



NÖRAL YAŞLANMA İLE İLİŞKİLİ SÜREÇLERİN NÖROPLASTİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

İrem Gülfem ALBAYRAK^{1*}, Elif Mutlu ABUİYADA²

¹Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimler Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet: Yaşlanma, nöronal plastisite mekanizmalarını doğrudan etkileyen ve hücrel süreçlerdeki değişikliklerle açıklanabilen bilişsel işlevlerdeki gerileme ile ilişkili bir süreçtir. Yaşlanma süreci beyin boyutunda küçülmeye, beyin vasküler sisteminde ve bilişsel işlevlerde bozukluklara sebep olmaktadır. Beyinde gerçekleşen küçülme ile birlikte moleküler seviyeden doku seviyesine kadar her düzeyde işlevsel değişiklikler meydana gelmektedir. Nöral plastisite mekanizmaları bilişsel fonksiyonları düzenlemekte; öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonların devamlılığı ve işlevselliği üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. İlgili süreçlerde yaşın ilerlemesine bağlı olarak önemli ölçüde azalma gözlenmektedir. Bu derleme çalışması ile doğal yaşlanma sürecinin nöral plastisite üzerine olan etkisi hipokampus, medial temporal lob ve prefrontal korteks yapıları üzerinden; davranışsal, morfolojik, hücrel ve moleküler yönleri ile tartışılarak; yaşlanmanın nöral plastisite üzerindeki etkisi ve yaşlanma ile ilişkili nöropatolojiler incelenecektir.

Anahtar kelimeler: Nörobiyoloji, Nörodejenerasyon, Nöroplastisite, Yaşlanma


Effects of Neural Aging Related Processes on Neuroplasticity


Abstract: Aging is a process associated with decline in cognitive functions that directly affects neuronal plasticity mechanisms and can be explained by changes in cellular processes. The aging process causes a reduction in brain size, disorders in the cerebral vascular system and cognitive functions. With the shrinkage in the brain, functional changes occur at all levels, from the molecular level to the tissue level. Neural plasticity mechanisms regulate cognitive functions; It plays an important role in the continuity and functionality of functions such as learning and memory. A significant decrease is observed in the related processes depending on the aging process. In this review, the effect of aging on neural plasticity and neuropathologies associated with aging will be examined focusing on the hippocampus, medial temporal lobe and prefrontal cortex structures by discussing behavioral, morphological, cellular and molecular aspects.

Keywords: Neurobiology, Neurodegeneration, Neuroplasticity, Aging

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimler Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E mail: iremgulfem.albayrak@uskudar.edu.tr (İ.G. ALBAYRAK)

İrem Gülfem ALBAYRAK  <https://orcid.org/0000-0003-3218-7060>

Elif Mutlu ABUİYADA  <https://orcid.org/0000-0002-2580-4043>

Gönderi: 10 Kasım 2021

Kabul: 25 Ocak 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2022

Received: November 10, 2021

Accepted: January 25, 2021

Published: May 01, 2022

Cite as: Albayrak İG, Abuyida EM. 2022. Effects of neural aging related processes on neuroplasticity. BSJ Health Sci, 5(2): 303-311.

1. Giriş

Yaşlanma, nörobiyolojik fonksiyonları moleküler, genetik ve hücrel düzeyde birçok yönden etkilemektedir (Şekil 1). Günümüzde bilişsel yaşlanma üzerine yapılan araştırmalarda, yaşa bağlı bilişsel gerilemenin ve başarılı yaşlanmanın altında yatan nöral mekanizmalara odaklanılmaktadır. Yaşlanmanın kognitif sinirbilim olarak adlandırılabilen alanı, yaşa bağlı bilişsel gerilemenin sinirsel mekanizmalarını ve optimal yaşlanmayı anlamaya çalışır (Cabeza ve ark., 2018). Dünyanın her yerinde, yetişkin nüfusun daha yaşlı kesimi sayıca ve oransal olarak hızla artmaktadır (Beard ve ark., 2016). Yaşlanma beyin boyutunda, beyin vasküler sisteminde ve bilişsel fonksiyonlarda değişikliklere neden olmaktadır. Beyin yapısı yaş ilerledikçe küçülür ve moleküler boyuttan morfolojik boyuta kadar her seviyede değişiklikler meydana gelir. İnme, beyaz cevher lezyonları ve demans vakaları da yaşla birlikte artar; hafıza bozukluğunun derecesi ile nörotransmitter ve

hormon seviyelerinde değişiklikler gözlenir. Düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve alkol alımının düşük düzeyde tutulması gibi kardiyovasküler riski azaltan koruyucu faktörler sağlıklı yaşlanma için alınabilecek bilinen en yaygın tedbirlerdir (Peters, 2006).

2. Yaşlanan Beyinde Morfolojik Değişimler

Yaşlanmaya bağlı olarak nöronların morfolojisinde görülen değişim beynin tüm bölgelerinde aynı değildir. Bununla birlikte, çoğu beyin bölgesindeki nöral kaybın yaşa bağlı olarak bilişsel fonksiyonların azalmasında önemli bir role sahip olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

1955 yılında Brody, beyin kütesindeki yaşa bağlı azalmanın tüm kortikal bölgedeki nöron sayısındaki azalma sebebi ile olduğunu önermiştir (Brody, 1955). Daha sonra yapılan çalışmalar, kortikal nöron yoğunluğunun çocukluktan yaşlılık dönemine kadar %10-60 oranında azaldığını göstererek bu araştırmayı



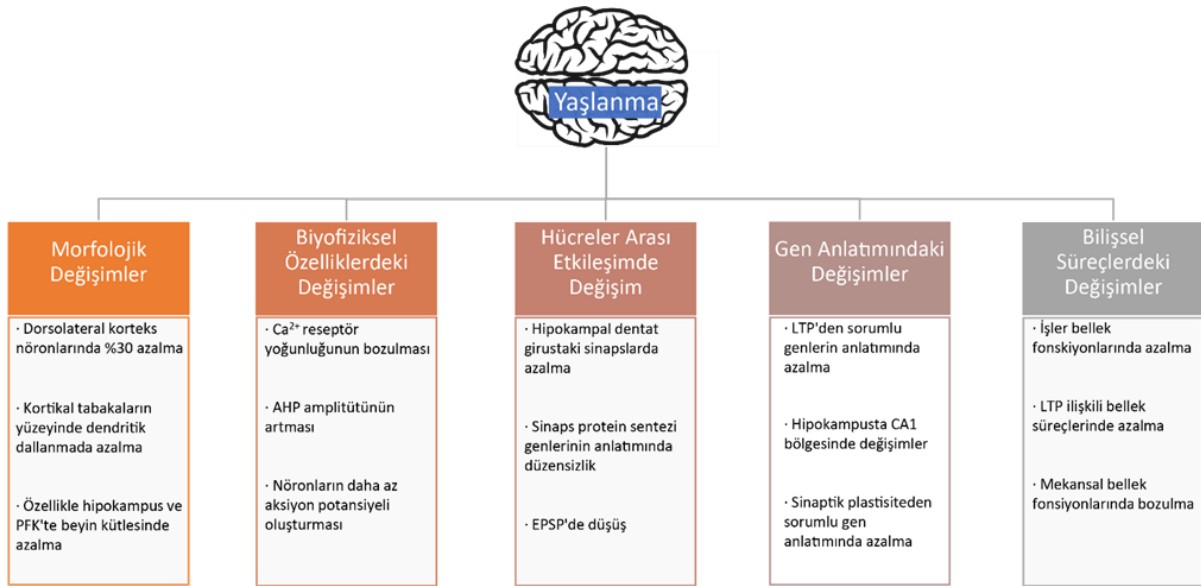
doğrulamıştır (Coleman ve Flood, 1987). Ek olarak, yaşlanan insanlarda (Ball, 1977) hipokampusta; diğer primatlarda (Brizze ve ark., 1980) ise hipokampus ve prefrontal kortekste (PFK) derin hücre ölümleri gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalardan elde edilen verilerin, örneklem tasarımı gibi çeşitli teknik ve metodolojik sebeplerdeki karışıklıklar sebebi ile doğrulukları tartışmalıdır (Morrison ve Hof, 1997).

1980 yılında yeni stereolojik prensiplerin geliştirilmesi ile daha önceki çalışmalardaki kafa karıştırıcı faktörleri belirlemek ve ayırt etmek mümkün olmuştur (West, 1993). Bu sayede insanlarda (Pakkenberg ve Gundersen, 1997), diğer primatlarda (Keuker ve ark., 2003; Merrill ve ark., 2000) ve kemirgenlerde (Merrill ve ark., 2001; Rapp ve Gallagher, 1996); hipokampus ve neokorteksteki büyük çapta hücre ölümlerinin normal yaşlanmanın karakteristik özellikleri olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çıkarıma bir istisna olarak; yaşlanma ile birlikte, insan dışındaki primatlarda işler belleği yöneten dorsolateral

PFK'nin 8A bölgesindeki tüm katmanlarda nöron sayısının %30'a kadar azaldığı belirlenmiştir. Bu azalmanın aksine PFK'nin 46. Bölgesinde nöron sayısı korunmuştur (Smith ve ark., 2004).

Yaşa bağlı olarak nöral yoğunluktaki azalmayı gösteren önceki çalışmalara benzer olarak, insanlarda entorhinal korteks ve hipokampusta dendritik dallanmada yaşa bağlı olarak büyük ölçüde bozulma görülmektedir (Smith ve ark., 2004). Diğer hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda yaşa bağlı olarak dendritik yapılarda bir gerileme olmadığı belirlenmiştir (Pyapali ve Turner, 1996).

Dendritik diken yoğunluğu üzerine yapılan çalışmalar yaşa bağlı olarak beyinde görülen değişimlerin bölgeye özgü olduğunu göstermiştir. Örneğin, hipokampustaki dendritik diken yoğunluğundaki yaşa bağlı değişim tüm alt bölgelerde aynı değildir. Dentat girusta ise insanlarda ve sıçanlarda, dendritik diken yoğunluğunda bir değişim gözlenmemiştir (Williams ve Matthyse, 1986).



Şekil 1. Yaşlanma ile beyinde görülen değişimler. Morfolojik değişimler, biyofiziksel özelliklerdeki değişimler, hücreler arası etkileşimde değişimler, gen anlatımındaki değişimler ve bilişsel süreçlerdeki değişimler olarak sınıflandırılmıştır. Bu değişimlerin yaş ile görülen bilişsel gerileme semptomlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Wahl ve ark., 2016).

3. Yaşlanan Nöronlardaki Değişimler

3.1. Biyofiziksel Özelliklerdeki Değişimler

Hipokampusun tüm alt bölgelerinde ve PFK'de (Chang ve ark., 2005); dinlenme membran potansiyeli (Barnes, 1979; Turner ve Deupree, 1991), aksiyon potansiyeline ulaşma eşiği (Niesen ve ark., 1988) gibi çoğu elektriksel özellik yaşam boyunca sabit kalır (Barnes, 1994). Ancak birçok çalışma, yaşlanan nöronlarda Ca²⁺ iletkenliğinin arttığını göstermiştir. Yaşlanan hipokampusta CA1 piramidal hücrelerde L-tipi Ca²⁺ kanallarının yoğunluğunun artmasının (Thibault ve Landfield, 1996), Ca²⁺ dengesinin bozulmasına sebep olarak yaşlanma ile birlikte plastisitede bozulmalara yol açıyor olabileceği düşünülmektedir (Landfield, 1988). Ayrıca alt başlıklar boyunca incelenecek olan birçok çalışma, dolaylı olarak

Ca²⁺ ilişkili mitokondriyal fonksiyonlardaki ve hücre apoptotik mekanizmalarındaki bozulmaların da nöroplastisite üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Yaşlı hipokampal nöronlarda gözlemlenen daha büyük hiperpolarizasyon sonrası potansiyel (HSP), yaşlı CA1 piramidal hücrelerinin; aksiyon potansiyeli eşiğinden genç nöronlara göre daha uzak oldukları için daha az uyarılabilir olduklarını göstermektedir. Bu fikri destekleyen bir çalışmada, *in vitro* hipokampal kesit örneğinde, yaşlı CA1 nöronlarının genç nöronlara kıyasla daha az aksiyon potansiyeli oluşturdukları gösterilmiştir (Moyer ve ark., 1992).

3.2. Mitokondriyal Disfonksiyonlar

Bir hücre organeli olan mitokondriler elektrokimyasal nörotransmisyonun devamlılığı ve hücre onarımı gibi

fonksiyonları gerçekleştirmek için gereken adenozin trifosfat (ATP) üretimini sağladıkları dentritler ve aksonlar boyunca dağılmış durumdadır (Mattson ve ark., 2008). Hücrel enerji metabolizmasındaki bu temel görevlerine ek olarak; gen transkripsiyonunu düzenlemede ve Ca^{2+} homeostazında da kritik roller oynamaktadır (Mattson ve Arumugam, 2018). Nöral yaşlanma sırasında mitokondriyal fonksiyonlardaki azalma ile birlikte sirtuin ailesinin protein deasetilazları da dahil olmak üzere nöronal fonksiyon ve canlılık için kritik olan NAD^+ bağımlı enzimlerin aktivitesini olumsuz etkileyecek olan hücrel NAD^+ seviyelerinde ve NAD^+ : $NADH$ oranında düşüş görülmektedir (Fang ve ark., 2017).

Sinaptik veziküller, aktin filamentleri ve plazma membranı ile etkileşimi sonucu nörotransmitter salınımını kontrol eden birçok molekül tanımlanmıştır. Bunlar arasında sinapsinler, sinaptofizin, sinaptobrevin, kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinazlar (CamKII) ve kalsinörin gibi fosfatazlar bulunmaktadır (Bajjalieh ve Scheller, 1995). Bu proteinlerin işlevleri fosforilasyon mekanizmaları ile düzenlenmektedir. Bu düzenlemelerde Ca^{2+} ve ATP gelişim aşaması ve yetişkin plastisitesini düzenlemede büyük rol oynamaktadır. Mitokondri, plazma membranında bulunan voltaja bağlı kanallar aracılığıyla sitoplazmaya giren ve endoplazmik retikulum depolarından salınan Ca^{2+} moleküllerinin kalsiyumun hızla uzaklaştırılmasını sağlayarak lokalize Ca^{2+} sinyallerinin düzenlenmesinde görev almakta olduğundan, plastisite üzerindeki etkisi de oldukça yüksektir (Friel, 2000).

Yaşlanmanın beyin hücrelerindeki mitokondri organellerini nasıl etkilediği ile ilgili çeşitli teknik yaklaşımlar kullanılmıştır. Deney hayvanlarının beyin dokularından izole edilen mitokondrilerin birçok özellik yönünden karşılaştırılması sonucu yaşa bağlı birçok değişiklik ortaya koyulmuştur. Bu değişiklikler arasında, mitokondriyal genişleme ve parçalanmada artış; mitokondriyal DNA üzerindeki oksidatif strese bağlı hasarda artış; elektron taşıma sistemindeki fonksiyonel bozukluklardaki artış; depolarize membran durumundaki mitokondri sayısındaki artış; bozulmuş Ca^{2+} işleme artış ve apoptoz sürecinde önemli bir role sahip olan mitokondriyal membran geçirgenliği geçiş bölgeleri (mPTP) oluşumunu tetiklemek için gereken eşik değerindeki azalış bulunmaktadır (Mattson ve Arumugam, 2018).

3.3. Oksidatif Stres ve Hücre Stres Yanıtları

Diğer tüm hücrelerde olduğu gibi nöronlar da biyokimyasal işlevler için enerji kaynağı olarak ATP kullanır ve oksidatif fosforilasyonun sonucu olarak reaktif oksijen türleri üretir. Elektriksel uyarılabilirlik ve nöronların yapısal ve sinaptik karmaşıklığı ise hücrel sistemler üzerinde ATP ve reaktif oksijen türleri (ROT) üreten veya bunlara yanıt veren mekanizmalar açısından diğer hücrelere kıyasla daha karmaşık gereklilikleri beraberinde getirir. Aksonlarda ve presinaptik terminallerde bulunan mitokondri, bu yapılar

yoğunlaşan iyon pompalarının depolarizasyon ve nörotransmitter salınımını ardından iyon gradyanlarını eski haline getirmesi için ATP kaynakları sağlamaktadır; ayrıca mitokondri kalsiyum seviyelerini ve ROT üretimini düzenlemede aldığı roller neticesinde sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (Mattson ve Liu, 2002).

Oldukça yüksek enerji tüketimi gösteren ve bu sebeple reaktif oksijen türü üretiminin de yüksek olduğu sinapslar, bu özelliklerinden dolayı yaşlanma, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ile akut iskemi ve travma sonrası stres bozukluğu gibi durumlara karşı yüksek risk altındadırlar. Çeşitli sinaps proteinleri üzerinde enerji azalması veya yüksek oksidatif hasarın artması, yerel Ca^{2+} homeostazının düzensizliği ile sinaptik dejenerasyona yol açmaktadır. Nörodejeneratif bozuklukların deneysel modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda enerji verimliliğini artıran diyet programları ve farmakolojik manipülasyonlar ile oksijen radikalleri üretimini azaltmanın sinaptik dejenerasyonu ve nöronal ölümü önleyebildiği gösterilmiştir (Sullivan ve ark., 2000).

Farmakolojik ajanlar kullanılarak nitrik oksit (NO) üretiminin tetiklendiği ya da nitrik oksit sentaz enziminin inhibe edildiği deneylerde, nitrik oksit molekülünün uzun dönem potansiyasyon (UDP) indüksiyonu üzerine etkisi gözlemlenmiştir (Bohme ve ark., 1991). Bunu destekleyen diğer çalışmalarda, postsinaptik Ca^{2+} akışına yanıt olarak üretilen NO moleküllerinin postsinaptik dentritten salınarak presinaptik terminale hareket ettiği ve burada glutamat nörotransmitter salınımını tetiklediği belirlenmiştir (Schuman ve Madison, 1991). Ek olarak, *in vivo* çalışmalarda NO sinyallemesinin öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki etkisi gösterilmiştir (Bohme ve ark., 1993).

Ca^{2+} ile aktive edilmiş kinazlardan biri olan CamKII, NO sentazı da aktive eder. NO daha sonra, nöronları eksitotoksik ve metabolik strese karşı koruyan aşağı akış yollarını devreye sokan siklik guanozin monofosfat (sGMF) oluşturmak için çözünür guanilat siklazı aktive eder (Knott ve ark., 2017). Ca^{2+} bağımlı CaMKII sinyallemesinin bozukluğu, yaşlanma sırasında nöronal disfonksiyona sebep olabilecek nöral mitokondriyal dinamikleri etkiler (Jiang ve ark., 2015). Normal yaşlanma sırasında hipokampusta NO üretimi ve ilişkili sinyal yolları bozulur. NO metabolizmasının ve sinyalizasyonunun restorasyonu ile farelerde yaşa bağlı bilişsel eksikliklerin iyileştirebildiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

Yapılan bir başka çalışmada, diyet kısıtlamasının (azaltılmış kalori alımı ve periyodik açlık) kortikal sinaptik terminallerin oksidatif strese karşı direncini arttırdığı belirlenmiştir (Guo ve ark., 2000). Diyet kısıtlamasının protein şaperonlarının ekspresyonunu artırarak nöral plastisiteyi arttırabileceği ifade edilmektedir (Prolla ve Mattson, 2001). Takviye gıdalar veya antioksidan alımının birçok nörodejeneratif hastalık

ile ilgili çalışmada verimliliği arttırdığı bildirilmiştir. Örneğin, Alzheimer Hastalığı (Mark ve ark., 1995), amyotrofik lateral skleroz (ALS) (Gurney ve ark., 1996) ve iskemi (Kitagawa ve ark., 2002) modellerinde E vitamininin, elde edilen sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir.

Kronik kontrolsüz stres (psikolojik veya fiziksel) nöronal plastisiteyi bozarak hipotalamik-hipofiz- adrenal eksenin hiperaktivasyonu ve glukokortikoid seviyelerinin yükselmesini (insanlarda kortizol ve kemirgenlerde kortikosteron) içeren mekanizmalarla nöronları dejenerasyona yatkın hale getirebilir. Glukokortikoid seviyelerinin sürekli yükselmesi, bir büyüme faktörü olan ve nöron gelişiminde, canlılığında ve işlevlerinin sürdürülmesinde önemli rol oynayan beyin türevli nörotrofik faktör (BTNF) ekspresyonunu engeller; böylece sinaptik plastisiteyi bozar ve dejenerasyona karşı nöronal savunmasızlığı artırır (McEwen ve Morrison, 2013).

3.4. Apoptoz ve Apoptotik Yolaklar

Nöronal plastisitede rol alabilen apoptotik sinaptik kaskadlar, belirli tipte iyonotropik glutamat-reseptör alt birimlerini parçalayabilen ve böylece sinaptik plastisiteyi değiştirebilen kaspazların aktivasyonunu içerir. Kaspazlar aynı zamanda, gelişen nöronların büyüme konilerindeki hücre iskeleti protein substratlarını da parçalayabilir ve böylece akson veya dendrit büyümesini düzenleyebilir. Par-4 ve tümör baskılayıcı protein p53, sinaptik ve gelişimsel plastisitede de işlev görebilen pro-apoptotik proteinlerdir. Büyüme konileri ve sinapsların plastisitesini düzenleyen anti-apoptotik sinyallerin örnekleri arasında nörotrofik faktör ile aktive olan kinaz kaskadları, kalsiyum aracılı aktin depolimerizasyonu ve transkripsiyon faktörü NF-kappaB'nin aktivasyonu yer almaktadır. Apoptozu kontrol eden sinyalleşme mekanizmalarının çoğu, fizyolojik koşullar altında nöronal devrelerin yapısal ve fonksiyonel plastisitesinin düzenlenmesinde de rol oynar (Gilman ve Mattson, 2002).

Bir kaspaz proteini olan ve kaspaz-8 ve kaspaz-9 ile etkileşime giren ve *CASP3* geni tarafından kodlanan kaspaz-3 enziminin ve apoptozun mitokondriyal yolağının, uzun süreli depresyon (USD) indüksiyonunda kritik bir rol oynadığı bildirilmektedir. Kaspaz-3 üretimi engellenmiş farelerde, hipokampus CA1 nöronlarında NMDA reseptörüne bağımlı USD engellenirken, UDP normal olarak indüklenmeye devam edebilir. USD aynı zamanda, kaspaz-3 (yürütücü kaspaz) ve kaspaz-9'un farmakolojik inhibisyonu ile spesifik olarak bloke edilir; ancak kaspaz-1 inhibitöründen etkilenmemektedir (Z. Li ve ark., 2010).

Kaspaz-1 (interlökin-1 β -dönüştürücü enzim, ICE), kaspaz ailesinin tanımlanmış ilk memeli üyesidir. Aktif kaspaz-1, interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) sitokinlerini proteolitik olarak işler ve aynı zamanda iyi bilinen bir proinflamatuvar kaspazdır (J. Li ve Yuan, 2008). Proinflamatuvar fonksiyonuna ek olarak, aktif kaspaz-1'in UDP'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir peptid kaspaz-1

inhibitörü (z-YVAD-FMK) hipokampal dilimlere uygulandığında, NMDA reseptör bağımlı UDP'yi güçlendirmektedir (Lu ve ark., 2006).

Bozulmuş sinaptik plastisite, Alzheimer Hastalığının patofizyolojisinde de rol oynar. *İn vitro* hipokampal dilimlere iki saat süreyle uygulanan amiloid β 1-42 (A β 1-42) UDP'yi inhibe eder. Bu A β aracılı inhibisyon, apoptozun mitokondriyal yoluna, kaspaz-3'e, AKT'nin kaspazlar tarafından bölünmesine bağlıdır (Jo ve ark., 2011). A β tarafından UDP'nin bozulması, NMDA reseptör fonksiyonunu gerektirir ve tersine, A β , USD'yi geliştirebilir (S. Li ve ark., 2009). Bununla birlikte, USD'den farklı olarak kaspaz-9 inhibitörü, A β 'nin UDP üzerindeki etkisini engellemez; bu da A β 'nin hem mitokondri bağımlı hem de mitokondri bağımsız yollarla kaspaz-3'ü aktive edebileceğini düşündürmektedir (Jo ve ark., 2011).

3.5. Hücreler Arası Etkileşimdeki Değişimler

Yaşa bağlı olarak sıçanlarda aksodendritik sinaps sayısında %27'ye varan azalma (Geinisman ve ark., 1977) ve dentat girusdaki eksitatör postsinaptik potansiyelinde (EPSP) düşüş gözlenmiştir. Elektrofizyolojik veriler, yaşlanan hayvanların dentat girusundaki sinaps sayısında azalma olduğuna dair gözlemi desteklemektedir (Barnes, 1979; Barnes ve McNaughton, 1980). Bu azalmaya, prefrontal yol - dentat girus granül hücre sinapsında presinaptik potansiyel amplitütündeki azalma eşlik etmektedir (Barnes ve ark., 2000). Yaşlı granül hücrelerde dentat girusa EPSP'deki artışa α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptör aktivitesindeki artış aracılık eder. Bu durumun azaltılmış medial prefrontal yol girdisine yanıt olarak postsinaptik duyarlılığı arttıran telafi edici bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (Barnes ve ark., 1992).

Yaşlı sıçanlarda dentat girusdaki aksosipinöz sinapslardaki azalmanın mekansal hafızada bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir (Geinisman ve ark., 1986). Yaşlı sıçanlarda genç olanlara kıyasla UDP süreçlerinde de eksiklik gözlenmiştir (Dieguez ve Barea-Rodriguez, 2004).

Yaşa bağlı plastisite bozukluklarının Ca²⁺ hipotezi ile uyumlu olarak, yaşlı sıçanların USD'ye (Norris ve ark., 1996) ve UDP'nin (Foster ve Norris, 1997) tersine çevrilmesine genç sıçanlara göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hücre içi Ca²⁺ depolarından Ca²⁺ salınımının inhibe edilmesinin, yaşlı nöronlarda USD'yi zayıflattığı gösterilmiştir (Kumar ve Foster, 2005).

3.6. Gen Anlatımındaki Değişimler

UDP'nin devamlılığının sağlanabilmesi için gen anlatımı ve protein sentezinin gerekliliği bilinmektedir. Uyarana ilk yanıt veren genler olan ani erken genler (AEG'lerin) nöral plastisitedeki rolü, 1987 yılında nöbete neden olan AEG *c-fos* gen anlatımının araştırılması ile başlamıştır (Morgan ve ark., 1987). Sonraki çalışmalarda AEG'lerin mekansal keşif gibi davranışlar sırasında aktive edildiklerini göstermiştir (Guzowski ve ark., 1999).

AEG'lerin anlatımını indükleyen en önemli olay CREB (cAMP yanıt elementi) fosforilasyonudur. Fosforillenen CREB, daha sonra protein kodlayacak olan AEG mesajcı RNA'larının (mRNA) anlatımını arttırır.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, CA1 bölgesindeki gen anlatımı değişikliklerinin, yaşa bağlı bilişsel fonksiyonlardaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Transkripsiyonun ardından *Narp* (nöronal aktivitesi düzenlenmiş pentraksin) geni mRNA'sı sinapsa göç eder (Reti ve ark., 2002) ve AMPA reseptörlerinin postsinaptik membranda kümelenmesini düzenler (O'Brien, 1999). *Arc* (aktivite ile regüle edilen sitoskeletal gen) geni mRNA'sı ise dendritte konumlanarak (Steward ve ark., 1998) aktive edilmiş dendritlerin yeniden düzenlenmesinde rol oynar (Lyford, 1995). *Arc* gen anlatımı UDP'nin korunması devamlılığı ve uzun dönem hafıza için gereklidir (Guzowski, 2000). *Arc* ve *Narp* genlerinin anlatımının yaşlı sıçanlarda azaldığı tespit edilmiştir (Blalock, 2003).

4. Bilişsel Süreçlerde Yaşa Bağlı Değişimler

Genç bireyler ile karşılaştırıldığında, yaşlı bireylerde epizodik hafızanın azaldığı ve bağlamsal detayların hatırlanmasında eksiklikler olduğu gösterilmiştir (McIntyre ve Craik, 1987). Buna ek olarak; yaşlı insanlarda (Newman ve Kasznai, 2000), maymunlarda (Rapp ve ark., 1997), köpeklerde (Head, 1995) ve sıçanlarda (Gallagher ve Rapp, 1997; Markowska, 1989) mekansal navigasyonu test etmek için düzenlenen görevlerde de başarısızlıklar görülmüştür. Bu bulgular hipokampal fonksiyonların yaş ile birlikte sınırlandığı düşüncesini desteklemektedir (Rosenzweig ve Barnes, 2003).

5. Yaygın Görülen Nöredegeneratif Patolojiler ve Yaşlanma

İnsan vücudunda hücre bölünmesinin ve hücre metabolizmasının 25 yaşına kadar yüksek ve artan bir fonksiyonellikle devam ettiği düşünülmektedir. Bu yaşın ötesinde, metabolizmanın ve hücre hasarlarının ürünleri birikmeye başlar ve yaşlanmanın fenotipleri ortaya çıkarak hastalık oluşumuna neden olur. Yaşa bağlı bu hastalıklar arasında nöredegeneratif hastalıklar geri döndürülemezlikleri, etkili tedavilerinin olmaması, beraberinde getirdiği sosyal ve ekonomik yükleri nedeniyle en çok ilgi çeken konular arasındadır. Yaşlanma; yaygın bir demans türü olan Alzheimer, idiyopatik Parkinson ve iskemik inme gibi serebrovasküler hastalıklar için büyük bir risk faktörüdür (Hung ve ark., 2010).

Huntington hastalığı, Huntingtin genindeki trinükleotid (CAG, glutamin kodlayan) tekrarlarının neden olduğu kalıtsal bir nöredegeneratif bozukluktur ve striatumdaki nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan istemsiz hareketlerle karakterize edilip; bilişsel ve psikiyatrik bozukluklara da sebep olmaktadır (Cattaneo ve ark., 2001). Mutant Huntingtin proteinini eksprese eden

kültürlenmiş hücreler ve transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmalar, Huntington hastalığının, kaspazların ve apoptozun aktivasyonuna yol açabilen vezikül geri dönüşümündeki bir kusurdan kaynaklandığını göstermektedir. Huntington hastalığında sonunda ölen nöronlarda ATP tükenmesinin ve artmış oksidatif stresin meydana geldiği açıktır (Mattson ve ark., 2002).

İdiyopatik parkinson hastalığı, yaşlanmanın ayırt edici özelliklerinin şiddetlenmesini içeren bir seyir izleyerek yaşlanmanın moleküler patogenezi için iyi bir örnektir. 60 yaş üstü popülasyonun %1-2'sinde görülen; Alzheimer tipi demans ardından ikinci sırada en yaygın görülen nöredegeneratif hastalıktır (Yazar ve Olgun Yazar, 2019). İdiyopatik Parkinson hastalığında görülen bu seçici dopamnerjik nöron kaybının etiyojisi hala tam olarak bilinmemekte fakat dejenerasyona uğrayan nöronların çoğunda demiri bağlayan amiloid oluşumları gözlenmiştir. Demirin hücre içi depolanma ve birikiminden sorumlu olduğu düşünülen α -sinükleinin yapısal değişimi sebebi ile bu durumun ortaya çıktığı düşünülmektedir (Gürer ve ark., 2016). Oksidatif hasar, düzensiz nöral Ca^{2+} homeostazi, bozulmuş DNA onarım mekanizmaları, bozulmuş adaptif hücrel stres tepkileri, anormal nöral ağ aktivitesi ve nöroinflamasyon, hastalığın seyri sırasında etkilenen beyin bölgelerinde meydana gelmektedir (Surmeier ve ark., 2017). Yaşla ilgili bu değişikliklerin her biri, nöronların α -sinüklein patolojisine ve mitokondriyal ve otofaji işlev bozukluğuna karşı savunmasızlığını artırır (Menzies ve ark., 2017). α -sinükleinin mitokondri ile etkileşime girdiği ve enerjiye bağlı bir şekilde mitokondriye aktarıldığı ve mitokondri içinde birikiminin elektron taşıma sisteminin bozulmasına, mitokondriyal zar potansiyelinin azalmasına ve ROS üretiminin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (Devi ve ark., 2008; Parihar ve ark., 2009). Bu değişikliklerin etkisi, yaşlanan substantia nigra (SN) nöronlarında bulunan mitokondriyal bozuklukların artması olabilir.

Alzheimer hastalığında; bir lipid peroksidasyon ürünü olan 4-hidroksinonenal (HNE) tarafından modifiye edilen proteinler, yaşlanma sırasında beyinde birikir ve HNE, amiloid öncü proteini (APP)'nin γ -sekretaz bölünmesini artırarak özellikle nörotoksik bir A β (A β 42) formunun üretimini artırır. Bir HNE temizleyici histidin analogunun uygulanması, 3xTgAD fare modellerinin beyinlerinde A β 42 üretimini azaltır; bu da HNE birikimini baskılayacak terapötik uygulamaların geliştirilebilme olasılığına işaret etmektedir. Ayrıca, A β toplama ve nöronların zarı üzerinde birikimi ile ROS üretilir; zar lipid peroksidasyonu oluşur ve HNE üretilir (Keller ve ark., 1997). Veriler, HNE'nin membran iyonu tetikleyici ATPaz'ların ve glikoz ve glutamat taşıyıcılarının işlevini bozarak A β ilişkili nörotoksositeye sebep olduğunu; böylece nöral hiper uyarılabilirliğe ve nöral Ca^{2+} homeostazının bozulmasına sebep olarak nöronları eksitotoksosite ve metabolik yetmezliğe karşı savunmasız hale getirdiğini göstermektedir (Mattson, 2009).

HNE ayrıca lizozom fonksiyonunu doğrudan bozar ve

daha sonra nöronlardan atılmak üzere ekstraselüler veziküllerde (EV) A β birikmesine neden olur. EV'ler Alzheimer ilerledikçe A β patolojisini nöral ağlar arasında, içinde ve arasında yayabilir (Zhang ve ark., 2017). DNA onarımı, nörotrofik faktör sinyali ve mitokondriyal fonksiyondaki orta dereceli bozukluklar dahi, A β 'ya maruz kaldıklarında nöronları ölüme karşı savunmasız hale getirebilir (Camandola ve Mattson, 2017). Bunlar oksidatif hasarın, bozulmuş otofaji mekanizmasının, Ca²⁺ homeostazı hasarının ve anormal nöral ağ aktivitesinin A β patolojisiyle karşılıklı olarak etkileşime girerek sinaptik disfonksiyona ve nöronal ölüme neden olmasına örneklerdir.

55 yaşından sonra her 10 yılda bir inme riski ikiye katlanmakta olup; yaşlanma en önemli risk faktörüdür (Yousufuddin ve Young, 2019). İnme, beyin bir kısmına kan akışı kesildiğinde meydana gelen, yaşamı tehdit eden ciddi bir tıbbi durumu olup; %85'i iskemik, %15'i hemorajik inmelerden oluşmaktadır. Hemorajik inme, bir kan damarında gerçekleşen yırtılma gibi durumların sonucunda oluşan kanamalar sebebi ile meydana gelmektedir (Béjot ve Garnier, 2021). Bir beyin damarındaki kan akışı bir pıhtı oluşumu ile kesintiye uğradığında ise iskemik inme meydana gelir, bunu genellikle pıhtının çözülmesi ve arter tarafından sağlanan beyin dokusunun reperfüzyonu izler. Serebral iskemik inme, hücrelerin nekroz nedeniyle hızla öldüğü ve hücrelerin kısmi iskemiyeye maruz kaldığı ve nöronların gecikmiş apoptotik hücre ölümüne uğradığı bir çekirdek bölgesinin ve bunu çevreleyen penumbranın gelişmesine neden olur (Moskowitz ve ark., 2010). Serebral iskemik inme sırasında nöronların ölümünden sorumlu olan hücrel ve moleküler mekanizmalar enerji yoksunluğu ve mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite, hücrel Ca²⁺ aşırı yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve inflamasyon dahil olmak üzere normal beyin yaşlanması sırasında meydana gelen değişikliklerin çoğunu içerir (Weinstein ve ark., 2004). Beyin dokusu perfüzyonunun tamamen kesilmesi, iskemik çekirdekteki nöronlarda hızlı ve yıkıcı bir şekilde ATP tükenmesine neden olur. Bu durum da sürekli membran depolarizasyonu, Na⁺ akışı, hücre şişmesi ve nekroza neden olur. Reperfüzyon sırasında, mPTP ve kaspaz adı verilen sistein proteazlarının aktivasyonunun aracılığıyla Ca²⁺ homeostazında düzensizlikler meydana gelir ve bu da apoptozu tetikler. İnme hayvan modellerinde yaşlanmanın temel mekanizmalarını (metabolik bozulma, aşırı uyarılma, Ca²⁺ + düzensizliği, oksidatif stres, bozulmuş adaptif stres yanıtı sinyali ve inflamasyon) ve apoptozu hedefleyen girişimler, beyin hasarını azaltabilmektedir (Simon ve Shiraishi, 1990).

6. Tartışma ve Sonuçlar

Normal yaşlanma sürecinde, yaşa bağlı olarak bilişsel fonksiyonlarda azalma görülmektedir. Tarihteki ilk çalışmalarda bilişsel fonksiyonlardaki bu azalma, nöral hücrelerin yüksek miktarda kaybına ve dendritik dallanmadaki bozulmalara bağlanmıştır (Scheibel, 1979).

Ancak, yaşlanma sırasında görülen nöral değişiklikler çok seçici ve bölgeye özgü değişikliklerdir. Dolayısı ile tüm beyin bölgelerinde yaşlanma sebebi ile aynı değişikliklerin olduğu yönünde bir genelleme yapmak mümkün değildir.

Tüm beyin bölgelerine kıyasla PFK ve hipokampus yaşa bağlı değişikliklere karşı en savunmasız bölgelerdir. Bu bölgeler arasında da yaşlanmaya bağlı etkiler farklılık göstermektedir. PFK nöronları yaşa bağlı değişimlere çok duyarlıdır ve insanlar ile sıçanlarda dendritik dallanmanın azalması ile sonuçlanır (Grill ve Riddle, 2002; Markham ve Juraska, 2002). Aynı zamanda yaşlanmış PFK nöronlarında Ca²⁺ düzensizliğine dair kanıtlar bulunmuş olsa bile bu durumun sonuçları ve nöronlara etkileri kesin olarak bilinmemektedir (Chang ve ark., 2005). Yaşlanmanın hipokampal fonksiyonlardaki etkisine dair daha fazla bilgi bulunmaktadır. Ca²⁺ düzensizliği ve sinaptik bağlantılardaki değişimler, plastisite ve gen anlatımını etkilemektedir (Nicholson ve ark., 2004). Bu etkinin sonucu olarak hipokampusta nöral aktivitelerde değişiklikler gözlenmektedir.

Hücre içi Ca²⁺ homeostazı, mitokondriyal fonksiyonlar, oksidatif stres ve apoptotik mekanizmaların tek başlarına veya birbirleri ile olan etkileşimleri sebebi ile dolaylı yoldan bozulmaları ile ortaya çıkan moleküler disfonksiyonlar, yaşlanmanın ardındaki patolojik süreçleri açıklamada ön planla tutulmaktadır. Nöral plastisitenin de dolaylı veya doğrudan bu mekanizmalardaki problemlerden etkilenmesi; yeni sinaptik bağlantıların oluşumuna ket vurma ve var olan sinapsları koruyamama gibi etkileri sebebi ile kognitif bozukluklara yol açmaktadır.

Nöral plastisite ve yaşlanma arasındaki bu ilişkinin aydınlatılması aynı zamanda nörodejeneratif hastalıkları anlama ve tedavi seçenekleri üretme konularına moleküler düzeyde ışık tutacaktır. Beyin yaşlanma süreci mekanizmasının tespiti ve iyi bir şekilde anlaşılmasıyla yaşlanmaya ve yaşlanmaya çok benzer moleküler alt yapıya sahip nörodejeneratif hastalıklara karşı verimli terapötik yaklaşımlar geliştirilerek, yaşlanmaya bağlı bilişsel fonksiyonlardaki azalmanın etkileri en aza indirgenebilir, nörodejeneratif hastalıkların hayat kalitesini düşürücü etkileri hafifletilebilir ve semptomların ilerleyişi yavaşlatılabilir. Dünyadaki ortalama yaşam süresindeki artış göz önüne alındığında, beyindeki mekanizmalarda yaşa bağlı değişimlerin analiz edilerek bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın önüne geçilmesi önem arz etmektedir.

Katkı Oranı Beyanı

Tüm yazarlar eşit oranda katkıya sahiptir. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Bajjalieh SM, Scheller RH. 1995. The biochemistry of neurotransmitter secretion. *J Biol Chem*, 270: 1971-1974.
- Ball MJ. 1977. Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. A quantitative study. *Acta Neuropathol Berl*, 37.
- Barnes CA. 1979. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 93.
- Barnes CA. 1994. Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. *Trends Neurosci*, 17.
- Barnes CA, McNaughton BL. 1980. Physiological compensation for loss of afferent synapses in rat hippocampal granule cells during senescence. *J Physiol Lond*, 309.
- Barnes CA, Rao G, Foster, T. C, McNaughton, B. L. 1992. Region-specific age effects on AMPA sensitivity: electrophysiological evidence for loss of synaptic contacts in hippocampal field CA1. *Hippocampus*, 2.
- Barnes CA, Rao G, Houston FP. 2000. LTP induction threshold change in old rats at the perforant path-granule cell synapse. *Neurobiol Aging*, 21.
- Beard JR, Officer A, De Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Chatterji S. 2016. The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet*, 387: 2145-2154.
- Béjot Y, Garnier P. 2021. Cerebral ischemia. *Hormesis Health Disease*, 185-200.
- Blalock EM. 2003. Gene microarrays in hippocampal aging: statistical profiling identifies novel processes correlated with cognitive impairment. *J Neurosci*, 23.
- Bohme GA, Bon C, Lemaire M, Reibaud M, Piot O, Stutzmann JM, Blanchard JC. 1993. Altered synaptic plasticity and memory formation in nitric oxide synthase inhibitor-treated rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90(19), 9191-9194.
- Böhme GA, Bon C, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. 1991. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *European J Pharmacol*, 199(3): 379-381.
- Brizzee KR, Ordy JM, Bartus RT. 1980. Localization of cellular changes within multimodal sensory regions in aged monkey brain: possible implications for age-related cognitive loss. *Neurobiol Aging*, 1.
- Brody H. 1955. Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 102.
- Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, Rajah MN. 2018. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Rev Neurosci*, 19: 701-710.
- Camandola S, Mattson MP. 2017. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO J*, 36(11): 1474-1492.
- Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S. 2001, Mart 1. Loss of normal huntingtin function: New developments in Huntington's disease research. *Trends in Neurosci*, 24: 182-188.
- Chang YM, Rosene DL, Killiany RJ, Mangiamele LA, Luebke JL. 2005. Increased action potential firing rates of layer 2/3 pyramidal cells in the prefrontal cortex are significantly related to cognitive performance in aged monkeys. *Cereb Cortex*, 15.
- Coleman PD, Flood DG. 1987. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 8.
- Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. 2008. Mitochondrial import and accumulation of α -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *J Biol Chem*, 283(14): 9089-9100.
- Dieguez D, Barea-Rodriguez EJ. 2004. Aging impairs the late phase of long-term potentiation at the medial perforant path-CA3 synapse in awake rats. *Synapse*, 52.
- Fang EF, Lautrup S, Hou Y, Demares, TG, Croteau DL, Mattson MP, Bohr VA. 2017. NAD+ in aging: Molecular mechanisms and translational implications. *Trends in Molec Med*, 23: 899-916.
- Foster TC, Norris CM. 1997. Age-associated changes in Ca2+-dependent processes: relation to hippocampal synaptic plasticity. *Hippocampus*, 7.
- Friel DD. 2000. Mitochondria as regulators of stimulus-evoked calcium signals in neurons. *Cell Calcium*, 28: 307-316.
- Gallagher M, Rapp PR. 1997. The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu Rev Psychol*, 48.
- Geinisman Y, Bondareff W, Dodge JT. 1977. Partial deafferentation of neurons in the dentate gyrus of the senescent rat. *Brain Res*, 134.
- Geinisman Y, de Toledo-Morrell L, Morrell F. 1986. Loss of perforated synapses in the dentate gyrus: morphological substrate of memory deficit in aged rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83.
- Gilman CP, Mattson MP. 2002. Do apoptotic mechanisms regulate synaptic plasticity and growth-cone motility? *Neuro Molec Med*, 2: 197-214.
- Grill JD, Riddle DR. 2002. Age-related and laminar-specific dendritic changes in the medial frontal cortex of the rat. *Brain Res*, 937.
- Guo Z, Ersoz A, Butterfield DA, Mattson MP. 2000. Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals: Preservation of glucose and glutamate transport and mitochondrial function after exposure to amyloid β -peptide, iron, and 3-nitropropionic acid. *J NeuroChem*, 75(1): 314-320.
- Gürer R, Aydın Ş, Gökçe D, Ayaz T, Işık N. 2016. İdiyopatik Parkinson hastalığında serüloplazminin nörodejenerasyonda rolü. *Türk Noroloji Derg*, 22(1): 19-25.
- Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, Doble A, Taylor CP, Andrus PK, Hall ED. 1996. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Annals Neurol*, 39(2): 147-157.
- Guzowski JF. 2000. Inhibition of activity-dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. *J Neurosci*, 20.
- Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF. 1999. Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *Nature Neurosci*, 2.
- Head E. 1995. Spatial learning and memory as a function of age in the dog. *Behav Neurosci*, 109.
- Hung CW, Chen YC, Hsieh WL, Chiou SH, Kao CL. 2010. Kasım. Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 9.
- Jiang HC, Hsu JM, Yen CP, Chao CC, Chen RH, Pan CL. 2015. Neural activity and CaMKII protect mitochondria from fragmentation in aging *Caenorhabditis elegans* neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(28): 8768-8773.
- Jo J, Whitcomb DJ, Olsen KM, Kerrigan TL, Lo SC, Bru-Mercier G, Cho K. 2011. A β 1-42 inhibition of LTP is mediated by a signaling pathway involving caspase-3, Akt1 and GSK-3 β . *Nat Neurosci*, 14(5): 545-547.
- Keller JN, Pang Z, Geddes JW, Begley JG, Germeyer A, Waeg G, Mattson MP. 1997. Impairment of glucose and glutamate transport and induction of mitochondrial oxidative stress and dysfunction in synaptosomes by amyloid β -peptide: Role of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *J NeuroChem*, 69(1): 273-284.
- Keuker JI, Luiten PG, Fuchs E. 2003. Preservation of

- hippocampal neuron numbers in aged rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*, 24.
- Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, Takasawa KI, Tanaka S, Sasaki T, Hori M. 2002. Protective effect of apolipoprotein E against ischemic neuronal injury is mediated through antioxidant action. *J Neurosci Res*, 68(2): 226-232.
- Knott EP, Assi M, Rao SNR, Ghosh M, Pearse DD. 2017. Phosphodiesterase inhibitors as a therapeutic approach to neuroprotection and repair. *Interl J Molec Sci*, 18.
- Kumar A, Foster TC. 2005. Intracellular calcium stores contribute to increased susceptibility to LTD induction during aging. *Brain Res*, 1031.
- Landfield PW. 1988. Hippocampal neurobiol mechanisms of age-related memory dysfunction. *Neurobiol Aging*, 9.
- Li J, Yuan J. 2008. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27: 6194-6206.
- Li S, Hong S, Shepardson NE, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D. 2009. Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 62(6): 788-801.
- Li Z, Jo J, Jia JM, Lo SC, Whitcomb DJ, Jiao S, Sheng, M. 2010. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization. *Cell*, 141(5): 859-871.
- Lu C, Wang Y, Furukawa K, Fu W, Ouyang X, Mattson MP. 2006. Evidence that caspase-1 is a negative regulator of AMPA receptor-mediated long-term potentiation at hippocampal synapses. *J Neuro Chem*, 97(4): 1104-1110.
- Lyford GL. 1995. Arc, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. *Neuron*, 14.
- Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA, Mattson MP. 1995. Amyloid β -peptide impairs ion-motive ATPase activities: Evidence for a role in loss of neuronal Ca^{2+} homeostasis and cell death. *J Neuroscience*, 15(9): 6239-6249.
- Markham JA, Juraska JM. 2002. Aging and sex influence the anatomy of the rat anterior cingulate cortex. *Neurobiol Aging*, 23.
- Markowska AL. 1989. Individual differences in aging: behavioral and neurobiology correlates. *Neurobiol Aging*, 10.
- Mattson MP. 2009. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Experiment Gerontol*, 44: 625-633.
- Mattson MP, Arumugam TV. 2018. Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metabol*, 27: 1176-1199.
- Mattson MP, Duan W, Maswood N. 2002, Nisan. How does the brain control lifespan? *Ageing Res Rev*, 1: 155-165.
- Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. 2008, Aralık 10. Mitochondria in Neuroplasticity and Neurological Disorders. *Neuron*, 60: 748-766.
- Mattson MP, Liu D. 2002. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuro Molec Med*, C. 2: 215-231.
- McEwen BS, Morrison JH. 2013. The Brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*, 79: 16-29.
- McIntyre JS, Craik FI. 1987. Age differences in memory for item and source information. *Can J Psychol*, 41.
- Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, Rubinsztein DC. 2017. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron*, 93: 1015-1034.
- Merrill DA, Chiba AA, Tuszynski MH. 2001. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. *J Comp Neurol*, 438.
- Merrill DA, Roberts JA, Tuszynski MH. 2000. Conservation of neuron number and size in entorhinal cortex layers II, III, and V/VI of aged primates. *J Comp Neurol*, 422.
- Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. 1987. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Sci*, 237.
- Morrison JH, Hof PR. 1997. Life and death of neurons in the aging brain. *Sci*, 278.
- Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. 2010. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 67: 181-198.
- Moyer JR, Thompson LT, Black JP, Disterhoft JF. 1992. Nimodipine increases excitability of rabbit CA1 pyramidal neurons in an age- and concentration-dependent manner. *J Neurophysiol*, 68.
- Newman M, Kasznaik A. 2000. Spatial memory and aging: performance on a human analog of the Morris water maze. *Aging Neuropsychol Cogn*, 7.
- Nicholson DA, Yoshida R, Berry RW, Gallagher M, Geinisman Y. 2004. Reduction in size of perforated postsynaptic densities in hippocampal axospinous synapses and age-related spatial learning impairments. *J Neurosci*, 24.
- Niesen CE, Baskys A, Carlen PL. 1988. Reversed ethanol effects on potassium conductances in aged hippocampal dentate granule neurons. *Brain Res*, 445.
- Norris CM, Korol DL, Foster TC. 1996. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. *J Neurosci*, 16.
- O'Brien RJ. 1999. Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product Narp. *Neuron*, 23.
- Pakkenberg B, Gundersen HJ. 1997. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol*, 384.
- Parihar MS, Parihar A, Fujita M, Hashimoto M, Ghafourifar P. 2009. Alpha-synuclein overexpression and aggregation exacerbates impairment of mitochondrial functions by augmenting oxidative stress in human neuroblastoma cells. *Inter J Biochem Cell Biol*, 41(10): 2015-2024.
- Peters R. 2006. Ageing and the brain. *Postgraduate Med J*, 82: 84-88.
- Potier B, Rascol O, Jazat F, Lamour Y, Dutar P. 1992. Alterations in the properties of hippocampal pyramidal neurons in the aged rat. *Neurosci*, 48.
- Prolla TA, Mattson MP. 2001. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci*, 24.
- Pyapali, G. K, Turner, D. A. 1996. Increased dendritic extent in hippocampal CA1 neurons from aged F344 rats. *Neurobiol. Aging*, 17.
- Rapp PR, Gallagher M. 1996. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93.
- Rapp PR, Kansky MT, Roberts JA. 1997. Impaired spatial information processing in aged monkeys with preserved recognition memory. *Neuro Report*, 8.
- Reti IM, Reddy R, Worley PF, Baraban JM. 2002. Prominent Narp expression in projection pathways and terminal fields. *J Neurochem*, 82.
- Rosenzweig ES, Barnes CA. 2003. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog Neurobiol*, 69.
- Scheibel AB. 1979. The hippocampus: organizational patterns in health and senescence. *Mech Ageing Dev*, 9.
- Schuman EM, Madison DV. 1991. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation.

- Sci, 254(5037): 1503–1506.
- Simon R, Shiraishi K. 1990. N-Methyl-D-Aspartate antagonist reduces stroke size and regional glucose metabolism. *Annals Neurol*, 27(6): 606–611.
- Smith DE, Rapp PR, McKay HM, Roberts JA, Tuszynski MH. 2004. Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J. Neurosci*, 24.
- Steward O, Wallace CS, Lyford GL, Worley PF. 1998. Synaptic activation causes the mRNA for the IEG Arc to localize selectively near activated postsynaptic sites on dendrites. *Neuron*, 21.
- Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW. 2000. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Annals Neurol*, 48(5): 723–729.
- Surmeier DJ, Schumacker PT, Guzman JD, Ilijic E, Yang B, Zampese E. 2017, Şubat 19. Calcium and Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 483: 1013–1019.
- Thibault O, Landfield PW. 1996. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Sci*, 272.
- Turner DA, Deupree DL. 1991. Functional elongation of CA1 hippocampal neurons with aging in Fischer 344 rats. *Neurobiol Aging*, 12.
- Wahl D, Cogger VC, Solon-Biet SM, Waern RVR, Gokarn R, Pulpitel T, Le Couteur DG. 2016. Nutritional strategies to optimise cognitive function in the aging brain. *Ageing Res Rev*, 31: 80–92.
- Weinstein PR, Hong S, Sharp FR. 2004. Molecular identification of the ischemic penumbra. *Stroke*, 35(1), 2666–2670.
- West MJ. 1993. New stereological methods for counting neurons. *Neurobiol Aging*, 14.
- Williams RS, Matthyse S. 1986. Age-related changes in Down syndrome brain and the cellular pathology of Alzheimer disease. *Prog Brain Res*, 70.
- Yazar T, Olgun Yazar H. 2019. Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio according to stage in patients with idiopathic parkinson disease. *Turkish J Neurol*, 25(3): 123–128.
- Yousufuddin M, Young N. 2019. Aging and ischemic stroke. *Aging*, 11(9): 2542–2544.
- Zhang S, Eitan E, Mattson MP. 2017. Early involvement of lysosome dysfunction in the degeneration of cerebral cortical neurons caused by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *J Neurochem*, 140(6): 941–954.