovsky, H. O. (2004). Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(14), 1788–1790.
- Bang-Andersen, B., Ruhland, T., Jørgensen, M., Smith, G., Frederiksen, K., Jensen, K. G., Zhong, H., Nielsen, S. M., Hogg, S., Mørk, A., and Stensbøl, T. B. (2011). Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (Lu AA21004): A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(9), 3206–3221.
- Banks, W. A., Kastin, A. J., and Gutierrez, E. G. (1994). Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neuroscience Letters*, 179(1-2), 53–56. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90933-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90933-4)
- Barnea, A., and Nottebohm, F. (1994). Seasonal recruitment of hippocampal neurons in

- adult free-ranging black-capped chickadees. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(23), 11217–11221.
- Barnes, S. J., Franzoni, E., Jacobsen, R. I., Erdelyi, F., Szabo, G., Clopath, C., Keller, G. B., and Keck, T. (2017). Deprivation-induced homeostatic spine scaling in vivo is localized to dendritic branches that have undergone recent spine loss. *Neuron*, 96(4), 871–882.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.052>
- Barrientos, R. M., Frank, M. G., Hein, A. M., Higgins, E. A., Watkins, L. R., Rudy, J. W., and Maier, S. F. (2009). Time course of hippocampal IL-1 beta and memory consolidation impairments in aging rats following peripheral infection. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(1), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.07.002>
- Bauernfeind, F. G., Horvath, G., Stutz, A., Alnemri, E. S., MacDonald, K., Speert, D., Fernandes-Alnemri, T., Wu, J., Monks, B. G., Fitzgerald, K. A., Hornung, V., and Latz, E. (2009). Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *Journal of Immunology*, 183(2), 787–791. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901363>
- Baune, B. T., Ponath, G., Golledge, J., Varga, G., Arolt, V., Rothermundt, M., and Berger, K. (2008). Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population—The MEMO-Study. *Neurobiology of Aging*, 29(6), 937–944.
- Beattie, E. C., Stellwagen, D., Morishita, W., Bresnahan, J. C., Ha, B. K., Von Zastrow, M., Beattie, M. S., and Malenka, R. C. (2002). Control of synaptic strength by glial TNF-alpha. *Science*, 295(5563), 2282–2285. <https://doi.org/10.1126/science.1067859>
- Bennabi, D., Haffen, E., and Van Waes, V. (2019). Vortioxetine for cognitive enhancement in major depression: from animal models to clinical research. *Frontiers in Psychiatry*, 10(November), 1–14.
- Bernabeu, R., de Stein, M. L., Fin, C., Izquierdo, I., and Medina, J. H. (1995). Role of hippocampal NO in the acquisition and consolidation of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport*, 6(11), 1498–1500.
- Bertolucci, M., Perego, C., and De Simoni, M. G. (1997). Interleukin-6 is differently

- modulated by central opioid receptor subtypes. *The American Journal of Physiology*, 273(3 Pt 2), R956–R959. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.3.R956>
- Bétry, C., Etiévant, A., Pehrson, A., Sánchez, C., and Haddjeri, N. (2015). Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 58, 38–46.
- Bettcher, B. M., Neuhaus, J., Wynn, M. J., Elahi, F. M., Casaletto, K. B., Saloner, R., Fitch, R., Karydas, A., and Kramer, J. H. (2019). Increases in a pro-inflammatory chemokine, MCP-1, are related to decreases in memory over time. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 25.
- Betelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T. B., Oukka, M., Weiner, H. L., and Kuchroo, V. K. (2006). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 441(7090), 235–238.
- Biessels, G. J., and Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(10), 591–604.
- Biessels, G. J., Kamal, A., Ramakers, G. M., Urban, I. J., Spruijt, B. M., Erkelens, D. W., and Gispen, W. H. (1996). Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 45(9), 1259–1266.
- Bjugstad, K. B., Flitter, W. D., Garland, W. A., Su, G. C., and Arendash, G. W. (1998). Preventive actions of a synthetic antioxidant in a novel animal model of AIDS dementia. *Brain Research*, 795(1-2), 349–357. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00351-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00351-5)
- Bliss, T. V., and Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331–356.
- Bliss, T. V., and Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31–39.

- Bogush, M., Heldt, N. A., and Persidsky, Y. (2017). Blood brain barrier injury in diabetes: Unrecognized effects on brain and cognition. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of The Society on Neuroimmune Pharmacology*, 12(4), 593–601.
- Bolzán, A. D., and Bianchi, M. S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Research*, 512(2–3), 121–134.
- Bouhrel, M. A., Lambert, M., and David-Cordonnier, M. H. (2015). Targeting transcription factor binding to DNA by competing with DNA binders as an approach for controlling gene expression. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(14), 1323–1358.
- Boulanger, L. M., Huh, G. S., and Shatz, C. J. (2001). Neuronal plasticity and cellular immunity: shared molecular mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(5), 568–578. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00251-8](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00251-8)
- Boulenger, J. P., Loft, H., and Florea, I. (2012). A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol*, 26(11), 1408–1416.
- Bourgognon, J. M., and Cavanagh, J. (2020). The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain and Neuroscience Advances*, 4, 2398212820979802. <https://doi.org/10.1177/2398212820979802>
- Böttner, M., Kriegstein, K., and Unsicker, K. (2000). The transforming growth factor-betas: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *Journal of Neurochemistry*, 75(6), 2227–2240.
- Braida, D., Sacerdote, P., Panerai, A. E., Bianchi, M., Aloisi, A. M., Iosué, S., and Sala, M. (2004). Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behavioural Brain Research*, 153(2), 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.12.018>
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., and Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382(6588), 252–255.
- Bree, A. J., Puente, E. C., Daphna-Iken, D., and Fisher, S. J. (2009). Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *American Journal of Physiology*.

- Endocrinology and Metabolism*, 297(1), E194–E201. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.91041.2008>
- Bremer, A. A., Mietus-Snyder, M., and Lustig, R. H. (2012). Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*, 129(3), 557–570.
- Brennan, F. X., Beck, K. D., and Servatius, R. J. (2004). Proinflammatory cytokines differentially affect leverpress avoidance acquisition in rats. *Behavioural Brain Research*, 153(2), 351–355. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.12.025>
- Brioni, J. D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, 28(1), 3–27.
- Broadbent, N. J., Gaskin, S., Squire, L. R., and Clark, R. E. (2009). Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learning and Memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 17(1), 5–11.
- Brown, M. W., and Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature reviews. Neuroscience*, 2(1), 51–61.
- Buerger, A. A., Gross, C. G., and Rocha-Miranda, C. E. (1974). Effects of ventral putamen lesions on discrimination learning by monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86(3), 440–446. <https://doi.org/10.1037/h0036142>
- Burton, M. D., Rytych, J. L., Freund, G. G., and Johnson, R. W. (2013). Central inhibition of interleukin-6 trans-signaling during peripheral infection reduced neuroinflammation and sickness in aged mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.01.002>
- Burton, M. D., Sparkman, N. L., and Johnson, R. W. (2011). Inhibition of interleukin-6 trans-signaling in the brain facilitates recovery from lipopolysaccharide-induced sickness behavior. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 54. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-54>
- Butters, N., Salmon, D., and Heindel, W. C. (1994). Specificity of the memory deficits associated with basal ganglia dysfunction. *Revue Neurologique*, 150(8–9), 580–587.

- Cai, W., Zhang, X., Batista, T. M., García-Martín, R., Softic, S., Wang, G., Ramirez, A. K., Konishi, M., O'Neill, B. T., Kim, J. H., Kim, J. K., and Kahn, C. R. (2021). Peripheral insulin regulates a broad network of gene expression in hypothalamus, hippocampus, and nucleus accumbens. *Diabetes*, 70(8), 1857–1873. <https://doi.org/10.2337/db20-1119>
- Caletti, G., Herrmann, A. P., Pulcinelli, R. R., Steffens, L., Morás, A. M., Vianna, P., Chies, J. A. B., Moura, D. J., Barros, H. M. T., and Gomez, R. (2018). Taurine counteracts the neurotoxic effects of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Amino Acids*, 50(1), 95–104. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2495-1>
- Cameron, H. A., Woolley, C. S., McEwen, B. S., and Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56(2), 337–344.
- Campbell, I. L., Abraham, C. R., Masliah, E., Kemper, P., Inglis, J. D., Oldstone, M. B., and Mucke, L. (1993). Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(21), 10061–10065. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.21.10061>
- Can, Ö. D., Üçel, U. İ., Demir Özkay, Ü., and Ulupınar, E. (2018). The effect of agomelatine treatment on diabetes-induced cognitive impairments in rats: concomitant alterations in the hippocampal neuron numbers. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2461.
- Canossa, M., Griesbeck, O., Berninger, B., Campana, G., Kolbeck, R., and Thoenen, H. (1997). Neurotrophin release by neurotrophins: Implications for activity-dependent neuronal plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(24), 13279–13286.
- Cao, L., Jiao, X., Zuzga, D. S., Liu, Y., Fong, D. M., Young, D., and During, M. J. (2004). VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nature Genetics*, 36(8), 827–835.
- Caraci, F., Gulisano, W., Guida, C. A., Impellizzeri, A. A. R., Drago, F., Puzzo, D., and Palmeri, A. (2015). A key role for TGF- β 1 in hippocampal synaptic plasticity and memory. *Scientific Reports*, 5, 11252.

- Cardenas, H., and Bolin, L. M. (2003). Compromised reactive microgliosis in MPTP-lesioned IL-6 KO mice. *Brain Research*, 985(1), 89–97. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03172-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03172-x)
- Carson, M. J., Thrash, J. C., and Walter, B. (2006). The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia, and astrocytes in neuronal death and survival. *Clinical Neuroscience Research*, 6(5), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2006.09.004>
- Caruso, G., Grasso, M., Fidilio, A., Torrisi, S. A., Musso, N., Geraci, F., Tropea, M. R., Privitera, A., Tascetta, F., Puzzo, D., Salomone, S., Drago, F., Leggio, G. M., and Caraci, F. (2021). Antioxidant activity of fluoxetine and vortioxetine in a non-transgenic animal model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 809541. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.809541>
- Castillo, D. V., and Escobar, M. L. (2011). A role for MAPK and PI-3 K signaling pathways in brain-derived neurotrophic factor modification of conditioned taste aversion retention. *Behavioural Brain Research*, 217(2), 248–252.
- Cavalli, G., Colafrancesco, S., Emmi, G., Imazio, M., Lopalco, G., Maggio, M. C., Sota, J., and Dinarello, C. A. (2021). Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews*, 20(3), 102763.
- Chalazonitis, A. (1996). Neurotrophin-3 as an essential signal for the developing nervous system. *Molecular Neurobiology*, 12(1), 39–53.
- Chen, F., Danladi, J., Ardalan, M., Elfving, B., Müller, H. K., Wegener, G., Sanchez, C., and Nyengaard, J. R. (2018). A critical role of mitochondria in BDNF-associated synaptic plasticity after one-week vortioxetine treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(6), 603–615.
- Chen, F., Danladi, J., Ardalan, M., Nyengaard, J. R., Sanchez, C., and Wegener, G. (2021). The rat hippocampal gliovascular system following one-week vortioxetine and fluoxetine. *European Neuropsychopharmacology*, 42, 45–56.
- Chen, F., Du Jardin, K. G., Waller, J. A., Sanchez, C., Nyengaard, J. R., and Wegener, G. (2016). Vortioxetine promotes early changes in dendritic morphology compared

- to fluoxetine in rat hippocampus. *European Neuropsychopharmacology*, 26(2), 234–245.
- Chen, Q., Zheng, Q., Yang, Y., Luo, Y., Wang, H., Li, H., Yang, L., Hu, C., Zhang, J., Li, Y., Xia, H., Chen, Z., Ma, J., Tian, X., and Yang, J. (2022). 12/15-Lipoxygenase regulation of diabetic cognitive dysfunction is determined by interfering with inflammation and cell apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 8997. <https://doi.org/10.3390/ijms23168997>
- Cheong, J. L. Y., de Pablo-Fernandez, E., Foltynie, T., and Noyce, A. J. (2020). The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(3), 775–789. <https://doi.org/10.3233/JPD-191900>
- Chinetti, G., Fruchart, J. C., and Staels, B. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptors: new targets for the pharmacological modulation of macrophage gene expression and function. *Current Opinion in Lipidology*, 14(5), 459–468. <https://doi.org/10.1097/00041433-200310000-00006>
- Choe, Y. (2013). Hebbian Learning BT- Encyclopedia of computational neuroscience. In D. Jaeger and R. Jung (Eds.), *Encyclopedia of computational neuroscience* (pp. 1–5). Springer, New York.
- Chung, I. Y., and Benveniste, E. N. (1990). Tumor necrosis factor- α production by astrocytes. Induction by lipopolysaccharide, IFN- γ , and IL-1 β . *Journal of Immunology*, 144(8), 2999–3007.
- Ciani, M., Rigillo, G., Benatti, C., Pani, L., Blom, J. M. C., Brunello, N., Tascetta, F., and Alboni, S. (2024). Time- and Region-specific Effect of Vortioxetine on Central LPS-induced Transcriptional Regulation of NLRP3 Inflammasome. *Current Neuropsychopharmacology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666240705143649>
- Citri, A., and Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18–41.
- Clark, I. A., Alleva, L. M., and Vissel, B. (2010). The roles of TNF in brain dysfunction and disease. *Pharmacology and Therapeutics*, 128(3), 519–548. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.08.007>

- Clarkson, J. (2008). 6- Human capability and product design. In H. N. J. Schifferstein and P. Hekkert (Eds.), *Product Experience* (pp. 165–198). Elsevier, Amsterdam
- Cohen, A. S., Raymond, C. R., and Abraham, W. C. (1998). Priming of long-term potentiation induced by activation of metabotropic glutamate receptors coupled to phospholipase C. *Hippocampus*, 8(2), 160–170.
- Cohen, E. J., Quarta, E., Bravi, R., Granato, A., and Minciacchi, D. (2017). Neural plasticity and network remodeling: From concepts to pathology. *Neuroscience*, 344, 326–345.
- Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G., and Wang, Y. T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 459–473.
- Conner, J. M., Franks, K. M., Titterness, A. K., Russell, K., Merrill, D. A., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., and Tuszynski, M. H. (2009). NGF is essential for hippocampal plasticity and learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(35), 10883–10889. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2594-09.2009>
- Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C., and de Leon, M. J. (2003). Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 2019–2022.
- Cooney, S. J., Bermudez-Sabogal, S. L., and Byrnes, K. R. (2013). Cellular and temporal expression of NADPH oxidase (NOX) isotypes after brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 10, 155. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-155>
- Cooper-Kuhn, C. M., Winkler, J., and Kuhn, H. G. (2004). Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat. *Journal of Neuroscience Research*, 77(2), 155–165.
- Cowan, N. (2008). 2.03- Sensory Memory. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (pp. 23–32). Academic Press. San Diego, CA.
- Cowan, N. (2009). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Nelson. *NIH Public Access*, 6123(07), 323–338.

- Crane, P. K., Walker, R., Hubbard, R. A., Li, G., Nathan, D. M., Zheng, H., Haneuse, S., Craft, S., Montine, T. J., Kahn, S. E., McCormick, W., McCurry, S. M., Bowen, J. D., and Larson, E. B. (2013). Glucose levels and risk of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 369(6), 540–548.
- Cristofori, I., and Levin, H. S. (2015). Traumatic brain injury and cognition. *Handbook of Clinical Neurology*, 128, 579–611.
- Cunha, C., Brambilla, R., and Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in molecular neuroscience*, 3, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.02.001.2010>
- Cunha-Rodrigues, M. C., Balduci, C. T. do N., Tenório, F., and Barradas, P. C. (2018). GABA function may be related to the impairment of learning and memory caused by systemic prenatal hypoxia-ischemia. *Neurobiology of Learning and Memory*, 149, 20–27.
- Cunningham, C., Deacon, R., Wells, H., Boche, D., Waters, S., Diniz, C. P., Scott, H., Rawlins, J. N., and Perry, V. H. (2003). Synaptic changes characterize early behavioural signs in the ME7 model of murine prion disease. *The European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2147–2155. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02662.x>
- D'Agostino, A., English, C. D., and Rey, J. A. (2015). Vortioxetine (Brintellix): A new serotonergic antidepressant. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 36–40.
- Dale, E., Zhang, H., Leiser, S. C., Xiao, Y., Lu, D., Yang, C. R., Plath, N., and Sanchez, C. (2014). Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *Journal of Psychopharmacology*, 28(10), 891–902.
- Danna, S. M., Graham, E., Burns, R. J., Deschênes, S. S., and Schmitz, N. (2016). Association between depressive symptoms and cognitive function in persons with diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One*, 11(8), 1–14.
- Datusalia, A. K., and Sharma, S. S. (2016). NF-κB inhibition resolves cognitive deficits in experimental type 2 diabetes mellitus through creb and glutamate/gaba neurotransmitters pathway. *Current Neurovascular Research*, 13(1), 22–32. <https://doi.org/10.2174/1567202612666151030104810>

- Daugherty, A. M., Bender, A. R., Raz, N., and Ofen, N. (2016). Age differences in hippocampal subfield volumes from childhood to late adulthood. *Hippocampus*, 26(2), 220–228.
- David, S. R., Lai, P. P. N., Chellian, J., Chakravarthi, S., and Rajabalaya, R. (2023). Influence of rutin and its combination with metformin on vascular functions in type 1 diabetes. *Scientific Reports*, 13(1), 12423.
- de Almeida, M. A., and Izquierdo, I. (1986). Memory facilitation by histamine. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 283(2), 193–198.
- de Almeida, M. A., and Izquierdo, I. (1988). Intracerebroventricular histamine, but not 48/80, causes posttraining memory facilitation in the rat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 291, 202–207.
- De Bruyckere, P., Kirschner, P. A., and Hulshof, C. D. (2015). Chapter 2- Myths about Learning. In P. De Bruyckere, P. A. Kirschner, and C. D. Hulshof (Eds.), *Urban Myths about Learning and Education* (pp. 17–92). Academic Press, London
- De Diego-Adeliño, J., Crespo, J. M., Mora, F., Neyra, A., Iborra, P., Gutiérrez-Rojas, L., and Salonia, S. F. (2022). Vortioxetine in major depressive disorder: from mechanisms of action to clinical studies. An updated review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(5), 673–690.
- de Streel, G., and Lucas, S. (2021). Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 192, 114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
- del Rey, A., Balschun, D., Wetzel, W., Randolph, A., and Besedovsky, H. O. (2013). A cytokine network involving brain-borne IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNF α operates during long-term potentiation and learning. *Brain, Behavior, and Immunity*, 33, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.05.011>
- den Heijer, T., Vermeer, S. E., van Dijk, E. J., Prins, N. D., Koudstaal, P. J., Hofman, A., and Breteler, M. M. B. (2003). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46(12), 1604–1610.

- Deng, W., Aimone, J. B., and Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 339–350.
- Depino, A. M., Alonso, M., Ferrari, C., del Rey, A., Anthony, D., Besedovsky, H., Medina, J. H., and Pitossi, F. (2004). Learning modulation by endogenous hippocampal IL-1: blockade of endogenous IL-1 facilitates memory formation. *Hippocampus*, 14(4), 526–535.
- Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., and Sawaya, B. E. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 29(6), 313–326.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., and Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical Therapy*, 88(11), 1254–1264. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
- Deyama, S., Li, X. Y., and Duman, R. S. (2020). Neuron-specific deletion of VEGF or its receptor Flk-1 impairs recognition memory. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 31, 145–151.
- Dharani, K. (2015). Chapter 3- Memory. In K. Dharani (Ed.), *The Biology of Thought* (pp. 53–74). Academic Press. San Diego, CA.
- Di Castro, M. A., Garofalo, S., Mormino, A., Carbonari, L., Di Pietro, E., De Felice, E., Catalano, M., Maggi, L., and Limatola, C. (2024). Interleukin-15 alters hippocampal synaptic transmission and impairs episodic memory formation in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 115, 652–666.
- Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., and Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1245049. <https://doi.org/10.1155/2016/1245049>
- Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, 281(1), 8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>

- Ding, X., Gu, R., Zhang, M., Ren, H., Shu, Q., Xu, G., and Wu, H. (2018). Microglia enhanced the angiogenesis, migration and proliferation of co-cultured RMECs. *BMC Ophthalmology*, 18(1), 249.
- DiSabato, D. J., Quan, N., and Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136–153.
- Donthula, G., and Daigavane, S. (2024). Diabetes Mellitus and Neurovascular Pathology: A Comprehensive Review of Retinal and Brain Lesions. *Cureus*, 16(10), e70611. <https://doi.org/10.7759/cureus.70611>
- Dorsemans, A.-C., Couret, D., Hoarau, A., Meilhac, O., Lefebvre d’Hellencourt, C., and Diotel, N. (2017). Diabetes, adult neurogenesis and brain remodeling: New insights from rodent and zebrafish models. *Neurogenesis (Austin, Tex.)*, 4(1), e1281862.
- Dos Santos Haber, J. F., Barbalho, S. M., Sgarbi, J. A., de Argollo Haber, R. S., de Labio, R. W., Laurindo, L. F., Chagas, E. F. B., and Payão, S. L. M. (2023). The relationship between type 1 diabetes mellitus, TNF- α , and IL-10 gene expression. *Biomedicines*, 11(4), 1120.
- Döbrössy, M. D., Drapeau, E., Aurousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P. V., and Abrous, D. N. (2003). Differential effects of learning on neurogenesis: learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Molecular Psychiatry*, 8(12), 974–982.
- du Jardin, K. G., Jensen, J. B., Sanchez, C., and Pehrson, A. L. (2014). Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT_{1A} receptor agonism and 5-HT₃ receptor antagonism. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(1), 160–171.
- du Jardin, K. G., Müller, H. K., Sanchez, C., Wegener, G., and Elfving, B. (2016). A single dose of vortioxetine, but not ketamine or fluoxetine, increases plasticity-related gene expression in the rat frontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 786, 29–35.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51–86.

- Duh, E. J., Sun, J. K., and Stitt, A. W. (2017). Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI insight*, 2(14), e93751.
- Dumont, J. R., and Taube, J. S. (2015). Chapter 5- The neural correlates of navigation beyond the hippocampus. In S. O'Mara and B. R. Tsanov (Eds.), *The Connected Hippocampus* (Vol. 219, pp. 83–102). Elsevier, Amsterdam.
- Dunn, A. J. (1980). Neurochemistry of learning and memory: An evaluation of recent data. *Annual Review of Psychology*, 31(1), 343–390.
- Dutheil, S., Ota, K. T., Wohleb, E. S., Rasmussen, K., and Duman, R. S. (2016). High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(7), 1874–1887.
- Edvardsen, V., Bicanski, A., and Burgess, N. (2020). Navigating with grid and place cells in cluttered environments. *Hippocampus*, 30(3), 220–232.
- Einarsson, E. Ö., and Nader, K. (2012). Involvement of the anterior cingulate cortex in formation, consolidation, and reconsolidation of recent and remote contextual fear memory. *Learning and Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 19(10), 449–452.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., and Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 60.
- Euston, D. R., Gruber, A. J., and McNaughton, B. L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, 76(6), 1057–1070.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., and Grodsky, G. M. (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, 23(5), 599–622. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039>
- Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., and Fares, Y. (2019). Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *International Journal of Neuroscience*, 129(6), 598–611.
- Feng, Z., and Ko, C. P. (2008). Schwann cells promote synaptogenesis at the neuromuscular junction via transforming growth factor-beta1. *The Journal of*

- Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(39), 9599–9609. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2589-08.2008>
- Ferbinteanu, J., and McDonald, R. J. (2000). Dorsal and ventral hippocampus: Same or different? *Psychobiology*, 28(3), 314–324.
- Ferreira, T. A., Jr, Middlebrooks, E. H., Tzu, W. H., Neto, M. R., and Holanda, V. M. (2020). Postmortem Dissections of the Papez Circuit and Nonmotor Targets for Functional Neurosurgery. *World Neurosurgery*, 144, e866–e875.
- Fiore, M., Probert, L., Kollias, G., Akassoglou, K., Alleva, E., and Aloe, L. (1996). Neurobehavioral alterations in developing transgenic mice expressing TNF- α in the brain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 10(2), 126–138. <https://doi.org/10.1006/brbi.1996.0013>
- Fiorentino, T., Priolella, A., Zuo, P., and Folli, F. (2013). Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 19(32), 5695–5703.
- Fischer, W., Sirevaag, A., Wiegand, S. J., Lindsay, R. M., and Björklund, A. (1994). Reversal of spatial memory impairments in aged rats by nerve growth factor and neurotrophins 3 and 4/5 but not by brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(18), 8607–8611.
- Flores, L., Näf, S., Hernáez, R., Conget, I., Gomis, R., and Esmatjes, E. (2004). Transforming growth factor beta at clinical onset of Type 1 diabetes mellitus. A pilot study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 21(8), 818–822.
- Fogwe, L. A., Reddy, V., Mesfin, F. B. [2023 July, 20]. *Neuroanatomy, Hippocampus*. StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482171/> (access date 10.11.2024)
- Fonnum, F. (1984). Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *Journal of Neurochemistry*, 42(1), 1–11.
- Forlenza, O. V., Miranda, A. S., Guimar, I., Talib, L. L., Diniz, B. S., Gattaz, W. F., and Teixeira, A. L. (2015). Decreased neurotrophic support is associated with

- cognitive decline in non-demented subjects. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 46(2), 423–429.
- Foster, T. C., and Kumar, A. (2002). Calcium dysregulation in the aging brain. *The Neuroscientist*, 8(4), 297–301. <https://doi.org/10.1177/107385840200800404>
- Fotache, P. A., Mititelu-Tartau, L., Bogdan, M., Buca, B. R., Pavel, L. L., Pelin, A. M., Meca, A. D., Tartau, C. G., and Popa, G. E. (2022). Magnesium potentiates the vortioxetine's effects on physical performances and biological changes in exercise-induced stress in rats. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(10), 1363. <https://doi.org/10.3390/medicina58101363>
- Franchi, L., Eigenbrod, T., and Núñez, G. (2009). Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation. *Journal of Immunology*, 183(2), 792–796. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900173>
- Frensch, P. A., and Rüniger, D. (2003). Implicit learning. *Current Directions in Psychological Science*, 12(1), 13–18.
- Frielingsdorf, H., Thal, L. J., and Pizzo, D. P. (2006). The septohippocampal cholinergic system and spatial working memory in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research*, 168(1), 37–46.
- Fröhlich, F. (2016). Chapter 8- Microcircuits of the hippocampus. In F. Fröhlich (Ed.), *Network neuroscience* (pp. 97–109). Academic Press, San Diego, CA.
- Gabay, C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research and Therapy*, 8(Suppl 2), S3. <https://doi.org/10.1186/ar1917>
- Gacar, N., Mutlu, O., Utkan, T., Komsuoglu Celikyurt, I., Gocmez, S. S., and Ulak, G. (2011). Beneficial effects of resveratrol on scopolamine but not mecamlamine induced memory impairment in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(3), 316–323.
- Gadient, R. A., and Otten, U. (1994). Identification of interleukin-6 (IL-6)-expressing neurons in the cerebellum and hippocampus of normal adult rats. *Neuroscience Letters*, 182(2), 243–246. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90807-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90807-9)
- Gage, F. H. (2000). Mammalian Neural Stem Cells. *Science*, 287(5457), 1433–1438.

- Gage, F. H. (2004). Structural plasticity of the adult brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(2), 135–141.
- Gage, S. L., Daly, K. C., and Nighorn, A. (2013). Nitric oxide affects short-term olfactory memory in the antennal lobe of *Manduca sexta*. *The Journal of Experimental Biology*, 216(Pt 17), 3294–3300.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., and Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gallagher, M., and Chiba, A. A. (1996). The amygdala and emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 221–227.
- Garcia-Serrano, A. M., and Duarte, J. M. N. (2020). Brain metabolism alterations in type 2 diabetes: What did we learn from diet-induced diabetes models? *Frontiers in Neuroscience*, 14, 1–11.
- Garner, K. M., Amin, R., Johnson, R. W., Scarlett, E. J., and Burton, M. D. (2018). Microglia priming by interleukin-6 signaling is enhanced in aged mice. *Journal of Neuroimmunology*, 324, 90–99.
- Garthe, A., and Kempermann, G. (2013). An old test for new neurons: refining the Morris water maze to study the functional relevance of adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 63.
- Gasbarri, A., and Pompili, A. (2014). 3- The role of GABA in memory processes. In A. M. Meneses (Ed.), *Insights on neuropsychiatric disorders* (pp. 47–62). Elsevier, Amsterdam, Netherlands.
- Gaspar, J. M., Baptista, F. I., Macedo, M. P., and Ambrósio, A. F. (2016). Inside the diabetic brain: Role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chemical Neuroscience*, 7(2), 131–142. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00240>
- Giarratana, N., Penna, G., and Adorini, L. (2007). Animal models of spontaneous autoimmune disease: type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Methods in Molecular Biology*, 380, 285–311.

- Gibertini, M., Newton, C., Friedman, H., and Klein, T. W. (1995). Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin-1-beta. *Brain, Behavior, and Immunity*, 9(2), 113–128. <https://doi.org/10.1006/brbi.1995.1012>
- Giovannini, M. G., Efofudebe, M., Passani, M. B., Baldi, E., Bucherelli, C., Giachi, F., Corradetti, R., and Blandina, P. (2003). Improvement in fear memory by histamine-elicited erk2 activation in hippocampal CA3 cells. *The Journal of Neuroscience*, 23(27), 9016 LP – 9023.
- Gispen, W. H., and Biessels, G. J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences*, 23(11), 542–549. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01656-8](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01656-8)
- Goda, Y., and Stevens, C. F. (1996). Synaptic plasticity: the basis of particular types of learning. *Current Biology: CB*, 6(4), 375–378.
- Goddard, N. (2012). Chapter 5- Psychology. In P. Wright, J. Stern, and M. Phelan (Eds.), *Core Psychiatry* (Third Edition) (pp. 63–82). W.B. Saunders. Philadelphia
- Gold, P. E., and Korol, D. L. (2010). Hormones and memory. In G. F. Koob, M. Le Moal, and R. F. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of behavioral neuroscience* (pp. 57–64). Academic Press. San Diego
- Gold, S. M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., Tsui, W., Richardson, S., Javier, E., and Convit, A. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 711–719.
- Gooding, S. W., Chrenek, M. A., Ferdous, S., Nickerson, J. M., and Boatright, J. H. (2018). Set screw homogenization of murine ocular tissue, including the whole eye. *Molecular Vision*, 24, 690–699.
- Gorska-Ciebiada, M., Saryusz-Wolska, M., Borkowska, A., Ciebiada, M., and Loba, J. (2015). Serum levels of inflammatory markers in depressed elderly patients with diabetes and mild cognitive impairment. *Plos One*, 10(3), e0120433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120433>

- Goshen, I., Kreisel, T., Ounallah-Saad, H., Renbaum, P., Zalstein, Y., Ben-Hur, T., Levy-Lahad, E., and Yirmiya, R. (2007). A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1106–1115.
- Gouda, W., Mageed, L., and Abd El Dayem, S. M. (2018). Evaluation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in type 1 diabetes mellitus. *Bulletin of the National Research Centre*, 42, 14.
- Goyal, R., and Jialal, I. (2023 June 23). *Diabetes mellitus type 2*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/> (access date 10.11.2024).
- Graham, M. L., Janecek, J. L., Kittredge, J. A., Hering, B. J., and Schuurman, H. J. (2011). The streptozotocin-induced diabetic nude mouse model: differences between animals from different sources. *Comparative Medicine*, 61(4), 356–360.
- Gratton, G., and Fabiani, M. (2010). Fast optical imaging of human brain function. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 52. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00052>
- Grayson, B., Leger, M., Piercy, C., Adamson, L., Harte, M., and Neill, J. C. (2015). Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behavioural Brain Research*, 285, 176–193.
- Grünblatt, E., Salkovic-Petrisic, M., Osmanovic, J., Riederer, P., and Hoyer, S. (2007). Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *Journal of Neurochemistry*, 101(3), 757–770.
- Gu, H. F., Li, N., Tang, Y. L., Yan, C. Q., Shi, Z., Yi, S. N., Zhou, H. L., Liao, D. F., and OuYang, X. P. (2019). Nicotinate-curcumin ameliorates cognitive impairment in diabetic rats by rescuing autophagic flux in CA1 hippocampus. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 25(4), 430–441.
- Guan, J. S., Xie, H., and Ding, X. (2015). The role of epigenetic regulation in learning and memory. *Experimental Neurology*, 268, 30–36.
- Guan, Z., Giustetto, M., Lomvardas, S., Kim, J.-H., Miniaci, M. C., Schwartz, J. H., Thanos, D., and Kandel, E. R. (2002). Integration of long-term-memory-related

synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*, 111(4), 483–493.

- Guilloux, J. P., Mendez-David, I., Pehrson, A., Guiard, B. P., Repérant, C., Orvoën, S., Gardier, A. M., Hen, R., Ebert, B., Miller, S., Sanchez, C., and David, D. J. (2013). Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology*, 73, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.014>
- Guo, M., Gao, J., Jiang, L., and Dai, Y. (2023). Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the tlr4/nf-kb pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 17, 2107–2118.
- Gupta, M., Pandey, S., Rumman, M., Singh, B., and Mahdi, A. A. (2022). Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neuroscience Reports*, 14, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.006>
- Haddjeri, N., Etievant, A., Pehrson, A., Sanchez, C., Betry, C., (2012). Effects of the multimodal antidepressant LuAA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 22, 303.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806.
- Hall, J., Thomas, K. L., and Everitt, B. J. (2000). Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nature Neuroscience*, 3(6), 533–535.
- Hansen, H. H., Hansen, G., Secher, T., Feigh, M., Veidal, S. S., Fosgerau, K., Jelsing, J., and Vrang, N. (2019). Animal models of Type 2 diabetes, obesity and nonalcoholic steatohepatitis-Clinical translatability and applicability in preclinical drug development. In A. J. Krentz, C. Weyer, and M. Hompesch (Eds.), *Translational research methods in diabetes, obesity, and nonalcoholic fatty liver disease: A focus on early phase clinical drug development* (pp. 369–403). Springer International Publishing, Cham.
- Harooni, H. E., Naghdi, N., Sepehri, H., and Rohani, A. H. (2009). The role of hippocampal nitric oxide on learning and immediate short and long-term memory

- retrieval in inhibitory avoidance task in male adult rats. *Behavioural Brain Research*, 201, 166-172.
- Harrison, J. E., Lophaven, S., and Olsen, C. K. (2016). Which cognitive domains are improved by treatment with vortioxetine? *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(10), pyw054.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: Acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(9), 351–359.
- Hasselmo, M. E. (2006). The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 710–715.
- Hatherall, L., Sánchez, C., and Morilak, D. A. (2017). Chronic vortioxetine treatment reduces exaggerated expression of conditioned fear memory and restores active coping behavior in chronically stressed rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(4), 316–323.
- Hayashi, T. (1954). Effects of sodium glutamate on the nervous system. *The Keio Journal of Medicine*, 3(4), 183–192.
- Hayden, M. S., and Ghosh, S. (2008). Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*, 132(3), 344–362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- He, J., and Crews, F. T. (2008). Increased MCP-1 and microglia in various regions of the human alcoholic brain. *Experimental Neurology*, 210(2), 349–358.
- He, Z., Liao, Y., Zheng, M., Zeng, F. D., and Guo, L. J. (2008). Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 28(4), 613–627.
- Healy, A. F. (2001). Short-term memory, cognitive psychology of. In N. J. Smelser and P. B. Baltes (Eds.), *International encyclopedia of the social and behavioral sciences* (pp. 14046–14049). Pergamon, Oxford.
- Heaney, C. F., and Kinney, J. W. (2016). Role of GABA(B) receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 1–28.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior; a neuropsychological theory. In *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Wiley.

- Hein, A. M., Stasko, M. R., Matousek, S. B., Scott-McKean, J. J., Maier, S. F., Olschowka, J. A., Costa, A. C., and O'Banion, M. K. (2010). Sustained hippocampal IL-1 β overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(2), 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.002>
- Henigsberg, N., Mahableshwarkar, A. R., and Jacobsen, P. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), 953–959.
- Herr, R. R., Jahnke, H. K., and Argoudelis, A. D. (1967). Structure of streptozotocin. *Journal of the American Chemical Society*, 89(18), 4808–4809.
- Heydarpour, F., Sajadimajd, S., Mirzarazi, E., Haratipour, P., Joshi, T., Farzaei, M. H., Khan, H., and Echeverría, J. (2020). Involvement of TGF- β and autophagy pathways in pathogenesis of diabetes: A comprehensive review on biological and pharmacological insights. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1–21.
- Heyser, C. J., Masliah, E., Samimi, A., Campbell, I. L., and Gold, L. H. (1997). Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(4), 1500–1505. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1500>
- Hill, D. R. (1985). GABA-B receptor modulation of adenylate cyclase activity in rat brain slices. *British Journal of Pharmacology*, 84(1), 249–257.
- Hillhouse, T. M., Merritt, C. R., Smith, D. A., Cajina, M., Sanchez, C., Porter, J. H., and Pehrson, A. L. (2018). Vortioxetine differentially modulates mk-801-induced changes in visual signal detection task performance and locomotor activity. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1024.
- Hirano, S., Miyata, S., Onodera, K., and Kamei, J. (2006). Effects of histamine H₁ receptor antagonists on depressive-like behavior in diabetic mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 83(2), 214–220.

- Hlavacova, N., Li, Y., Pehrson, A., Sanchez, C., Bermudez, I., Csanova, A., Jezova, D., and Franklin, M. (2018). Effects of vortioxetine on biomarkers associated with glutamatergic activity in an SSRI insensitive model of depression in female rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 82, 332–338.
- Ho, N., Sommers, M. S., and Lucki, I. (2013). Effects of diabetes on hippocampal neurogenesis: links to cognition and depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1346–1362.
- Hsieh, C. F., Liu, C. K., Lee, C. T., Yu, L. E., and Wang, J. Y. (2019). Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation. *Scientific Reports*, 9(1).
- Husain, K. H., Sarhan, S. F., AlKhalifa, H. K. A. A., Buhasan, A., Moin, A. S. M., and Butler, A. E. (2023). Dementia in diabetes: The role of hypoglycemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 9846. <https://doi.org/10.3390/ijms24129846>
- Hussain, S., Mansouri, S., Sjöholm, Å., Patrone, C., and Darsalia, V. (2014). Evidence for cortical neuronal loss in male type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 41(2), 551–560.
- Hwang, I. K., Choi, J. H., Nam, S. M., Park, O. K., Yoo, D. Y., Kim, W., Yi, S. S., Won, M. H., Seong, J. K., and Yoon, Y. S. (2014). Activation of microglia and induction of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus of type 2 diabetic rats. *Neurological Research*, 36(9), 824–832. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000330>.
- Hwang, I. K., Yi, S. S., Kim, Y. N., and al. (2008). Reduced hippocampal cell differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in a rat model of type II diabetes. *Neurochemical Research*, 33(3), 394–400.
- Imamura, Y., Wang, H., Matsumoto, N., Muroya, T., Shimazaki, J., Ogura, H., and Shimazu, T. (2011). Interleukin-1 β causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy. *Neuroscience*, 187, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.063>

- Intorini-Collison, I. B., and McGaugh, J. L. (1988). Modulation of memory by post-training epinephrine: Involvement of cholinergic mechanisms. In *Psychopharmacology* (Vol. 94, Issue 3, pp. 379–385). Springer.
- Irelan, J. T., and Selker, E. U. (1997). Cytosine methylation associated with repeat-induced point mutation causes epigenetic gene silencing in *Neurospora crassa*. *Genetics*, 146(2), 509–523.
- Ismail, N. A., Abd El Baky, A. N., Ragab, S., Hamed, M., Hashish, M. A., and Shehata, A. (2016). Monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage migration inhibitory factor in children with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism: JPEM*, 29(6), 641–645. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0340>
- Izumi, Y., Yamada, K. A., Matsukawa, M., and Zorumski, C. F. (2003). Effects of insulin on long-term potentiation in hippocampal slices from diabetic rats. *Diabetologia*, 46(7), 1007–1012. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1144-2>
- Jackson-Guilford, J., Leander, J. D., and Nisenbaum, L. K. (2000). The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neuroscience Letters*, 293(2), 91–94.
- Janelidze, S., Hertze, J., Nägga, K., Nilsson, K., Nilsson, C., Swedish BioFINDER Study Group, Wennström, M., van Westen, D., Blennow, K., Zetterberg, H., and Hansson, O. (2017). Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype. *Neurobiology of Aging*, 51, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.017>
- Jensen, J. B., du Jardin, K. G., Song, D., Budac, D., Smagin, G., Sanchez, C., and Pehrson, A. L. (2014). Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct 5-HT receptor modulation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(1), 148–159.
- Jeong, D. U., Lee, J. E., Lee, S. E., Chang, W. S., Kim, S. J., and Chang, J. W. (2014). Improvements in memory after medial septum stimulation are associated with

- changes in hippocampal cholinergic activity and neurogenesis. *BioMed Research International*, 568587.
- Jiang, L. X., Huang, G. D., Su, F., Wang, H., Zhang, C., and Yu, X. (2020). Vortioxetine administration attenuates cognitive and synaptic deficits in 5×FAD mice. *Psychopharmacology*, 237(4), 1233–1243.
- Jin, X. (2016). The role of neurogenesis during development and in the adult brain. *European Journal of Neuroscience*, 44(6), 2291–2299.
- Jing, R., Cai, Q., Li, W., and Zhang, X. (2022). Neural circuits and some new factors involved in hippocampal memory. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101309>
- Jing, Y. H., Chen, K. H., Kuo, P. C., Pao, C. C., and Chen, J. K. (2013). Neurodegeneration in streptozotocin-induced diabetic rats is attenuated by treatment with resveratrol. *Neuroendocrinology*, 98(2), 116–127. <https://doi.org/10.1159/000350435>
- Johns, P. (2014). Chapter 3- Functional neuroanatomy. In P. Johns (Ed.), *Clinical neuroscience* (pp. 27–47). Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland.
- Jonak, C. R., Peterson, A. R., and Binder, D. K. (2023). Inflammation and posttraumatic epilepsy. In C. R. Jonak, A. R. Peterson, and D. K. Binder (Eds.), *Posttraumatic epilepsy* (pp. 137-151). Academic Press, Cambridge, MA
- Josephs, S. F., Ichim, T. E., Prince, S. M., Kesari, S., Marincola, F. M., Escobedo, A. R., and Jafri, A. (2018). Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1611-7>
- Jubaidi, F. F., Zainalabidin, S., Taib, I. S., Abdul Hamid, Z., Mohamad Anuar, N. N., Jalil, J., Mohd Nor, N. A., and Budin, S. B. (2022). The role of PKC-MAPK signalling pathways in the development of hyperglycemia-induced cardiovascular complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8582.
- Jung, C. K. E., and Herms, J. (2014). Structural dynamics of dendritic spines are influenced by an environmental enrichment: An in vivo imaging study. *Cerebral Cortex*, 24(2), 377–384.

- Jung, Y. J., Tweedie, D., Scerba, M. T., and Greig, N. H. (2019). Neuroinflammation as a factor of neurodegenerative disease: Thalidomide analogs as treatments. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 313. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00313>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., and Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet (London, England)*, 383(9922), 1068–1083.
- Kakizawa, S. (2021). Neurotrophin family. In H. Ando, K. Ukena, and S. Nagata (Eds.), *Handbook of hormones* (Second Edition, pp. 471–473). Academic Press, San Diego.
- Kamei, C., and Tasaka, K. (1993). Effect of histamine on memory retrieval in old rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 16(2), 128–132.
- Kaminsky, O., Klenerova, V., Stöhr, J., Sida, P., and Hynie, S. (2001). Differences in the behaviour of sprague–dawley and lewis rats during repeated passive avoidance procedure: effect of amphetamine. *Pharmacological Research*, 44, 117–122.
- Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K., and Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(6), 1494–1505. <https://doi.org/10.1172/JCI26498>
- Karunanayake, E. H., Hearse, D. J., and Mellows, G. (1974). The synthesis of [14C] streptozotocin and its distribution and excretion in the rat. *The Biochemical Journal*, 142(3), 673–683.
- Kassab, S., Begley, P., Church, S. J., Rotariu, S. M., Chevalier-Riffard, C., Dowsey, A. W., Phillips, A. M., Zeef, L., Grayson, B., Neill, J. C., Cooper, G., Unwin, R. D., and Gardiner, N. J. (2019). Cognitive dysfunction in diabetic rats is prevented by pyridoxamine treatment. A multidisciplinary investigation. *Molecular Metabolism*, 28, 107–119.
- Katona, C., Hansen, T., and Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and

- safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 27(4).
- Kellogg, R. (2003). *Cognitive psychology, 2nd edition, chapter – 2. Cognitive neuroscience*. Sage Publications. https://us.sagepub.com/sites/default/files/upm-assets/3250_book_item_3250.pdf (access date 16.04.2020)
- Kenny, P. J., File, S. E., and Rattray, M. (2000). Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Molecular Brain Research*, 85(1–2), 234–238.
- Kim, H. G. (2019). Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 36(3), 183–191.
- Kim, S., and Kaang, B. K. (2017). Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Experimental and Molecular Medicine*, 49(1), e281–e281.
- King, A. J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877–894.
- Kinuthia, U. M., Wolf, A., and Langmann, T. (2020). Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, 11, 564077. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564077>
- Kirby, E. D., Friedman, A. R., Covarrubias, D., Ying, C., Sun, W. G., Goosens, K. A., Sapolsky, R. M., and Kaufer, D. (2012). Basolateral amygdala regulation of adult hippocampal neurogenesis and fear-related activation of newborn neurons. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 527–536.
- Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., Redondo, R. L., and Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 356(6333), 73–78.
- Klein, M. A., Möller, J. C., Jones, L. L., Bluethmann, H., Kreutzberg, G. W., and Raivich, G. (1997). Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. *Glia*, 19(3), 227–233. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1136\(199703\)19:3<227::aid-glia5>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1136(199703)19:3<227::aid-glia5>3.0.co;2-w)

- Koesters, M., Ostuzzi, G., Guaiana, G., Breilmann, J., and Barbui, C. (2017). Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011520.pub2>
- Kokoeva, M. V, Yin, H., and Flier, J. S. (2005). Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: Potential role in energy balance. *Science*, 310(5748), 679–683.
- Kolb, B., and Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie Canadienne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 20(4), 265–276.
- Konsman, J. P. (2022). Cytokines in the brain and neuroinflammation: We didn't starve the fire! *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(2).
- Kook, S. Y., Jeong, H., Kang, M. J., Park, R., Shin, H. J., Han, S. H., Son, S. M., Song, H., Baik, S. H., Moon, M., Yi, E. C., Hwang, D., and Mook-Jung, I. (2014). Crucial role of calbindin-D28k in the pathogenesis of Alzheimer's disease mouse model. *Cell Death and Differentiation*, 21(10), 1575–1587. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.67>
- Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H., and Bonhoeffer, T. (1995). Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(19), 8856–8860.
- Koulmanda, M., Qipo, A., Chebrolu, S., O'Neil, J., H., A. J., and Smith, R. N. (2003). The Effect of Low Versus High Dose of Streptozotocin in Cynomolgus Monkeys (Macaca Fascicularis). *American Journal of Transplantation*, 3(3), 267–272.
- Kropotov, J. D. (2009). Introduction: Basic concepts of QEEG and neurotherapy. In J. D. Kropotov (Ed.), *Quantitative EEG, event-related potentials, and neurotherapy* (pp. xxxi-lviii). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374512-5.00027-X>
- Kryptos, A.-M., Effting, M., Kindt, M., and Beckers, T. (2015). Avoidance learning: a review of theoretical models and recent developments. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 189.

- Kummer, K. K., Zeidler, M., Kalpachidou, T., and Kress, M. (2021). Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine*, 144, 155582.
- Kumura, E., Kimura, F., Taniguchi, N., and Tsumoto, T. (2000). Brain-derived neurotrophic factor blocks long-term depression in solitary neurones cultured from rat visual cortex. *The Journal of Physiology*, 524 Pt 1(Pt 1), 195–204.
- Kwok, K. K., Vincent, E. C., and Gibson, J. N. (2017). 36- Antineoplastic Drugs. In F. J. Dowd, B. S. Johnson, and A. J. Mariotti (Eds.), *Pharmacology and therapeutics for dentistry* (Seventh Edition, pp. 530–562). Mosby, St. Louis.
- Labrousse, V. F., Costes, L., Aubert, A., Darnaudéry, M., Ferreira, G., Amédée, T., and Layé, S. (2009). Impaired interleukin-1beta and c-Fos expression in the hippocampus is associated with a spatial memory deficit in P2X (7) receptor-deficient mice. *PloS One*, 4(6), e6006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006006>
- Lai, A. K. W., and Lo, A. C. Y. (2013). Animal models of diabetic retinopathy: summary and comparison. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 106594.
- Lamprecht, R., and LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(1), 45–54.
- Laroche, S. (2010). Mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire [Cellular and molecular mechanisms of memory]. *Biologie aujourd'hui*, 204(2), 93–102.
- Lashley, K. S. (1950). In search of the engram. In *Physiological mechanisms in animal behavior. (Society's Symposium IV.)*. (pp. 454–482). Academic Press.
- Lee, H. J., Seo, H. I., Cha, H. Y., Yang, Y. J., Kwon, S. H., and Yang, S. J. (2018). Diabetes and Alzheimer's disease: Mechanisms and nutritional aspects. *Clinical Nutrition Research*, 7(4), 229–240.
- Lee, S. J., Baek, J.-H., and Kim, Y.-H. (2015). Brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairment in elderly korean individuals. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(3), 283–287.

- Lee, W. J., Liao, Y. C., Wang, Y. F., Lin, I. F., Wang, S. J., and Fuh, J. L. (2018). Plasma MCP-1 and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A two-year follow-up study. *Scientific Reports*, 8(1), 4–11.
- Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., and Abrous, D. N. (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11032–11037.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226.
- Levada, O. A., Troyan, A. S., and Pinchuk, I. Y. (2020). Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: Data from an open-label vortioxetine study. *BMC Psychiatry*, 20(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02636-7>
- Levenson, J. M., O'Riordan, K. J., Brown, K. D., Trinh, M. A., Molfese, D. L., and Sweatt, J. D. (2004). Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(39), 40545–40559.
- Lewin, G. R., and Barde, Y. A. (1996). Physiology of the neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 289–317.
- Lewis, S. J. G., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., and Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823–832.
- Li, W., Roy Choudhury, G., Winters, A., Prah, J., Lin, W., Liu, R., and Yang, S. H. (2018). Hyperglycemia alters astrocyte metabolism and inhibits astrocyte proliferation. *Aging and Disease*, 9(4), 674-684. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1208>
- Li, M., Li, Y., Zhao, K., Tan, X., Chen, Y., Qin, C., Qiu, S., and Liang, Y. (2023). Changes in the structure, perfusion, and function of the hippocampus in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 1070911.
- Li, Y., Abdourahman, A., Tamm, J. A., Pehrson, A. L., Sánchez, C., and Gulinello, M. (2015). Reversal of age-associated cognitive deficits is accompanied by increased

- plasticity-related gene expression after chronic antidepressant administration in middle-aged mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 135, 70–82.
- Li, Y., Liu, L., Kang, J., Sheng, J. G., Barger, S. W., Mrak, R. E., and Griffin, W. S. (2000). Neuronal-glial interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(1), 149–155. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00149.2000>
- Li, Y., Raaby, K. F., Sánchez, C., and Gulinello, M. (2013a). Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats. *Behavioural Brain Research*, 256, 520–528.
- Li, Y., Sanchez, C., and Gulinello, M. (2013b). Memory impairment in old mice is differentially sensitive to different classes of antidepressants. *European Neuropsychopharmacology*, 23(Supplement 2), S282.
- Li, Z. G., Zhang, W., Grunberger, G., and Sima, A. A. F. (2002). Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. *Brain Research*, 946, 221–231. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02887-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02887-1)
- Lichtman, M. K., Otero-Vinas, M., and Falanga, V. (2016). Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair and Regeneration*, 24(2), 215–222. <https://doi.org/10.1111/wrr.12398>
- Lincoln, J. and Wehler, C. (2014). Vortioxetine for major depressive disorder. *Current Psychiatry*, 13(2), 67-70.
- Lingford-Hughes, A., and Kalk, N. (2012). 2- Clinical neuroanatomy. In P. Wright, J. Stern, and M. Phelan (Eds.), *Core psychiatry* (Third Edition, pp. 13–34). W.B. Saunders, Philadelphia
- Liu, Z. W., Zhang, Y. M., Zhang, L. Y., Zhou, T., Li, Y. Y., Zhou, G. C., Miao, Z. M., Shang, M., He, J. P., Ding, N., and Liu, Y. Q. (2022). Duality of interactions between TGF- β and TNF- α during tumor formation. *Frontiers in Immunology*, 12, 810286.
- Liu, J., Yang, H., Zhao, H. Q., Li, W., Liu, Z., and Wang, Y. H. (2024). Protective effect and mechanism of Zuogui Jiangtang Jieyu Formula on damage to hippocampal

- synaptic microenvironment in rats with diabetes-related depression based on microglia-neuron crosstalk signal CD300f/TLR4. *China journal of Chinese materia medica*, 49(17), 4597–4606. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240611.707>
- Lobo, A., and Summavielle, T. (2016). 2.4 *Brain neurochemistry and cognitive performance: neurotransmitter systems* (pp. 148–176). De Gruyter Open Poland. <https://doi.org/doi:10.1515/9783110468755-006>
- Lodyga, M., and Hinz, B. (2020). TGF- β 1- A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 101, 123–139. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.010>
- Lois, C., and Alvarez-Buylla, A. (1994). Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264(5162), 1145–1148.
- Lu, J., Jin, K., Jiao, J., Liu, R., Mou, T., Chen, B., Zhang, Z., Jiang, C., Zhao, H., Wang, Z., Zhou, R., and Huang, M. (2023). YY1 (Yin-Yang 1), a transcription factor regulating systemic inflammation, is involved in cognitive impairment of depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 77(3), 149–159.
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Patel, B., Tang, M.-X., Manly, J. J., and Mayeux, R. (2007). Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 64(4), 570–575.
- Luo, Y., Zhu, J., Hu, Z., Luo, W., Du, X., Hu, H., and Peng, S. (2024). Progress in the pathogenesis of diabetic encephalopathy: The key role of neuroinflammation. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(6), e3841. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3841>
- Lupták, M., Fišar, Z., and Hroudová, J. (2022). Agomelatine, ketamine, and vortioxetine attenuate energy cell metabolism: *In vitro* study. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 13824.
- Lüscher, C., and Malenka, R. C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), a005710.

- Ma, S., Zhong, D., Ma, P., Li, G., Hua, W., Sun, Y., Liu, N., Zhang, L., and Zhang, W. (2017). Exogenous hydrogen sulfide ameliorates diabetes-associated cognitive decline by regulating the mitochondria-mediated apoptotic pathway and il-23/il-17 expression in db/db mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(5), 1838–1850. <https://doi.org/10.1159/000471932>
- Ma, T. C., and Zhu, X. Z. (2000). Effects of intrahippocampal infusion of interleukin-6 on passive avoidance and nitrite and prostaglandin levels in the hippocampus in rats. *Arzneimittel-Forschung*, 50(3), 227–231. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300190>
- Macit, S., and Akbulut, G. (2015). Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 43(1), 59–65.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., and Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667–676.
- Mahdy, R. A., Nada, W. M., Hadhoud, K. M., and El-Tarhony, S. A. (2010). The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye*, 24(10), 1576–1584.
- Malashenkova, I. K., Krynskiy, S. A., and Khailov, N. A. (2016). The role of cytokines in memory consolidation. *Biology Bulletin Reviews*, 6(2), 126–140. <https://doi.org/10.1134/S2079086416020055>
- Mani, V., Rabbani, S. I., Shariq, A., Amirthalingam, P., and Arfeen, M. (2022). Piracetam as a therapeutic agent for doxorubicin-induced cognitive deficits by enhancing cholinergic functions and reducing neuronal inflammation, apoptosis, and oxidative stress in rats. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(12), 1563.
- Marden, J. R., Mayeda, E. R., Tchetgen Tchetgen, E. J., Kawachi, I., and Glymour, M. M. (2017). High hemoglobin a1c and diabetes predict memory decline in the health and retirement study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 31(1).
- Marioni, R. E., Strachan, M. W., Reynolds, R. M., Lowe, G. D., Mitchell, R. J., Fowkes, F. G., Frier, B. M., Lee, A. J., Butcher, I., Rumley, A., Murray, G. D., Deary, I. J., and Price, J. F. (2010). Association between raised inflammatory markers and

- cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*, 59(3), 710–713. <https://doi.org/10.2337/db09-1163>
- Markham, J. A., and Greenough, W. T. (2004). Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biology*, 1(4), 351–363.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., and Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649–711.
- Matsumoto, Y., Watanabe, S., Suh, Y. H., and Yamamoto, T. (2002). Effects of intrahippocampal CT105, a carboxyl terminal fragment of beta-amyloid precursor protein, alone/with inflammatory cytokines on working memory in rats. *Journal of Neurochemistry*, 82(2), 234–239. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00944.x>
- Matsumoto, Y., Yamaguchi, T., Watanabe, S., and Yamamoto, T. (2004). Involvement of arachidonic acid cascade in working memory impairment induced by interleukin-1 beta. *Neuropharmacology*, 46(8), 1195–1200. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.02.012>
- Matsuno, M., Horiuchi, J., Ofusa, K., Masuda, T., and Saitoe, M. (2019). Inhibiting glutamate activity during consolidation suppresses age-related long-term memory impairment in drosophila. *iScience*, 15, 55–65.
- Mattson, M. P., and Camandola, S. (2001). NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(3), 247–254. <https://doi.org/10.1172/JCI11916>
- Maurer, S. V., and Williams, C. L. (2017). The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells. *Frontiers in Immunology*, 8, 1489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01489>
- McAfoose, J., Koerner, H., and Baune, B. T. (2009). The effects of TNF deficiency on age-related cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.006>

- McClelland, J. L., and Ralph, M. A. L. (2015). Cognitive neuroscience. In J. D. Wright (Ed.), *International encyclopedia of the social and behavioral sciences (Second Edition)* (2nd ed, pp. 95–102). Elsevier. Amsterdam, Netherlands.
- Mccormick, D. A., Lavond, D. G., Clark, G. A., Kettner, R. E., Rising, C. E., and Thompson, R. F. (1981). The engram found? Role of the cerebellum in classical conditioning of nictitating membrane and eyelid responses. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 18(3), 103–105.
- McIntyre, R. S., Harrison, J., Loft, H., Jacobson, W., and Olsen, C. K. (2016). The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: A meta-Analysis of three randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(10), 1–9.
- McIntyre, R. S., Lophaven, S., and Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1557–1567.
- Mehta, B. K., and Banerjee, S. (2019). Minocycline reverses diabetes-associated cognitive impairment in rats. *Pharmacological Reports*, 71(4), 713–720.
- Mehta, B. K., Singh, K. K., and Banerjee, S. (2019). Effect of exercise on type 2 diabetes-associated cognitive impairment in rats. *The International Journal of Neuroscience*, 129(3), 252–263.
- Meng, X. M., Nikolic-Paterson, D., and Lan, H. (2016). TGF- β : The master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, 12(6), 325–338. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>
- Messier, C. (2005). Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 26 Suppl 1, 26–30.
- Metz, C. N., Hudson, L. K., and Pavlov, V. A. (2016). Rodent models of diabetes. In L. Poretsky (Ed.), *Principles of diabetes mellitus* (pp. 1–25). Springer International Publishing. Cham, Switzerland.
- Meyers, E. A., and Kessler, J. A. (2017). TGF- β family signaling in neural and neuronal differentiation, development, and function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(8), a022244. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022244>

- Micov, A. M., Tomić, M. A., Todorović, M. B., Vuković, M. J., Pecikoza, U. B., Jasnić, N. I., Djordjevic, J. D., and Stepanović-Petrović, R. M. (2020). Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 103, 109975. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109975>
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., and Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and Anxiety*, 30(4), 297–306. <https://doi.org/10.1002/da.22084>
- Ming, G. L., and Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687–702.
- Misiak, B., Frydecka, D., Zawadzki, M., Krefft, M., and Kiejna, A. (2014). Refining and integrating schizophrenia pathophysiology – Relevance of the allostatic load concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45, 183-201.
- Momtaz, Y. A., Hamid, T. A., Bagat, M. F., and Hazrati, M. (2019). The association between diabetes and cognitive function in later life. *Current Aging Science*, 12(1), 62–66.
- Montchal, M. E., Reagh, Z. M., and Yassa, M. A. (2019). Precise temporal memories are supported by the lateral entorhinal cortex in humans. *Nature Neuroscience*, 22(2), 284–288.
- Moore, A. H., Wu, M., Shaftel, S. S., Graham, K. A., and O'Banion, M. K. (2009). Sustained expression of interleukin-1 β in mouse hippocampus impairs spatial memory. *Neuroscience*, 164(4), 1484–1495. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.073>
- Moreau, J. M., Velegraki, M., Bolyard, C., Rosenblum, M. D., and Li, Z. (2022). Transforming growth factor- β 1 in regulatory T cell biology. *Science Immunology*, 7(69), eabi4613. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi4613>
- Moreira, P. I., Cardoso, S. M., Pereira, C. M., Santos, M. S., and Oliveira, C. R. (2009). Mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease and diabetes. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 8(6), 492–511.

- Moreira, P. I., Custódio, J. B., Oliveira, C. R., and Santos, M. S. (2005). Brain mitochondrial injury induced by oxidative stress-related events is prevented by tamoxifen. *Neuropharmacology*, 48(3), 435–447.
- Mørk, A., Montezinho, L. P., Miller, S., Trippodi-Murphy, C., Plath, N., Li, Y., Gulinello, M., and Sanchez, C. (2013). Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 105, 41–50.
- Morris, R. (2013). Neurobiology of Learning and Memory. In D. W. Pfaff (Ed.), *Neuroscience in the 21st century: From basic to clinical*. (pp. 2173–2211). Springer New York.
- Moser, E. I., Kropff, E., and Moser, M.-B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 69–89.
- Moser, M. B., and Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, 8(6), 608–619.
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrest, E., Andersen, P., and Morris, R. G. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(21), 9697–9701.
- Muir, J. L., Everitt, B. J., and Robbins, T. W. (1994). AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(4), 2313–2326.
- Muller, D., Nikonenko, I., Jourdain, P., and Alberi, S. (2002). LTP, memory, and structural plasticity. *Current Molecular Medicine*, 2(7), 605–611.
- Muller, R. U., Ranck, J. B. J., and Taube, J. S. (1996). Head direction cells: properties and functional significance. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 196–206.
- Murchison, C. F., Zhang, X.-Y., Zhang, W.-P., Ouyang, M., Lee, A., and Thomas, S. A. (2004). A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell*, 117(1), 131–143.
- Muriach, M., Bosch-Morell, F., Alexander, G., Blomhoff, R., Barcia, J., Arnal, E., Almansa, I., Romero, F. J., and Miranda, M. (2006). Lutein effect on retina and

- hippocampus of diabetic mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(6), 979–984. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.023>
- Muriach, M., Flores-Bellver, M., Romero, F. J., and Barcia, J. M. (2014). Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 102158.
- Murray, C. A., and Lynch, M. A. (1998). Evidence that increased hippocampal expression of the cytokine interleukin-1 beta is a common trigger for age- and stress-induced impairments in long-term potentiation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(8), 2974–2981. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-08-02974.1998>
- Myhrer, T. (2003). Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 41(2), 268–287.
- Nadel, L., and Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–227.
- Nader, K. (2013). Chapter 1- The discovery of memory reconsolidation. In C. M. Alberini (Ed.), *Memory reconsolidation* (pp. 1–13). Academic Press, San Diego, CA.
- Nagayach, A., Bhaskar, R., and Patro, I. (2022). Microglia activation and inflammation in hippocampus attenuates memory and mood functions during experimentally induced diabetes in rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 125, 102160. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102160>
- Nagayach, A., Patro, N., and Patro, I. (2014). Astrocytic and microglial response in experimentally induced diabetic rat brain. *Metabolic Brain Disease*, 29(3), 747–761. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9562-z>
- Nandipati, K. C., Subramanian, S., and Agrawal, D. K. (2017). Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 426(1-2), 27–45. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2878-8>

- National Center for Biotechnology Information (2023, June). *Pubchem compound summary for CID 9966051, Vortioxetine*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vortioxetine>
- Nelson, C. A., de Haan, M., and Thomas, K. M. (2015). Methods of cognitive neuroscience. In *Neuroscience of cognitive development* (pp. 44–57). John Wiley and Sons, Ltd.
- Nemutlu Samur, D., Akçay, G., Yıldırım, S., Özkan, A., Çeker, T., Derin, N., Tanrıöver, G., Aslan, M., Ağar, A., and Özbey, G. (2022). Vortioxetine ameliorates motor and cognitive impairments in the rotenone-induced Parkinson's disease via targeting TLR-2 mediated neuroinflammation. *Neuropharmacology*, 208, 108977.
- Nguyen, K. T., Deak, T., Owens, S. M., Kohno, T., Fleshner, M., Watkins, L. R., and Maier, S. F. (1998). Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 β protein in the rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(6), 2239–2246. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-06-02239.1998>
- Nikiforuk, A., Hołuj, M., Kos, T., Popik, P. (2016). The effects of a 5-HT_{5A} receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 105, 351–360.
- Nomura, H., Mizuta, H., Norimoto, H., Masuda, F., Miura, Y., Kubo, A., Kojima, H., Ashizuka, A., Matsukawa, N., Baraki, Z., Hitora-Imamura, N., Nakayama, D., Ishikawa, T., Okada, M., Orita, K., Saito, R., Yamauchi, N., Sano, Y., Kusuhara, H., Ikegaya, Y. (2019). Central histamine boosts perirhinal cortex activity and restores forgotten object memories. *Biological Psychiatry*, 86(3), 230–239.
- Nowacka, M. M., and Obuchowicz, E. (2012). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides*, 46(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.05.005>
- O'Keefe, J., and Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171–175.

- Ojemann, G. A. (1977). Asymmetric function of the thalamus in man*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 299(1), 380–396.
- Okabe, K., Fukada, H., Tai-Nagara, I., Ando, T., Honda, T., Nakajima, K., Takeda, N., Fong, G. H., Ema, M., and Kubota, Y. (2020). Neuron-derived VEGF contributes to cortical and hippocampal development independently of VEGFR1/2-mediated neurotrophism. *Developmental Biology*, 459(2), 65–71.
- Oliveira, A., Martinho, R., Serrão, P., and Moreira-Rodrigues, M. (2018). Epinephrine released during traumatic events may strengthen contextual fear memory through increased hippocampus mRNA expression of nr4a transcription factors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 334.
- Oliveira, W. H., Nunes, A. K., França, M. E., Santos, L. A., Lós, D. B., Rocha, S. W., Barbosa, K. P., Rodrigues, G. B., and Peixoto, C. A. (2016). Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Research*, 1644, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.013>
- Olmos, G., and Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of Inflammation*, 2014, 861231. <https://doi.org/10.1155/2014/861231>
- Omar, N. A., Kumar, J., and Teoh, S. L. (2022). Neurotrophin-3 and neurotrophin-4: The unsung heroes that lie behind the meninges. *Neuropeptides*, 92, 102226.
- Otsuka, H., Sasaki-Hamada, S., Ishibashi, H., and Oka, J. I. (2024). Hippocampal acetylcholine receptor activation-dependent long-term depression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience Letters*, 822, 137650. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2024.137650>
- Ozdamar Unal, G., Kumbul, D., Hekimler Ozturk, K., Erkılinc, G., Donmez, F., Dogan Kıran, E., and Yuceer, R. O. (2024). The effect of Vortioxetine on the NLRP3 pathway and microglial activity in the prefrontal cortex in an experimental model of depression. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 46(2), 264–275.
- Palenicek, T., Votava, M., Bubenikova, V., and Horacek, J. (2005). Increased sensitivity to the acute effects of MDMA (“ecstasy”) in female rats. *Physiology and Behavior*, 86(4), 546–553.

- Palotás, A., Kálmán, J., Palotás, M., Juhász, A., Janka, Z., and Penke, B. (2002). Fibroblasts and lymphocytes from Alzheimer patients are resistant to beta-amyloid-induced increase in the intracellular calcium concentration. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(5), 971–974. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(02\)00214-2](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(02)00214-2)
- Palta, P., Schneider, A. L. C., Biessels, G. J., Touradji, P., and Hill-Briggs, F. (2014). Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(3), 278–291.
- Pan, W., Wu, X., He, Y., Hsueh, H., Huang, E. Y., Mishra, P. K., and Kastin, A. J. (2013). Brain interleukin-15 in neuroinflammation and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(2), 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.009>
- Pappas, C., Andel, R., Infurna, F. J., and Seetharaman, S. (2017). Glycated haemoglobin (HbA1c), diabetes and trajectories of change in episodic memory performance. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 71(2), 115–120.
- Parry, G. C., Martin, T., Felts, K. A., and Cobb, R. R. (1998). IL-1 β -induced monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in endothelial cells is blocked by proteasome inhibitors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(6), 934–940.
- Passani, M. B., Panula, P., and Lin, J.-S. (2014). Histamine in the brain. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 64.
- Paul, V., and Ekambaram, P. (2011). Involvement of nitric oxide in learning and memory processes. *The Indian Journal of Medical Research*, 133(5), 471–478.
- Pearson-Leary, J., Eacret, D., Chen, R., Takano, H., Nicholas, B., and Bhatnagar, S. (2017). Inflammation and vascular remodeling in the ventral hippocampus contribute to vulnerability to stress. *Translational Psychiatry*, 7(6), e1160.
- Pehrson, A. L., and Sanchez, C. (2014). Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectrums*, 19(2), 121–133.

- Pehrson, A. L., and Sanchez, C. (2015). Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 603–624. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S62912>
- Pehrson, A. L., Cremers, T., Bétry, C., van der Hart, M. G., Jørgensen, L., Madsen, M., Haddjeri, N., Ebert, B., and Sanchez, C. (2013). Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters--a rat microdialysis and electrophysiology study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(2), 133–145.
- Pehrson, A. L., Hillhouse, T. M., Haddjeri, N., Rovera, R., Porter, J. H., Mørk, A., Smagin, G., Song, D., Budac, D., Cajina, M., and Sanchez, C. (2016). Task-and treatment length-dependent effects of vortioxetine on scopolamine-induced cognitive dysfunction and hippocampal extracellular acetylcholine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 358(3), 472–482.
- Pehrson, A. L., Leiser, S. C., Gulinello, M., Dale, E., Li, Y., Waller, J. A., and Sanchez, C. (2015). Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder--a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *European Journal of Pharmacology*, 753, 19–31.
- Peleg, A. Y., Weeraratna, T., McCarthy, J. S., and Davis, T. M. E. (2007). Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 23(1), 3–13.
- Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Gollub, M., and Wellman, C. (1996). The effects of intrahippocampal BDNF and NGF on spatial learning in aged Long Evans rats. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 29(2–3), 211–226.
- Penkowa, M., Molinero, A., Carrasco, J., and Hidalgo, J. (2001). Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience*, 102(4), 805–818. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00515-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00515-7)

- Penkowa, M., Moos, T., Carrasco, J., Hadberg, H., Molinero, A., Bluethmann, H., and Hidalgo, J. (1999). Strongly compromised inflammatory response to brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia*, 25(4), 343–357.
- Perez-Lloret, S., and Barrantes, F. J. (2016). Deficits in cholinergic neurotransmission and their clinical correlates in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, 2, 16001.
- Peters, G. J., David, C. N., Marcus, M. D., and Smith, D. M. (2013). The medial prefrontal cortex is critical for memory retrieval and resolving interference. *Learning and Memory*, 20(4), 201–209.
- Petersen, M. C., and Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Pettigrew, L. C., Kryscio, R. J., and Norris, C. M. (2016). The TNF α -transgenic rat: hippocampal synaptic integrity, cognition, function, and post-ischemic cell loss. *PloS One*, 11(5), e0154721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154721>
- Piatkowska-Chmiel, I., Herbet, M., Gawronska-Grzywacz, M., Ostrowska-Lesko, M., and Dudka, J. (2021). The role of molecular and inflammatory indicators in the assessment of cognitive dysfunction in a mouse model of diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3878. <https://doi.org/10.3390/ijms22083878>
- Plantone, D., Pardini, M., Righi, D., Manco, C., Colombo, B. M., and De Stefano, N. (2023). The role of TNF- α in Alzheimer's disease: A narrative review. *Cells*, 13(1), 54.
- Poo, M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(1), 24–32.
- Pott Godoy, M. C., Tarelli, R., Ferrari, C. C., Sarchi, M. I., and Pitossi, F. J. (2008). Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 7), 1880–1894. <https://doi.org/10.1093/brain/awn101>

- Poucet, B., Cressant, A., Lenck-Santini, P. P., and Save, E. (2001). Les bases neurales de la mémoire spatiale chez l'animal: que nous disent les neurones de l'hippocampe? [Neural basis for spatial memory in animals: what do hippocampal neurons tell us?]. *Journal de la Societe de biologie*, 195(4), 355–361.
- Pratt, B. M., and McPherson, J. M. (1997). TGF-beta in the central nervous system: potential roles in ischemic injury and neurodegenerative diseases. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 8(4), 267–292. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(97\)00018-x](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(97)00018-x)
- Prieto, G. A., Tong, L., Smith, E. D., and Cotman, C. W. (2019). TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse. *Neurochemical Research*, 44(1), 49–60.
- Probert, L. (2015). TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*, 302, 2–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.038>
- Proescholdt, M. A., Heiss, J. D., Walbridge, S., Mühlhauser, J., Capogrossi, M. C., Oldfield, E. H., and Merrill, M. J. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) modulates vascular permeability and inflammation in rat brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(6), 613–627.
- Pugh, C. R., Nguyen, K. T., Gonyea, J. L., Fleshner, M., Wakins, L. R., Maier, S. F., and Rudy, J. W. (1999). Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behavioural Brain Research*, 106(1-2), 109–118. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00098-4](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00098-4)
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., and Williams, S. M. (Eds.). (2001). *Neuroscience* (2nd ed.). Sinauer Associates. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10799/>
- Qian, C., Zhu, C., Yu, W., Jiang, X., and Zhang, F. (2015). High-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats impacts osteogenesis and wnt signaling in bone marrow stromal cells. *PloS One*, 10(8), e0136390.
- Qiu, Z., Parsons, K. L., and Gruol, D. L. (1995). Interleukin-6 selectively enhances the intracellular calcium response to NMDA in developing CNS neurons. *The Journal*

- of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(10), 6688–6699. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-10-06688.1995>
- Quirk, G. J., Muller, R. U., Kubie, J. L., and Ranck, J. B. J. (1992). The positional firing properties of medial entorhinal neurons: description and comparison with hippocampal place cells. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(5), 1945–1963.
- Raffaitin, C., Féart, C., Le Goff, M., Amieva, H., Helmer, C., Akbaraly, T. N., Tzourio, C., Gin, H., and Barberger-Gateau, P. (2011). Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology*, 76(6), 518–525.
- Ragy, M. M., and Kamal, N. N. (2017). Linking senile dementia to type 2 diabetes: role of oxidative stress markers, C-reactive protein and tumor necrosis factor- α . *Neurological Research*, 39(7), 587–595.
- Rajaram, S., and Barber, S. J. (2008). 2.16- Retrieval Processes in Memory. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and memory: A comprehensive reference* (pp. 261–283). Academic Press. San Diego, CA.
- Ramirez, A., and Arbuckle, M. R. (2016). Synaptic plasticity: the role of learning and unlearning in addiction and beyond. *Biological Psychiatry*, 80(9), e73–e75.
- Ranck, J. B. (1985). Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. In G. Buzsáki and C. H. Vanderwolf (Eds.), *Electrical activity of the archicortex* (pp. 217–220). Akademiai Kiado.
- Richa, R., Yadawa, A. K., and Chaturvedi, C. M. (2017). Hyperglycemia and high nitric oxide level induced oxidative stress in the brain and molecular alteration in the neurons and glial cells of laboratory mouse, *Mus musculus*. *Neurochemistry International*, 104, 64–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.12.008>
- Richardson, M. P., Strange, B. A., and Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3), 278–285.
- Rider, P., Voronov, E., Dinarello, C. A., Apte, R. N., and Cohen, I. (2017). Alarmins: feel the stress. *Journal of Immunology*, 198(4), 1395–1402. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601342>

- Riedel, G., Platt, B., and Micheau, J. (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*, 140(1–2), 1–47.
- Riga, M. S., Sánchez, C., Celada, P., and Artigas, F. (2016). Involvement of 5-HT₃ receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neuropharmacology*, 108, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.023>
- Rivot, J. P., Sousa, A., Montagne-Clavel, J., and Besson, J. M. (1999). Nitric oxide (NO) release by glutamate and NMDA in the dorsal horn of the spinal cord: an in vivo electrochemical approach in the rat. *Brain Research*, 821(1), 101–110. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01075-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01075-6)
- Rojo, L. E., Fernández, J. A., Maccioni, A. A., Jimenez, J. M., and Maccioni, R. B. (2008). Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 39(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.10.001>
- Rom, S., Zuluaga-Ramirez, V., Gajghate, S., Seliga, A., Winfield, M., Heldt, N. A., Kolpakov, M. A., Bashkirova, Y. V., Sabri, A. K., and Persidsky, Y. (2019). Hyperglycemia-driven neuroinflammation compromises BBB leading to memory loss in both diabetes mellitus (DM) type 1 and type 2 mouse models. *Molecular Neurobiology*, 56(3), 1883–1896.
- Rosa, J. S., Flores, R. L., Oliver, S. R., Pontello, A. M., Zaldivar, F. P., and Galassetti, P. R. (2008). Sustained IL-1 α , IL-4, and IL-6 elevations following correction of hyperglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 9(1), 9–16. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00243.x>
- Rountree, M. R., and Selker, E. U. (1997). DNA methylation inhibits elongation but not initiation of transcription in *Neurospora crassa*. *Genes and Development*, 11(18), 2383–2395.
- Rountree, M. R., and Selker, E. U. (2010). DNA methylation and the formation of heterochromatin in *Neurospora crassa*. *Heredity*, 105(1), 38–44.
- Rowan, M. J., Klyubin, I., Wang, Q., Hu, N. W., and Anwyl, R. (2007). Synaptic memory mechanisms: Alzheimer's disease amyloid beta-peptide-induced dysfunction. *Biochemical Society Transactions*, 35(Pt 5), 1219–1223.

<https://doi.org/10.1042/BST0351219>

- Russo, V. E. A., and Pandit, N. N. (1992). Development in *neurospora crassa*. In *Development: The molecular genetic approach* (pp. 88–102). Springer Berlin Heidelberg.
- RxMedia Pharma®, 2024 İnteraktif ilaç bilgi kaynağı
- Saedi, E., Gheini, M. R., Faiz, F., and Arami, M. A. (2016). Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 412–422. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.412>
- Salti, T., Khazim, K., Haddad, R., Campisi-Pinto, S., Bar-Sela, G., and Cohen, I. (2020). Glucose induces IL-1 α -dependent inflammation and extracellular matrix proteins expression and deposition in renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease. *Frontiers in Immunology*, 11, 1270.
- Santello, M., Bezzi, P., and Volterra, A. (2011). TNF α controls glutamatergic gliotransmission in the hippocampal dentate gyrus. *Neuron*, 69(5), 988–1001. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.003>
- Santi, N. S., Biswal, S. B., Naik, B. N., Sahoo, J. P., and Rath, B. (2023). Metabolic effects of antidepressants: Results of a randomized study's interim analysis. *Cureus*, 15(7), e42585.
- Schettters, S. T. T., Gomez-Nicola, D., Garcia-Vallejo, J. J., and Van Kooyk, Y. (2018). Neuroinflammation: Microglia and T cells get ready to tango. *Frontiers in Immunology*, 8, 1905. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01905>
- Schöbitz, B., Voorhuis, D. A., and De Kloet, E. R. (1992). Localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Neuroscience Letters*, 136(2), 189–192. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90046-a](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90046-a)
- Schuh, A. F., Rieder, C. M., Rizzi, L., Chaves, M., and Roriz-Cruz, M. (2011). Mechanisms of brain aging regulation by insulin: implications for neurodegeneration in late-onset Alzheimer's disease. *ISRN neurology*, 2011, 306905. <https://doi.org/10.5402/2011/306905>
- Schultz, C., and Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the hippocampal formation. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 34, 6–17.

- Scoville, W. B., and Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Sebastian, M. J., Khan, S. K., Pappachan, J. M., and Jeeyavudeen, M. S. (2023). Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World Journal of Diabetes*, 14(2), 92–109. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.92>
- Shafiek, M. S., Mekky, R. Y., Nassar, N. N., El-Yamany, M. F., and Rabie, M. A. (2024). Vortioxetine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis in mice via activation of PI3K/Akt/CREB/BDNF cascade and modulation of serotonergic pathway signaling. *European Journal of Pharmacology*, 982, 176929. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176929>
- Sharma, B., and Singh, N. (2011). Attenuation of vascular dementia by sodium butyrate in streptozotocin diabetic rats. *Psychopharmacology*, 215(4), 677–687.
- Sharp, P. E., and Green, C. (1994). Spatial correlates of firing patterns of single cells in the subiculum of the freely moving rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(4), 2339–2356.
- Sheppard, P. A. S., Choleris, E., and Galea, L. A. M. (2019). Structural plasticity of the hippocampus in response to estrogens in female rodents. *Molecular Brain*, 12(1), 28–30.
- Shi, S. X., Li, Y. J., Shi, K., Wood, K., Ducruet, A. F., and Liu, Q. (2020). IL (Interleukin)-15 bridges astrocyte-microglia crosstalk and exacerbates brain injury following intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 51(3), 967–974.
- Shimazu, K., Zhao, M., Sakata, K., Akbarian, S., Bates, B., Jaenisch, R., and Lu, B. (2006). NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learning and Memory*, 13(3), 307–315.
- Shu, S. Y., Wu, Y. M., Bao, X. M., and Leonard, B. (2003). Interactions among memory-related centers in the brain. *Journal of Neuroscience Research*, 71(5), 609–616.
- Siewko, K., MacIulewski, R., Zielinska-Maciulewska, A., Poplawska-Kita, A., Szumowski, P., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Lipinska, D., Milewski, R., Gorska, M., Kretowski, A., and Szelachowska, M. (2019). Interleukin-6 and interleukin-15 as possible biomarkers of the risk of autoimmune diabetes

- development. *BioMed Research International*, 2019, 4734063.
- Sikora, A., Fedorov, S., Pityk, O., and Vynnyk, M. (2021). Effect of vortioxetine on proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure and comorbid depression. *European Psychiatry*, 64(Suppl 1), S91.
- Singh, S., Anshita, D., and Ravichandiran, V. (2021). MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*, 101(Pt B), 107598.
- Sitaraman, D., Zars, M., Laferriere, H., Chen, Y.-C., Sable-Smith, A., Kitamoto, T., Rottinghaus, G. E., and Zars, T. (2008). Serotonin is necessary for place memory in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(14), 5579–5584.
- Skovsø, S. (2014). Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(4), 349–358.
- Smith, C. N., and Squire, L. R. (2008). Experience-dependent eye movements reflect hippocampus-dependent (aware) memory. *The Journal of Neuroscience*, 28(48), 12825 LP – 12833.
- Smith, J., Browning, M., Conen, S., Smallman, R., Buchbjerg, J., Larsen, K. G., Olsen, C. K., Christensen, S. R., Dawson, G. R., Deakin, J. F., Hawkins, P., Morris, R., Goodwin, G., and Harmer, C. J. (2018). Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: A randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1127–1133.
- Soares, E., Prediger, R. D., Nunes, S., Castro, A. A., Viana, S. D., Lemos, C., De Souza, C. M., Agostinho, P., Cunha, R. A., Carvalho, E., Fontes Ribeiro, C. A., Reis, F., and Pereira, F. C. (2013). Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. *Neuroscience*, 250, 565–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.07.055>
- Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2008). Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, 322(5909), 1865–1868.
- Song, C., Merali, Z., and Anisman, H. (1999). Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6

- treatment. *Neuroscience*, 88(3), 823–836. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00271-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00271-1)
- Song, I., and Huganir, R. L. (2002). Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(11), 578–588.
- Sorce, S., Stocker, R., Seredenina, T., Holmdahl, R., Aguzzi, A., Chio, A., Depaulis, A., Heitz, F., Olofsson, P., Olsson, T., Duveau, V., Sanoudou, D., Skosgater, S., Vlahou, A., Wasquel, D., Krause, K. H., and Jaquet, V. (2017). NADPH oxidases as drug targets and biomarkers in neurodegenerative diseases: What is the evidence? *Free Radical Biology and Medicine*, 112, 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.006>
- Sosnik, R., Polyakov, F., and Flash, T. (2009). Motor sequences. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of neuroscience* (pp. 1047–1056). Academic Press, San Diego, CA.
- Sowa-Kućma, M., Pańczyszyn-Trzewik, P., Misztak, P., Jaeschke, R. R., Sendek, K., Styczeń, K., Datka, W., and Koperny, M. (2017). Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacological Reports*, 69(4), 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.01.030>
- Sparkman, N. L., Buchanan, J. B., Heyen, J. R., Chen, J., Beverly, J. L., and Johnson, R. W. (2006). Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(42), 10709–10716. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3376-06.2006>
- Squire, L. R., and Zola-Morgan, S. (1991). The Medial Temporal Lobe Memory System. *Science*, 253(5026), 1380–1386.
- Squire, L. R., Genzel, L., Wixted, J. T., and Morris, R. G. (2015). Memory consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8), a021766.
- Squire, L. R., Kandel, E. R., and Kosslyn, S. M. (1996). Cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 153–157.

- Squire, L. R., Slater, P. C., and Chace, P. M. (1975). Retrograde amnesia: temporal gradient in very long-term memory following electroconvulsive therapy. *Science*, *187*(4171), 77–79.
- Steinert, J. R., Chernova, T., and Forsythe, I. D. (2010). Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist*, *16*(4), 435–452.
- Stellwagen, D., Beattie, E. C., Seo, J. Y., and Malenka, R. C. (2005). Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(12), 3219–3228. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005>
- Stranahan, A. M., Arumugam, T. V, Cutler, R. G., Lee, K., Egan, J. M., and Mattson, M. P. (2008). Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nature Neuroscience*, *11*(3), 309–317.
- Stück, E. D., Christensen, R. N., Huie, J. R., Tovar, C. A., Miller, B. A., Nout, Y. S., Bresnahan, J. C., Beattie, M. S., and Ferguson, A. R. (2012). Tumor necrosis factor α mediates GABA(A) receptor trafficking to the plasma membrane of spinal cord neurons in vivo. *Neural Plasticity*, *2012*, 261345. <https://doi.org/10.1155/2012/261345>
- Su, C., Miao, J., and Guo, J. (2023). The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain. *Brain Research Bulletin*, *205*, 110820. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110820>
- Su, F., Yi, H., Xu, L., and Zhang, Z. (2015). Fluoxetine and S-citalopram inhibit M1 activation and promote M2 activation of microglia in vitro. *Neuroscience*, *294*, 60–68.
- Suh, J., Rivest, A. J., Nakashiba, T., Tominaga, T., and Tonegawa, S. (2011). Entorhinal cortex layer III input to the hippocampus is crucial for temporal association memory. *Science*, *334*(6061), 1415–1420.
- Sun, B., Lv, Y., Xu, H., Qi, C., Li, C., and Liu, P. (2020). Effects of Vortioxetine on depression model rats and expression of BDNF and Trk B in hippocampus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *20*(3), 2895–2902.

- Sun, W., Yang, Y., Wu, Z., Chen, X., Li, W., and An, L. (2021). Chronic cyanuric acid exposure depresses hippocampal LTP but does not disrupt spatial learning or memory in the morris water maze. *Neurotoxicity Research*, 39(4), 1148–1159.
- Sutherland, G. T., Lim, J., Srikanth, V., and Bruce, D. G. (2017). Epidemiological approaches to understanding the link between type 2 diabetes and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2), 393–403.
- Sweatt, J. D. (2010). Chapter 6- Hippocampal function in cognition. In J. D. Sweatt (Ed.), *Mechanisms of memory* (2nd ed., pp. 128–149). Academic Press, San Diego, CA.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537–546.
- Taepavarapruk, P., and Song, C. (2010). Reductions of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1 β administrations: effects of omega-3 fatty acid EPA treatment. *Journal of Neurochemistry*, 112(4), 1054–1064. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06524.x>
- Takahashi, S., Fukushima, H., Yu, Z., Tomita, H., and Kida, S. (2021). Tumor necrosis factor α negatively regulates the retrieval and reconsolidation of hippocampus-dependent memory. *Brain, Behavior, and Immunity*, 94, 79–88.
- Talmon, M., Chaudhari, R. D., Suryavanshi, H., Chowdhury, N., Quaregna, M., Pin, A., Bagchi, A., Biswas, G., and Fresu, L. G. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of vortioxetine derivatives as new COX-1/2 inhibitors in human monocytes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28(23), 115760. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115760>
- Talmon, M., Rossi, S., Pastore, A., Cattaneo, C. I., Brunelleschi, S., and Fresu, L. G. (2018). Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes / macrophages. *British Journal of Pharmacology*, 175(1), 113–124.
- Tancredi, V., D'Antuono, M., Cafè, C., Giovedì, S., Buè, M. C., D'Arcangelo, G., Onofri, F., and Benfenati, F. (2000). The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK. *Journal of Neurochemistry*, 75(2), 634–643.

<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750634.x>

- Tang, H., Mao, X., Xie, L., Greenberg, D. A., and Jin, K. (2013). Expression level of vascular endothelial growth factor in hippocampus is associated with cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(5), 1412–1415.
- Tang, Y., and Le, W. (2016). Differential roles of m1 and m2 microglia in neurodegenerative diseases. *Molecular Neurobiology*, 53(2), 1181–1194.
- Tariska, P., and Paksy, A. (2000). A piracetam tünetjavító hatása enyhe kognitív zavar és demencia tünetcsoportjában szenvedő betegeken [Cognitive enhancement effect of piracetam in patients with mild cognitive impairment and dementia]. *Orvosi hetilap*, 141(22), 1189–1193.
- Tarkowski, E., Blennow, K., Wallin, A., and Tarkowski, A. (1999). Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *Journal of Clinical Immunology*, 19(4), 223–230. <https://doi.org/10.1023/a:1020568013953>
- Taskiran, M., Yildiz Taskiran, S., Unal, G., Bozkurt, N. M., and Golgeli, A. (2024). Vortioxetine improved schizophrenia-like behavioral deficits in a Poly I:C-induced maternal immune activation model of schizophrenia in rats. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 10.1111/fcp.13028. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/fcp.13028>
- Taube, J. S., Muller, R. U., and Ranck, J. B. J. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(2), 420–435.
- Taupin, P. (2006). Adult neurogenesis and neuroplasticity. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 24(1), 9–15.
- Teixeira, M. M., Passos, V. M. A., Barreto, S. M., Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Beleigoli, A. M. R., Fonseca, M. J. M., Vidigal, P. G., Araújo, L. F., and Diniz, M. de F. H. S. (2020). Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA- Brasil). *Scientific Reports*, 10(1), 1596.

- Teles-Grilo Ruivo, L., and Mellor, J. (2013). Cholinergic modulation of hippocampal network function. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 5, 2. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2013.00002>
- Tessarollo, L., and Hempstead, B. L. (1998). Regulation of cardiac development by receptor tyrosine kinases. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 8(1), 34-40.
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270(5236), 593–598.
- Thuret, S., Toni, N., Aigner, S., Yeo, G. W., and Gage, F. H. (2009). Hippocampus-dependent learning is associated with adult neurogenesis in MRL/MpJ mice. *Hippocampus*, 19(7), 658–669.
- Tiwari, C., Khan H., Grewal A.K., Singh T.G. (2023). Therapeutic correlation of NOX4 and diabetes-mediated neurodegeneration. *Obesity Medicine*, 43, 100515. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2023.100515>
- Tobinick, E. (2009). Tumour necrosis factor modulation for treatment of Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *CNS Drugs*, 23(9), 713–725. <https://doi.org/10.2165/11310810-000000000-00000>
- Tomaz, V. S., Chaves Filho, A. J. M., Cordeiro, R. C., Jucá, P. M., Soares, M. V. R., Barroso, P. N., Cristino, L. M. F., Jiang, W., Teixeira, A. L., de Lucena, D. F., and Macedo, D. S. (2020). Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of Affective Disorders*, 268, 188–200.
- Tomić, M., Nastić, K., Dinić, M., Brdarić, E., Kotur-Stevuljević, J., Pecikoza, U., Pavićević, D., Micov, A., Milenković, D., Jovanović, A., and Stepanović-Petrović, R. (2024). Vortioxetine reduces the development of pain-related behaviour in a knee osteoarthritis model in rats: Involvement of nerve growth factor (NGF) down-regulation. *British Journal of Pharmacology*, 10.1111/bph.17342. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bph.17342>
- Tønnesen, J., and Nägerl, U. V. (2016). Dendritic spines as tunable regulators of synaptic signals. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 101. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00101>
- Torrise, S. A., Geraci, F., Tropea, M. R., Grasso, M., Caruso, G., Fidilio, A., Musso, N.,

- Sanfilippo, G., Tascadda, F., Palmeri, A., Salomone, S., Drago, F., Puzzo, D., Leggio, G. M., and Caraci, F. (2019). Fluoxetine and vortioxetine reverse depressive-like phenotype and memory deficits induced by A β 1-42 oligomers in mice: A key role of transforming growth factor- β 1. *Frontiers in Pharmacology*, 10(JUN), 1–14.
- Tovilla-Zárate, C. A., Pérez-Mandujano, A., Ramírez-González, I. R., Fresan, A., Suarez-Mendez, S., Martínez-Villaseñor, E., Rodríguez-Sánchez, E., Villar-Soto, M., López-Narváez, M. L., González-Castro, T. B., Ble-Castillo, J. L., and Juárez-Rojop, I. E. (2019). Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes. *Annals of Translational Medicine*, 7(22), 656–656.
- Troyan, A. S., and Levada, O. A. (2020). The diagnostic value of the combination of serum brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 for major depressive disorder diagnosis and treatment efficacy. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 800. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00800>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory*. (pp. xiii, 423–xiii, 423). Academic Press.
- Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Demir Özkay, Ü., Can, Ö. D. (2021). 5-HT1A serotonergic, α -adrenergic and opioidergic receptors mediate the analgesic efficacy of vortioxetine in mice. *Molecules*, 26(11), 3242.
- Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Üçel, U. İ., Demir Özkay, Ü., and Can, Ö. D. (2023). Catecholaminergic and cholinergic systems mediate beneficial effect of vortioxetine on diabetes-induced neuropathic pain. *Biomedicines*, 11(4), 1137.
- Turner, A. M., and Greenough, W. T. (1985). Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. I. Synaptic and neuronal density and synapses per neuron. *Brain Research*, 329(1–2), 195–203.
- Ukai, M., and Lin, H. P. (2002) Involvement of μ 1-opioid receptors and cholinergic neurotransmission in the endomorphins-induced impairment of passive avoidance learning in mice. *Behavioural Brain Research*, 129(1–2), 197–201.
- Üçel, U. İ., Can, Ö. D., Demir Özkay, Ü., and Ulupinar, E. (2020). Antiamnesic effects of tofisopam against scopolamine-induced cognitive impairments in rats.

Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 190, 172858.

- Üçel, U. İ., Can, Ö. D., Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2015) Antihyperalgesic and antiallodynic effects of mianserin on diabetic neuropathic pain: a study on mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 756, 92-106.
- Vaiana, A. M., Asher, A. M., Tapia, K., and Morilak, D. A. (2024). Vortioxetine reverses impairment of visuospatial memory and cognitive flexibility induced by degarelix as a model of androgen deprivation therapy in rats. *Neuroendocrinology*, 114(3), 279–290.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Vallières, L., Lacroix, S., and Rivest, S. (1997). Influence of interleukin-6 on neural activity and transcription of the gene encoding corticotrophin-releasing factor in the rat brain: an effect depending upon the route of administration. *The European Journal of Neuroscience*, 9(7), 1461–1472. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01500.x>
- van Bussel, F. C., Backes, W. H., Hofman, P. A., van Oostenbrugge, R. J., Kessels, A. G., van Boxtel, M. P., Schram, M. T., Stehouwer, C. D., Wildberger, J. E., and Jansen, J. F. (2015). On the interplay of microvasculature, parenchyma, and memory in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38(5), 876–882. <https://doi.org/10.2337/dc14-2043>
- van Loo, G., and Bertrand, M. J. M. (2023). Death by TNF: a road to inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 23(5), 289–303. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., and Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(23), 13427–13431.
- Venable, N., and Kelly, P. H. (1990). Effects of NMDA receptor antagonists on passive avoidance learning and retrieval in rats and mice. *Psychopharmacology*, 100(2),

215–221.

- Wajant, H., and Siegmund, D. (2019). TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of macrophages. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 91. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00091>
- Waldmann, T., Tagaya, Y., Bamford, R. (1998). Interleukin-2, interleukin-15, and their receptors. *International Reviews of Immunology*, 16, 205–226.
- Waller, J. A., Chen, F., and Sánchez, C. (2016). Vortioxetine promotes maturation of dendritic spines in vitro: A comparative study in hippocampal cultures. *Neuropharmacology*, 103, 143–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.012>
- Waller, J. A., Tamm, J. A., Abdourahman, A., Pehrson, A. L., Li, Y., Cajina, M., and Sánchez, C. (2017). Chronic vortioxetine treatment in rodents modulates gene expression of neurodevelopmental and plasticity markers. *European Neuropsychopharmacology*, 27(2), 192–203.
- Wang, D., Li, J., Luo, G., Zhou, J., Wang, N., Wang, S., Zhao, R., Cao, X., Ma, Y., Liu, G., and Hao, L. (2023). Nox4 as a novel therapeutic target for diabetic vascular complications. *Redox Biology*, 64, 102781. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102781>
- Wang, C., Furlong, T. M., Stratton, P. G., Lee, C. C. Y., Xu, L., Merlin, S., Nolan, C., Arabzadeh, E., Marek, R., and Sah, P. (2021a). Hippocampus-prefrontal coupling regulates recognition memory for novelty discrimination. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 41(46), 9617–9632.
- Wang, L., Wang, H. L., Liu, T. T., and Lan, H. Y. (2021b). TGF-Beta as a master regulator of diabetic nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7881.
- Wang, L.-P., Geng, J., Liu, C., Wang, Y., Zhang, Z., and Yang, G.-Y. (2022). Diabetes mellitus-related neurobehavioral deficits in mice are associated with oligodendrocyte precursor cell dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 846739.

- Wang, Q., Wu, J., Rowan, M. J., and Anwyl, R. (2005). Beta-amyloid inhibition of long-term potentiation is mediated via tumor necrosis factor. *The European Journal of Neuroscience*, 22(11), 2827–2832. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04457.x>
- Wang, W. Y., Tan, M. S., Yu, J. T., and Tan, L. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*, 3(10), 136.
- Weaver, J. D., Huang, M. H., Albert, M., Harris, T., Rowe, J. W., and Seeman, T. E. (2002). Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology*, 59(3), 371–378. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.371>
- Wei, J., Xu, H., Davies, J. L., and Hemmings, G. P. (1992). Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sciences*, 51(25), 1953–1956. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90112-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90112-3)
- Westrich, L., Haddjeri, N., Dkhissi-Benyahya, O., and Sánchez, C. (2015). Involvement of 5-HT₇ receptors in vortioxetine's modulation of circadian rhythms and episodic memory in rodents. *Neuropharmacology*, 89, 382–390.
- Willis, M. A., and Haines, D. E. (2018). Chapter 31- The Limbic system. In D. E. Haines and G. A. Mihailoff (Eds.), *Fundamental neuroscience for basic and clinical applications* (Fifth Edition, pp. 457-467.e1). Elsevier, Amsterdam.
- Winblad, B. (2005). Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Reviews*, 11(2), 169–182.
- Wong, C. H. Y., Wanrooy, B. J., and Bruce, D. G. (2018). Chapter 10- Neuroinflammation, type 2 diabetes, and dementia. In V. Srikanth and Z. Arvanitakis (Eds.), *Type 2 diabetes and dementia* (pp. 195–209). Academic Press, London.
- Woodruff-Pak, D. S., Papka, M., and Ivry, R. B. (1996). Cerebellar involvement in eyeblink classical conditioning in humans. *Neuropsychology*, 10(4), 443–458.
- Wu, L.-L., Liu, Y., Yan, C., Pan, Y., Su, J.-F., and Wu, W.-K. (2016). Antidepressant-like effects of fractions prepared from danzhi-xiaoyao-san decoction in rats with

- chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis, arginine vasopressin, and neurotransmitters. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2016, 6784689.
- Xia, Y., Chen, S., Zhu, G., Huang, R., Yin, Y., and Ren, W. (2018). Betaine inhibits interleukin-1 β production and release: Potential mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 9, 2670.
- Xie, C. W., Sayah, D., Chen, Q. S., Wei, W. Z., Smith, D., and Liu, X. (2000). Deficient long-term memory and long-lasting long-term potentiation in mice with a targeted deletion of neurotrophin-4 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 8116–8121.
- Xu, W., Wang, X., Hou, X., Yang, Y., Ma, R., Lv, R., and Yin, Q. (2024). The role of microglia in the pathogenesis of diabetic-associated cognitive dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1246979. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1246979>
- Xue, M., Xu, W., Ou, Y. N., Cao, X. P., Tan, M. S., Tan, L., and Yu, J. T. (2019). Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews*, 55, 100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
- Yang, Y., Hu, S.-H., Zhang, J.-H., Zhang, M.-X., and Gong, C.-X. (2006). Alzheimer-like hyperphosphorylation of tau in brains of rats with obesity and type 2 diabetes. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 33(5), 458–464.
- Yang, D., Elner, S. G., Bian, Z. M., Till, G. O., Petty, H. R., and Elner, V. M. (2007). Pro-inflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells. *Experimental Eye Research*, 85(4), 462–472.
- Yang, J., Park, Y., Zhang, H., Gao, X., Wilson, E., Zimmer, W., Abbott, L., and Zhang, C. (2009). Role of MCP-1 in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 297(4), H1208–H1216.
- Yang, Y., Wang, Y., Wang, Y., Ke, T., and Zhao, L. (2024). PCSK9 inhibitor effectively alleviated cognitive dysfunction in a type 2 diabetes mellitus rat model. *PeerJ*, 12,

e17676. <https://doi.org/10.7717/peerj.17676>

- Yao, L., Li, M. Y., Wang, K. C., Liu, Y. Z., Zheng, H. Z., Zhong, Z., Ma, S. Q., Yang, H. M., Sun, M. M., He, M., Huang, H. P., and Wang, H. F. (2024). Abnormal resting-state functional connectivity of hippocampal subregions in type 2 diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1360623. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1360623>
- Yaribeygi, H., Atkin, S. L., and Sahebkar, A. (2019). A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *Journal of Cellular Physiology*, 234(2), 1300–1312. <https://doi.org/10.1002/jcp.27164>
- Yaribeygi, H., Hemmati, M. A., Nasimi, F., Pakdel, R., Jamialahmadi, T., and Sahebkar, A. (2024). Empagliflozin alleviates diabetes-induced cognitive impairments by lowering nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-4 expression and potentiating the antioxidant defense system in brain tissue of diabetic rats. *Behavioural Brain Research*, 460, 114830. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114830>
- Yaribeygi, H., Maleki, M., Mohammadi, M. T., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T., and Sahebkar, A. (2021). Crocin improves diabetes-induced oxidative stress via downregulating the nox-4 in myocardium of diabetic rats. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1328, 275–285. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_18
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., and Sahebkar, A. (2020). Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Yassa, M., and Reagh, Z. (2013). Competitive trace theory: A role for the hippocampus in contextual interference during retrieval. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 107.
- Ye, S. M., and Johnson, R. W. (1999). Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. *Journal of Neuroimmunology*, 93(1-2), 139–148.
- Yeo, C. H. (2004). Memory and the cerebellum. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 4(2), 87–89.

- Yin, Q., Ma, J., Han, X., Zhang, H., Wang, F., Zhuang, P., and Zhang, Y. (2021). Spatiotemporal variations of vascular endothelial growth factor in the brain of diabetic cognitive impairment. *Pharmacological Research*, 163, 105234, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105234>
- Yin, Z., Raj, D., Saiepour, N., Van Dam, D., Brouwer, N., Holtman, I. R., Eggen, B. J. L., Möller, T., Tamm, J. A., Abdourahman, A., Hol, E. M., Kamphuis, W., Bayer, T. A., De Deyn, P. P., and Boddeke, E. (2017). Immune hyperreactivity of A β plaque-associated microglia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 55, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.021>
- Youssef, M. M., Abd El-Latif, H. A., El-Yamany, M. F., and Georgy, G. S. (2020). Aliskiren and captopril improve cognitive deficits in poorly controlled STZ-induced diabetic rats via amelioration of the hippocampal P-ERK, GSK3 β , P-GSK3 β pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 394, 114954.
- Yu, L., Gao, Y., Aaron, N., and Qiang, L. (2023). A glimpse of the connection between PPAR γ and macrophage. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1254317. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1254317>
- Zaborszky, L., van den Pol, A., and Gyengesi, E. (2012). Chapter 28- The basal forebrain cholinergic projection system in mice. In C. Watson, G. Paxinos, and L. Puelles (Eds.), *The mouse nervous system* (pp. 684–718). Academic Press, San Diego.
- Zalcman, S., Green-Johnson, J. M., Murray, L., Nance, D. M., Dyck, D., Anisman, H., and Greenberg, A. H. (1994). Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Research*, 643(1-2), 40–49. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90006-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90006-x)
- Zhang, F., Endo, S., Cleary, L. J., Eskin, A., and Byrne, J. H. (1997). Role of transforming growth factor-beta in long-term synaptic facilitation in *Aplysia*. *Science*, 275(5304), 1318–1320. <https://doi.org/10.1126/science.275.5304.1318>
- Zhang, J., Chen, C., Hua, S., Liao, H., Wang, M., Xiong, Y., and Cao, F. (2017). An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 124, 41–47.
- Zhang, Q., Fang, W., Ma, L., Wang, Z. D., Yang, Y. M., and Lu, Y. Q. (2018). VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular

- complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine*, 97(15), e0415.
- Zhao, C., Teng, E. M., Summers, R. G. J., Ming, G.-L., and Gage, F. H. (2006). Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(1), 3–11.
- Zhou, Q., Guo, X., Chen, T., Liu, Y., Ji, H., Sun, Y., Yang, X., Ouyang, C., Liu, X., and Lei, M. (2024). The neuroprotective role of celastrol on hippocampus in diabetic rats by inflammation restraint, insulin signaling adjustment, A β reduction and synaptic plasticity alternation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 179, 117397. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117397>
- Zhou, X., Zhu, Y., Gao, L., Li, Y., Li, H., Huang, C., Liu, Y., Hu, A., Ying, C., and Song, Y. (2024). Binding of RAGE and RIPK1 induces cognitive deficits in chronic hyperglycemia-derived neuroinflammation. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 30(3), e14449. <https://doi.org/10.1111/cns.14449>
- Zhou, Y., and Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 799–817.
- Zhu, X., Xing, P., Zhang, P., Zhang, M., Shen, H., Chen, L., Shen, F., Jiang, Y., Yuan, H., Zhang, L., Wang, J., Wu, X., Zhou, Y., Wu, T., Deng, B., Liu, J., Zhang, Y., and Yang, P. (2022). Fine-tuning of microglia polarization prevents diabetes-associated cerebral atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 948457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948457>
- Zilliox, L. A., Chadrsekaran, K., Kwan, J. Y., and Russell, J. W. (2016). Diabetes and cognitive impairment. *Current Diabetes Reports*, 16(9), 87. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
- Zou, W., Yuan, J., Tang, Z. J., Wei, H. J., Zhu, W. W., Zhang, P., Gu, H. F., Wang, C. Y., and Tang, X. Q. (2017). Hydrogen sulfide ameliorates cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: involving suppression in hippocampal endoplasmic reticulum stress. *Oncotarget*, 8(38), 64203–64216.
- Zovkic, I. B., Guzman-Karlsson, M. C., and Sweatt, J. D. (2013). Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learning and Memory*, 20(2), 61–74.

EKLER

EK-1. Etik Kurul İzin Belgesi



T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 3 Dosya Kayıt No: 21-17 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Vortiooksetin'in diyabetik sıçanların kognitif işlev bozuklukları üzerine etkilerinin araştırılması"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Emel ULUPINAR, Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY, Araş.Gör.Dr.Nazlı TURAN YÜCEL, Ecz. Gökhan GÖKHANER
	Hayvan Türü ve Sayısı	Sprague Dawley (Erkek)430

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 21-17 dosya kayıt no'lu ve "Vortiooksetin'in diyabetik sıçanların kognitif işlev bozuklukları üzerine etkilerinin araştırılması" başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2021-17	KARAR TARİHİ: 17.03.2021

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Öğr.Gör. Dr.Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
		☐ Katıldı ☐ Katılmadı	

EK-2. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

		Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu	BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI				
Sayın GÖKHAN GÖKHANER				
02.11.2020 - 13.11.2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi HADYEK tarafından Bursa İlinde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.				
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY BUÜ – HADYEK Başkanı		Prof. Dr. A. Saim KILAVUZ Rektör		
	