

PROJE NO:	KÜN.2023-BAGP-027	PROJE BAŞLIĞI:	Streptozotosin İndüklü Alzheimer Modelinde Arı Ekmeğinin Hepatik Glukoz Metabolizması Üzerine Terapötik Etkisi			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ	Adı-Soyadı	Unvanı	Birimi/Kurumu	Bölümü	Telefon	E-posta
	Ebru AFŞAR	Dr. Öğr. Üyesi	DHF	Diş Hekimliği	05065400232	ebru.afsar@kapadokya.edu.tr
ARAŞTIRMACILAR (Gerektiğinde yeni satır ekleyiniz.)	Alev Duygu Kuzzu	Arş. Gör. Dr.	Kurum Dışı (Bölümü kısmında belirtiniz.)	Akdeniz Üniversitesi/Tıp Fakültesi	05300405479	duygucun@akdeniz.edu.tr
	Deniz Kantar Gül	Doç. Dr.	Kurum Dışı (Bölümü kısmında belirtiniz.)	Akdeniz Üniversitesi/Tıp Fakültesi	05064783999	dkantar@akdeniz.edu.tr
PROJE TÜRÜ	Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Projesi (BAGP)					
PROJENİN YÜRÜTÜLDÜĞÜ AKADEMİK BİRİM	Diş Hekimliği Fakültesi					
PROJE BAŞLANGIÇ VE BİTİŞ TARİHİ	04/09 /2023			20/03 /2024		

1. PROJE TEKNİK RAPORU

1.1. Özet

Amaç: Bu çalışmada Alzheimer hastalığının (AD) sıçan modelinde arı ekmeğinin insülin, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ve leptin hormonlarında meydana getireceği değişimin glukoz regülasyonu ve kilo değişimi üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Alzheimer hastalığı sıçan modeli, lateral ventriküllere intraserebroventriküler (i.c.v.) Streptozotosin (STZ) enjeksiyonu yoluyla oluşturuldu. Arı ekmeği uygulaması, STZ enjeksiyonundan sonra 3 hafta boyunca oral gavaj ile gerçekleştirildi. Plazmada Leptin, İnsülin, 5-HT düzeyleri ile karaciğer dokusunda Leptin, İnsülin, 5-HT, 5HT reseptör 2B (5HT2B), glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2), glukoz 6-fosfataz (G6paz) düzeyleri Elisa kit ile ölçüldü. Açlık kan glukoz düzeyleri glukometre kullanılarak ölçüldü ve HOMA-IR düzeyleri formül kullanılarak hesaplandı. Her bir sıçanın ağırlık değişimi, başlangıç ağırlıklarının son ağırlıklarından çıkarılmasıyla hesaplandı. **Bulgular:** AD grubunda bulunan sıçanların açlık kan glukoz, plazma insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile karaciğer 5-HT, plazma 5-HT ve leptin

Doküman No	BAP.FR.008
Yayın Tarihi	Temmuz 2018
Revizyon No	01
Revizyon Tarihi	Kasım 2023
Sayfa No	3 / 12

modelinin oluşturulması için kullanılan STZ dozu daha önceki çalışmalar referans alınarak belirlendi. Buna göre çalışmamızda kullanılan STZ dozu 2 mg/kg, 2 µl/ventrikül olacak şekilde belirlendi (20). (STZ (Santa Cruz Biotechnology, catalog number: sc-200719).

STZ Dozunun Belirlenmesi ve STZ Çözeltisinin Hazırlanması:

STZ Çözeltisinin Hazırlanması: Mikrosantrifüj tüplerinde, her bir sıçanın ağırlığına göre gerekli olan STZ miktarı ayrı ayrı tartıldı ve sitrat tampon ile dilüe edildi. Örneğin; 350 g'lık bir sıçan için 1,05 mg STZ tartılır ve 6 µl sitrat tampon ile dilüe edilir. Bu çözeltinin yalnızca toplam 4 µl'si (lateral ventrikül başına 2 µl) enjekte edilecektir. Kullanılan bu miktar 2 mg/kg'lık bir doza karşılık gelir.

Not: STZ solüsyonunun çok kısa bir yarı ömrü (15-30 dakika) vardır. Çözeltiler kullanımdan önce taze olarak hazırlandı. STZ'yi ışıktan korumak için mikrosantrifüj tüpleri alüminyum folyo ile kaplandı. Ayrıca mikrosantrifüj tüpleri -20 °C'de muhafaza edildi (20).

Sitrat Tampon Hazırlanması (0.05M):

- Bir behere 40 ml distile su konulur,
- 0,735 g Sodyum Sitrat (molar ağırlık: 294,1 g/mol) eklenir,
- 0,450 g Sodyum klorür (molar ağırlık: 58,4 g/mol) eklenir,
- HCl veya NaOH kullanarak çözeltinin pH'ı 4.5'e ayarlanır
- Distile su kullanılarak son hacim 50 ml'ye tamamlanır.
- Çözelti otaklavlanır ve 4°C'de muhafaza edilir.

(Sodyum sitrat, Sigma-Aldrich, catalog number: W302600; Sodyum klorür, Sigma-Aldrich, catalog number: S7653; Hidroklorik asid, Sigma-Aldrich, catalog number: 320331; Sodyum hidroksit, Sigma-Aldrich, catalog number: S8045)

Arı Ekmeği Dozunun Belirlenmesi ve Hazırlanması: Çalışmamızda terapötik olarak kullanılacak. Arı ekmeği dozu daha önceki çalışmalar referans alınarak belirlendi. Buna göre çalışmamızda kullanılan arı ekmeği dozu 200 mg/kg/gün olacak şekilde belirlendi (17,21). Çalışmamızda kullanılacak olan Arı ekmeği çözeltisi, kapsül şeklinde ve 800mg arı ekmeği içeren ticari formları kullanılarak hazırlandı (Nutral Therapy, Kayseri, Türkiye). Arı ekmeği kapsülü suda çözünmektedir. Bir arı ekmeği kapsülü 20 ml musluk suyu içinde çözdürülerek 40mg/ml konsantasyonda arı ekmeği çözeltisi elde edildi. Her sıçanın ağırlığı belirlendi ve 200mg/kg/gün olacak şekilde 3 hafta boyunca oral gavaj ile arı ekmeği çözeltisi uygulandı.

CERRAHİ İŞLEMLER

Tüm sıçanlara serum fizyolojik içinde çözülerek hazırlanan ketamin (100 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) intraperitoneal (i.p) yolla uygulanarak anestezi oluşturulacak ve vücut sıcaklığı anestezi esnasında azalacağından dolayı sürekli kontrol edilerek 36-37°C arasında sabit tutuldu. Bunun için cerrahi işlemler sırasında sıçanların altına elektrikli ısıtıcı ped konuldu. Anestezik madde verildikten sonra stereotaksik cihaza yerleştirilen sıçanların kafası cihazın kulak çubuklarıyla sabitlendi. Daha sonra sıçanların kafa derisi üzerine batikon sürüldükten sonra orta hattın bistüri ile kesilerek açılacak ve referans nokta olan bregma ve lambda dorsoventral eksenini tespit edildi. Lambda ve bregma dorsoventral eksenininin 0,2 mm'nin altındaki konumlar, sıçan kafasında icv enjeksiyonların yapılacağı doğru konumları gösterir. Stereotaksik icv-enjeksiyonları aynı yatay düzlemde bulunan bu konumlarda yapıldı. Kafatasında bregma referans alınarak belirlenen Antero-Posterior, AP= -0,8; Medio-Lateral, ML= +1,4; Dorso-Ventral, DV= -3,6 mm koordinatlarında STZ enjeksiyon iğnesinin girebileceği iki küçük delik açıldı. STZ enjeksiyonu Hamilton mikroşırıngası (26G) kullanılarak 1 µl/dk hızında ve 2 dk boyunca belirlenen bölgede bırakılarak uygulandı. Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlara (AH ve AHP) STZ solüsyonu (2mg/kg/2 µl) i.c.v olarak uygulandı. SH ve SHP gruplarında bulunan hayvanlara aynı hacimde olacak şekilde 2 µl sitrat tampon i.c.v olarak enjekte edildi. Daha sonrasında ekspozite edilen kafatası sütür atılarak kapatılacak ve cerrahi işlem tamamlandı. Cerrahi sahanın enfeksiyonunu önlemek amacıyla sütür atılan bölgeye 3 gün boyunca antibiyotikli krem sürüldü. Ameliyattan sonra 3 gün boyunca sıçanlara 100000 U/gün penisilin ve aneljezi için oral olarak 200 mg/kg parasetamol uygulanarak bir hafta boyunca iyileşmeleri ve STZ'nin patolojik hasarı oluşturması için beklendi (19). Hayvanların iyileşmelerinin beklenilmesinin ardından 3 hafta boyunca SHP ve AHP gruplarındaki sıçanlara 200mg/kg/gün içerecek şekilde musluk suyu içinde çözünerek

GLUT2 Düzeyinin Analizi: Karaciğer doku homejenatlarında GLUT2 düzeyleri sandviç ELISA prensibine göre ölçüm imkanı sağlayan ve sıçan örnekleri ile uyumlu kantitatif bir ticari ELISA test kiti ile ölçüldü.

Protein Tayini:

Alınan beyin dokularında protein tayini modifiye Bradford yöntemine dayanan ticari bir kit ile gerçekleştirildi (24).

Reaktifler:

1. Standart solüsyon: 2µg/µl bovin serum albümin
2. Coomassie Plus Protein Assay Reagent Reaktif

İşlemler: 1 µl doku süpernatantı 999 µl distile su ile dilüe edildikten (1:1000) sonra üzerine 1 ml CPPA (Coomassie Plus Protein Assay) reaktif eklenece kve 595 nm’de absorbans değerleri spektrofotometrik olarak okutulacaktır. Standart çalışmasında da, numune yerine artan konsantrasyonlarda 1:1000 dilüsyona sahip 2 µg/µl bovin serum albümin (BSA; Albümin Bovina) kullanılarak yapılacaktır.

Protein Miktarının Hesaplanması: Dokulardaki protein miktarları standart grafiği kullanılarak hesaplandı.

1.4. Bilimsel Bulgular ve Sonuçlar:

Açlık Glikoz Düzeyleri

Açlık plazma glikoz düzeyleri Şekil 1A’da verilmiştir. İstatistiksel analiz sonucu gruplar arasında leptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulundu ($X2(3) = 8,405, p = 0,038$). AD grubunun plazma glukoz düzeyinin SH grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($U:3, p=0,016$). Arı ekmeği tedavisi SHP grubunun plazma açlık glikoz düzeylerinde SH grubuna göre belirgin bir artışa neden oldu ancak gözlenen eğilim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($U:11.5, p=0.296$). Ayrıca arı ekmeği verilmesi ADP grubunda plazma glikoz düzeylerini AD grubuna göre anlamlı derecede azalttı ($U:1.50, p=0.008$).

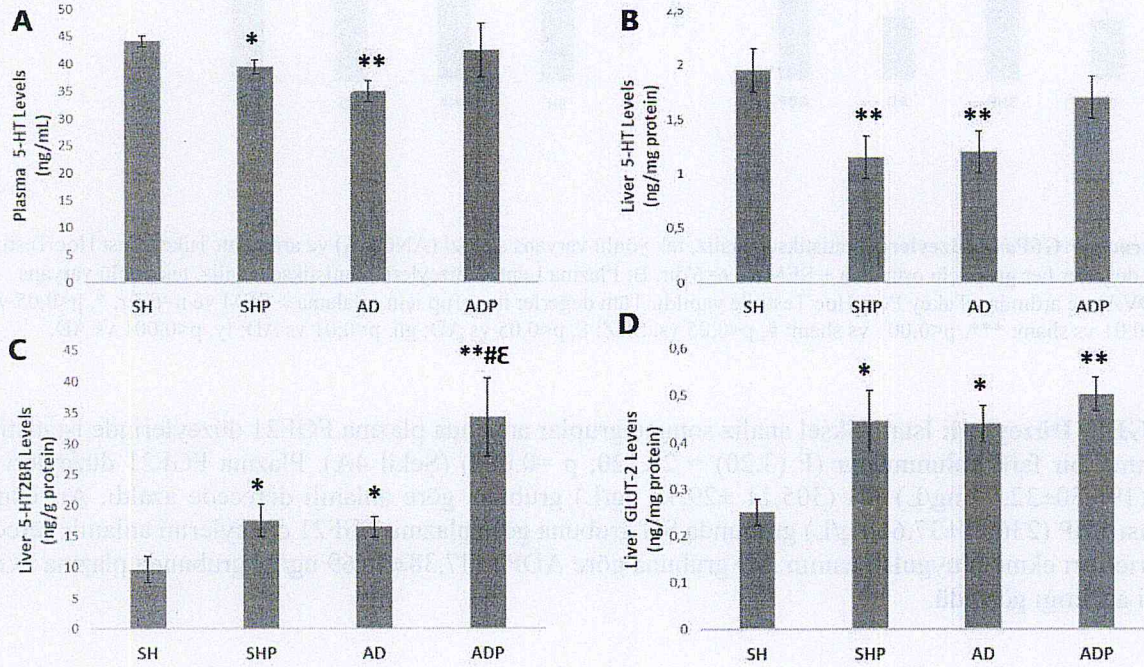
Plazma İnsülin Düzeyleri: İstatistiksel analiz sonucu gruplar arasında plazma insülin düzeylerinde anlamlı bir fark bulundu $F(3,20) = 6,378, p = 0,003$ (Şekil 1B). AD grubunun plazma insülin düzeyleri ($8,866 \pm 0,796$ mIU/L), SH grubuna ($12,934 \pm 0,8752$ mIU/L) göre anlamlı derecede azaldığı görüldü. Arı ekmeği verilmesi SHP ($9,654 \pm 0,811$ mIU/L) grubunda SH grubuyla karşılaştırıldığında plazma insülin düzeylerini anlamlı şekilde azalttı. Ek olarak, arı ekmeği verilmesi ADP ($8,408 \pm 0,749$ mIU/L) grubunun plazma insülin düzeylerini AD grubuna göre hafifçe azalttı. Ancak bu azaltma eğilimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kilo Kaybı Seviyelerinin Analizi: İstatistiksel analiz sonucu gruplar arasında kilo kaybı düzeylerinde anlamlı bir fark bulundu $F(3,20) = 7,734, p = 0,001$ (Şekil 1C). AD grubunun vücut ağırlığı düzeyleri SH grubuna ($22,83 \pm 6,405$ g) göre anlamlı düzeyde azaldı ($-18,00 \pm 4,926$ g). Arı ekmeği verilmesi SHP grubunun vücut ağırlığı düzeylerini ($-23,83 \pm 9,382$ g) SH grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalttı. Ayrıca arı ekmeği verilmesi ADP grubunun vücut ağırlığı düzeylerini ($-33,33 \pm 12,80$ g) AD grubuna göre belirgin şekilde azalttı. Ancak bu azalma eğilimi anlamlı düzeye ulaşmadı.

İnsülin Direnci (HOMA-IR) Seviyeleri için Homeostaz Modeli Değerlendirmesi: Gruplar arasında HOMA-IR düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı $F(3,20) = 2,273, p = 0,111$ (Şekil 1D). Ancak AD grubu, SH grubuna ($5,352 \pm 0,4531$) kıyasla daha düşük HOMA-IR düzeyleri ($3,947 \pm 0,566$) gösterdi. SHP grubunun HOMA-IR düzeylerinde ($3,259 \pm 0,616$) SH grubuna göre belirgin bir azalma olduğu görüldü. Ancak bu düşüş eğilimi önemli bir düzeye ulaşmadı. ADP grubu ($3,853 \pm 0,690$) ile AD grubu arasında bir fark gözlenmedi.

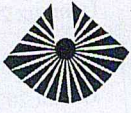
SH grubuna göre anlamlı artışa neden oldu (U:4, p=0,025). Arı ekmeği verilmesi ADP grubunun plazma 5-HT2BR düzeylerinde AD grubuna göre anlamlı bir artışa neden oldu (U:5,00, p=0,037). Ayrıca ADP grubunda karaciğer 5-HT2BR düzeyleri SH grubuna (U:1, p=0,006) ve SHP grubuna (U:5, p=0,037) göre anlamlı derecede yüksekti. Kruskal-Wallis H testi mean rank değerleri, SH grubu için 5,00, SHP grubu için 12,83, AD grubu için 12,50 ve ADP grubu için 19,67 bulundu.

Karaciğer GLUT-2 Düzeyleri: İstatistiksel analiz sonucu gruplar arasında karaciğer GLUT-2 düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu görüldü $F(3,20) = 6,206$, $p = 0,004$ (Şekil 2D). Karaciğer GLUT-2 düzeyleri AD grubunda ($0,440 \pm 0,038$ ng/mg protein), SH grubuna ($0,250 \pm 0,029$ ng/mg protein) kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Arı ekmeği verilmesi SHP grubunda karaciğer GLUT-2 düzeylerini SH grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artırdı ($0,445 \pm 0,065$ ng/mg protein). Ayrıca arı ekmeği verilmesi, ADP grubunda karaciğer GLUT-2 düzeylerini AD grubuna göre artırdı ($0,503 \pm 0,034$ ng/mg protein), ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

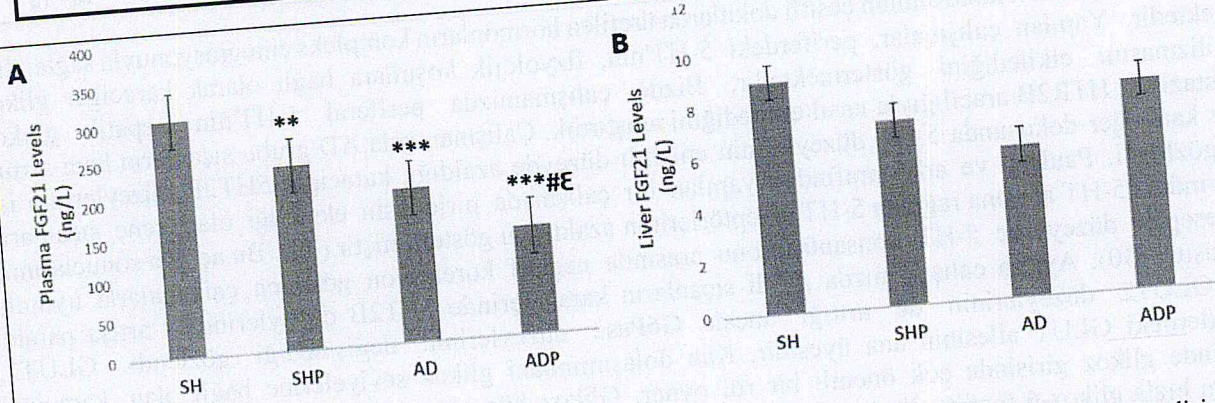


Şekil 2.A: Karaciğer 5-HT düzeyleri. İstatistiksel analiz, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey Post Hoc Testi ile yapıldı. Tüm değerler her grup için ortalama \pm SEM ve n=6'dır. **B: Plazma 5-HT düzeyleri.** İstatistiksel analiz Kruskal Wallis Sıralamalarda Tek Yönlü Varyans Analizi ile yapıldı ve tüm ikili çoklu karşılaştırma prosedürleri Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tüm değerler her grup için ortalama \pm SD ve n=6'dır. **C: Karaciğer 5-HT2B düzeyleri.** İstatistiksel analiz Kruskal Wallis Sıralamalarda Tek Yönlü Varyans Analizi ile yapıldı ve tüm ikili çoklu karşılaştırma prosedürleri Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tüm değerler her grup için ortalama \pm SEM ve n=6'dır. **D: Karaciğer GLUT-2 düzeyleri.** İstatistiksel analiz, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey Post Hoc Testi ile yapıldı. Tüm değerler her grup için ortalama \pm SEM ve n=6'dır. *, p<0,05 vs sham; **, p<0,01 vs sham; ***, p<0,001 vs sham; #, p<0,05 vs. SHZ; #E, p<0,05 vs AD; gh, p<0,01 vs AD; ty, p<0,001 vs AD.

Karaciğer Glikozu 6 Fosfat Düzeyleri: İstatistiksel analiz sonucu gruplar arasında karaciğer G6P düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu görüldü, $F(3,20) = 16,817$, $p = 0,000$ (Şekil 3A). Karaciğer G6P düzeyleri AD grubunda ($0,296 \pm 0,033$ ng/mg protein), SH ($0,289 \pm 0,040$ ng/mg protein) grubuna göre değişmedi. Arı ekmeği verilmesi SHP ($0,583 \pm 0,091$ ng/mg protein) grubunun karaciğer G6P düzeylerini SH grubuna göre anlamlı derecede artırdı. Ayrıca arı ekmeği verilmesi, AD grubuna kıyasla ADP ($0,895 \pm 0,091$ ng/mg protein) grubunun karaciğer G6P düzeylerini artırdı.



Doküman No	BAP.FR.008
Yayın Tarihi	Temmuz 2018
Revizyon No	01
Revizyon Tarihi	Kasım 2023
Sayfa No	9 / 12



Şekil 4 A: Plazma FGF21 Düzeyleri. B: Karaciğer FGF21 Düzeyleri. İstatistiksel analiz, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey Post Hoc Testi ile yapıldı. Tüm değerler her grup için ortalama \pm SD verildi. Her grup için n=6'dır. **, p<0,01 vs SH, ***, p<0,001 vs SH; #, p<0,05 vs. SHP; ##, p<0,01 vs. SHP; ###, p<0,001 vs. SHP; E, p<0,05 vs AD

Amiloid Beta Peptid-42 (A β -42) Oligomer Düzeyinin Analizi: Plazma ve doku homejenatlarında ABO düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edilecek düzeyde değişim göstermemiştir. Bu nedenle ABO düzeyleri bulgusu edinilememiştir. Ancak diğer patolojik değişiklikler çalışmamızın sonuçlarını değerlendirmemiz açısından yeterli olmuştur.

1.5. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Çalışmamızda Arı ekmeği takviyesinin karaciğer glikoz metabolizması üzerindeki etkisi, i.c.v. STZ enjeksiyonu yoluyla oluşturulan deneysel bir AD modelinde değerlendirildi. Çalışmamızda kullanılan STZ ve arı ekmeği dozları daha önce yapılan çalışmalar referans alınarak belirlendi. STZ'nin beyne enjeksiyonu, insülin direncine ve Alzheimer Hastalığında görülenlere benzer başka değişikliklere neden olur. Bu nedenle bu enjeksiyon tekniği Alzheimer Hastalığında meydana gelen metabolik değişiklikleri incelemek ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek için faydalıdır (15).

Önceki raporlar, Alzheimer hastalığı (AD) olan hastaların ve AD'nin fare modellerinin sıklıkla bozulmuş glukoz-insülin homeostazisi ve AD semptomlarının başlangıcından önce vücut ağırlığı kaybı sergilediğini göstermiştir (5, 20). Çalışmamızda açlık kan glukoz düzeyleri, serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri dahil olmak üzere periferik glukoz metabolizmasıyla ilgili çeşitli belirteçler araştırıldı. Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak, AD grubunda plazma insülin düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı, açlık kan glukoz düzeylerinin ise anlamlı derecede arttığı görüldü.

İnsülin pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Kas ve yağ gibi dokularda glikoz alımını artırır. Bu nedenle birincil işlevi periferik glukoz homeostazisini sürdürmektir (21). Epidemiyolojik veriler hem hiper hem de hipoinsülineminin AD gelişme riskini artırdığını göstermektedir (22,23). Pankreas adacıklarının β hücreleri tarafından insülin salgılanmasının bozulması (β hücresi fonksiyon bozukluğu), T2DM'yi karakterize eden hipoinsülinemi ve hiperglisemiye yol açar (24). Diyabet çoğu zaman hiçbir semptomu olmayan ve genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan bir hastalıktır. İnsülin direnci ise hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile karakterize DM ve komplikasyonlarından yıllar önce ortaya çıkabilen klinik tablodur (25, 26). Bondar ve ark. tarafından yapılan çalışmada β hücrelerinin fonksiyonu azalmış hastaların daha düşük insülin direnci indekslerine sahip olduğunu göstermiştir (27). Yani bu bilg DM bireylerde insülin direncini gösteren HOMA-IR indeksinin azaldığını göstermektedir. Bu bilgiyle tutarlı olarak çalışmamızda AD grubunda SH grubuna kıyasla HOMA-IR düzeylerinde anlamlı bir azalma görüldü. Sonuç olarak AD grubu sıçanların plazma glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri bu sıçanların DM bulgularını yansıttığını göstermektedir (28).

Doküman No	BAP.FR.008
Yayın Tarihi	Temmuz 2018
Revizyon No	01
Revizyon Tarihi	Kasım 2023
Sayfa No	11 / 12

plazmadaki leptin düzeyini arttırarak plazma glukoz düzeyini düşürmek olduğu söylenebilir. Üstelik önceki bulgular, AD'li hastalarda dolaşımdaki leptin seviyelerinin kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir (41). Bu bilgiyi destekler şekilde çalışmamızda AD grubu sıçanların plazmasında leptin düzeylerinin azaldığı görüldü.

Bununla birlikte arı ekmeği sağlıklı sıçanların plazmasındaki açlık glukoz düzeylerini hafif derecede artırdı ve insülin düzeylerini önemli ölçüde azalttı. Ayrıca SHP grubunda HOMA-IR seviyeleri belirgin şekilde azaldı. Bu sonuçlar arı ekmeği verilmesinin pankreasta insülin salgısını bozarak hiperglisemiye neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca arı ekmeği uygulaması SHP grubunun karaciğerindeki 5-HT2BR, GLUT2 ve G6Pase düzeylerini önemli ölçüde artırdı. Bu sonuçlar arı ekmeğinin SHP sıçanlarının karaciğerinde 5-HT2B aracılı glukoz metabolizmasını etkilediğine işaret etmektedir. Ancak ilginç bir şekilde arı ekmeği uygulamasının SHP grubu sıçanların plazma ve karaciğer dokusundaki 5-HT düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda arı ekmeği uygulamasının SHP grubu sıçanların plazmasındaki leptin düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve kilo kaybını arttırdığı gözlemlendi. Beslenme sinyallerinin ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hem Leptinin hem de merkezi 5-HT'nin rol oynadığı bilinmektedir (7). Elde edilen sonuçlara göre arı ekmeğinin beyin nerji metabolizmasını etkilenmiş olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle artan plazma Trp/büyük nötr amino asitler (LNAA) oranı, beyindeki Trp alımını ve 5-HT sentezini artırır (7). Daha da önemlisi, merkezi 5-HT'nin beslenme sinyallerinin ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. 5-HT2C reseptörleri yoluyla merkezi serotonin sinyalleme bozulması, farelerde hiperfajiye neden olarak obeziteye, insülin direncine ve leptinden bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransına yol açar (7). Kan dolaşımına salınan leptin miktarı vücutta depolanan yağ miktarıyla doğru orantılıdır. Vücut kilo verdikçe ve yağ depoları azaldıkça dolaşımdaki leptin seviyeleri de azalır. Azalan leptin seviyeleri beyne, vücut ağırlığını geri kazanmak için gıda alımını artırması ve enerji harcamasını azaltması sinyalini verir (11). Bu bilgiler ışığında, sonuçlarımız arı ekmeğinin beyindeki 5-HT düzeylerini arttırarak kilo kaybına yol açabileceğini ve adipositlerden leptin salınımını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen bulgular, AD grubundaki sıçanların karaciğer dokusunda glukoz metabolizmasının anti-diyabetik savunma sistemi oluşturacak şekilde modüle edildiğini gösterdi. Arı ekmeği uygulamasının Alzheimer oluşturulmuş sıçanlarda leptin aracılı insülin duyarlılığını artırarak açlık kan glukoz düzeylerini azalttığı saptandı.

2. PROJE ÇIKTILARI (Kitap, Kitap Bölümü, Makale, Bildiri, Tez, Patent vb. Çıktılara İlişkin Bilgiler)

1-Projemizden elde edilen veriler 'Effect of Bee Bread on Liver 5HT2B-Mediated Glucose Regulation in Alzheimer's Rat Model' başlıklı bir makaleye dönüştürülmüş ve Kocatepe Tıp dergisinde değerlendirme aşamasına alınmıştır (Id:1433727).

Tr Dizin indeksli dergide yayınlanmış makale doçentlik kriterlerini sağlama açısından oldukça önemlidir. Kocatepe Tıp dergisi Türkiye Atıf Dizini, Tübitak Ulakbim Tr Dizini, Sobiad, Index Copernicus International Ve Google Scholar Veri Tabanında dizinlenmektedir.

2-Projemizde kullanılan deney hayvanlarının beyin dokuları alınmış ve farklı analizler gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu hayvanlarda EEG analizleri yapılmıştır. Elde edilen veriler 2 farklı makaleye dönüştürülmek üzere yazım aşamasındadır.

Sonuç olarak proje kapsamında bir TRdizin 2 SCI indexli olmak üzere 3 yayının çıkması beklenmektedir.

3. PROJE ÇALIŞMA TAKVİMİ İLE İLGİLİ BİLGİLER (Gecikmeler, Sapmalar, Düzeltmeler ve Açıklamalar)