

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
PROJE KESİN RAPORU**

**Yaşlanma Sürecinde AGK-2 Uygulamasının Pankreas Dokusunda  
Apoptoz ve Oksidatif Strese Etkisi**

Prof. Dr. K. Gonca AKBULUT

Saide Muratoğlu

Arzu Keskin Aktan

Cansu Babahan

01/2019-09

17.12.2018-21.02.2020

15.10.2020

Sağlık Bilimleri Enstitü - Fizyoloji Anabilim Dalı

Ankara-2020



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KESİN RAPOR FORMU**

| <b>İÇİNDEKİLER</b>                         | <b>Sayfa</b> |
|--------------------------------------------|--------------|
| <b>Özet</b>                                | <b>3</b>     |
| <b>İngilizce Özet</b>                      | <b>4</b>     |
| <b>Projenin Amacı ve Kapsamı</b>           | <b>5</b>     |
| <b>Projenin Materyal-Yöntemi</b>           | <b>5</b>     |
| <b>Projenin Bulguları</b>                  | <b>6</b>     |
| <b>Projenin Sonucu ve Öneriler</b>         | <b>8</b>     |
| <b>Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkılar</b> | <b>9</b>     |
| <b>Kaynaklar</b>                           | <b>10</b>    |
| <b>Ekler</b>                               | <b>11</b>    |
| <b>Tez</b>                                 | <b>13</b>    |



**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ**  
**KESİN RAPOR FORMU**

**Özet**

**Proje Adı:** Yaşlanma Sürecinde AGK-2 Uygulamasının Pankreas Dokusunda Apoptoz ve Oksidatif Strese Etkisi

**Proje Özeti:** Yaşlanma tüm canlılar için zamana bağlı, fonksiyon kaybı ile giden bir süreçtir. Yaşlanmaya bağlı fonksiyon değişiklikleri, pankreas dokusunda salgı ve hacim kaybına neden olmaktadır. Sirtuin-2 (SIRT2) uzun yaşam proteinleri olarak adlandırılan sirtuin ailesinin bir üyesidir. Bu çalışmada amacımız, spesifik SIRT2 inhibitörü olan AGK-2 uygulamasının pankreas dokusunda, yaşlanma sürecinde programlı hücre ölümü ve oksidatif stres belirteçleri ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamızda toplam 24 adet Wistar albino cinsi sıçan kullanılarak genç (3 aylık, n=12) / yaşlı (22 aylık, n=12) deney ve kontrol grupları oluşturuldu. Deney gruplarına AGK-2 (10µM/bw), kontrol gruplarına ise aynı hacimde (%4 DMSO) uygulaması 30 gün boyunca yapıldı. Uygulama sonunda tüm sıçanların pankreas dokuları çıkarıldı ve çalışılincaya kadar -80°C’de derin dondurucuda saklandı. Pankreas dokusunda total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve bu parametrelerin oranlanması ile oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı. SIRT2 protein ekspresyonu hem sandviç ELISA hem de Western Blot yöntemi ile çalışıldı. Kaspaz-3 enzim aktivitesi ise sandviç ELISA yöntemi ile çalışıldı. İstatiksel değerlendirme için ANOVA, LSD ve Pearson r’si kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için  $p<0,05$  olarak kabul edildi. Bulgularımız; pankreas dokusunda yaşlanmanın TOS düzeyini, kaspaz-3 ve SIRT2 protein ekspresyonlarını arttırdığını, NOx düzeyinin ise kontrolden farksız olduğunu gösterdi. AGK-2 uygulamasının yaşlı sıçanlarda daha etkin olduğu, yaşlanmayla artan TOS, kaspaz-3 ve SIRT2 protein düzeylerini azalttığı, TAS düzeyini ise yaşlı kontrole göre arttırdığı izlendi ( $p<0,05$ ). Böylece AGK-2 uygulamasının pankreas dokusunda, yaşlanma ile artan oksidan stres, apoptozu ve SIRT2 düzeyini azalttığı, SIRT2 inhibisyonunun yaşlanma sürecinde pankreas dokusunda koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlanma, AGK-2, Sirtuin-2, Oksidatif Stres, Apoptoz, kaspaz-3

**Title:** Effect Of Agk-2 Administration On Apoptosis And Oxidative Stress In Pancreatic Tissue During Aging Process

**Abstract:** Aim in this study is to investigate the relationship between AGK-2, a specific SIRT2 inhibitor, and programmed cell death and oxidative stress markers, which are popular theories for explaining the aging process in pancreatic tissue. In our study, 24 Wistar albino male were used. Young (n=12, 3 months old) / elderly (n=12, 22 months old) rats were randomly divided into experimental(n=6) and control (n=6) subgroups. AGK-2 (10µM/bw) was applied to the experimental group and the same volume (4% DMSO) was applied to the control group for 30 days. At the end of the application, the pancreatic tissues of all rats were removed and stored at -80°C until working. Total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) were measured in pancreatic tissue. SIRT2 protein expression was measured by both sandwich ELISA and Western Blot methods. Caspase-3 enzyme activity was evaluated by sandwich ELISA method. ANOVA and Pearson r were used for statistical evaluation. For statistical significance p<0.05 was accepted. Our findings showed that aging increased TOS level, caspase-3 and SIRT2 protein expressions in pancreatic tissue and NOx level was not different from control. It was observed that AGK-2 application was more effective in elderly rats and decreased TOS, caspase-3 and SIRT2 levels, which are increased with aging and increased TAS level compared to elderly control (p<0.05). In the light of these findings, the application of AGK-2 reversed the increased oxidant stress and apoptosis in aging pancreatic tissue. SIRT2 inhibition may show protective activity in aging pancreatic tissue.

**Keywords:** Aging, AGK-2, Sirtuin 2, Oxidative Stres, Apoptosis, caspase-3

## 1- Projenin Amacı ve Kapsamı

Yaşlanma metabolik, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişmesinde etkili olan önemli bir faktördür (Haigis, 2010). Yaşlanma, özellikle pankreatik beta hücrelerin glukoz uyarımlı insülin sekresyonunda belirgin bir düşüşe neden olur ve diyabete yatkınlığı artırır (De Fronzo, 1984). Tip-2 diabetes mellitus (T2D), çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin neden olduğu yaygın ve kompleks bir metabolik hastalıktır. Tip-2 diyabet insidansı ve duyarlılığı, yaşlanmanın ilerlemesi ile artış sergiler (Gunasekaran, 2011). Sirtuin-2 (SIRT2); adiposit farklılaşması, yağ asidi oksidasyonu, glukoneojenez ve insülin duyarlılığının yanı sıra inflamatuvar yanıtı içeren metabolik homeostazın korunması gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli roller üstlenen deasetilaz aktivitesine sahip protein ailesinin bir üyesidir (Gomes, 2015). Beyinde bol miktarda eksprese edilen SIRT2'nin; karaciğer, akciğer, böbrek, pankreas gibi periferik organlarda da bulunduğu ve son zamanlarda kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşlanmanın ileri dönemlerinde oluşan birçok hastalığın önemli düzenleyicileri olduğu üzerinde durulmaktadır (Bobrowska, 2012; Kanwal, 2019).

SIRT2 inhibisyonunun nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi literatürde yerini alırken; periferik bir dokuda etkinliğine dair bilgiler tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (Donmez, 2012). Özellikle AGK-2 ile yapılan SIRT2 inhibisyonunun, pankreas dokusundaki etkisi hakkında henüz bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında tez çalışmamızda AGK-2 uygulamasının yaşlanma sürecindeki pankreas dokusunda oksidatif stres, apoptotik aktivite ve SIRT2 ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. Böylece bu tez çalışması ile özellikle pankreas dokusunda

yaşlanmanın incelenmesi, SIRT2'nin pankreas gibi periferik bir dokuda etkinliğinin aydınlatılması, yaşlanma ile artan diyabet insidansı ve obezite gibi hastalıklara yeni yaklaşımlar kazandıracağı düşünülmektedir.

## 2- Projenin Materyal-Yöntemi

Çalışmada, önceden yapılan başvurulardan G.Ü.ET-16.008 kod numaralı ve "Yaşlanma Sürecinde Hücre Ölüm Mekanizmalarının Araştırılması" başlıklı araştırma için alınan etik kurul izninin, gereksiz yere deney hayvanı kullanımından kaçınılması, alınan dokuların çok kıymetli oluşu, daha önce elde edilen verilerle bütüncül bir değerlendirme imkanı sunması adına G.Ü.ET-18.079 kod numaralı izin ile önceki çalışmada alınan pankreas dokusu kullanıldı. 216S258 proje kodlu çalışmamızda genç (3 aylık, n=12) ve yaşlı (22 ay, n=12) olmak üzere iki gruba ayrılan toplam 24 adet Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Bu gruplar içinde kontrol ve deney grubu olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Çalışmada sıçanlara uygulanan madde, uygulama dozu ve şekli Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Kontrol ve deney grupları

| Gruplar               | Uygulanan Madde ve Dozu | Uygulama Şekli | Süre   |
|-----------------------|-------------------------|----------------|--------|
| Genç Kontrol (G-Knt)  | DMSO, 10 µl/bw          | sc             | 30 gün |
| Genç AGK-2 (G-AGK)    | AGK-2, 10µM/bw          | ip             | 30 gün |
| Yaşlı Kontrol (Y-Knt) | DMSO, 10 µl/bw          | sc             | 30 gün |
| Yaşlı AGK-2 (Y-AGK)   | AGK-2, 10µM/bw          | ip             | 30 gün |

AGK-2 (2-Cyano-3-[5-(2,5-dichlorophenyl)-2-furanyl]-N-5-quinoliny-2-propenamide) (kat. no #30489684, Sigma) Dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülerek hazırlandı. Kontrol ve deney gruplarına %4'lük DMSO ile hazırlanan AGK-2 enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonlar, 30 gün boyunca uygulandı. Çalışma grubunu oluşturan tüm sıçanlar laboratuvar ortamında, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, normal musluk suyu ve standart sıçan yemi ile beslenildi. 30. Günün sonunda ketamin-ksilazin anestezi madde etkisi altında olan sıçanlardan intrakardiyak kan alınarak feda edildi. Alınan doku örnekleri sıvı azotta dondurularak çalışılmak üzere -80C<sup>0</sup> de muhafaza edildi.

### Dokuda total oksidan durum (TOS) - total antioksidan durum (TAS) tayini

Pankreas dokusunda total oksidan durum (TOS) ve total antioksidan durum (TAS) tespit etmek için ticari kitler (RL0024, RL0017, Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, TURKEY) kullanıldı. Protokole uygun olarak çalışılan kitlerden elde edilen TOS ve TAS ölçüm sonuçları kullanılarak oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı.  $OSI = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox Equiv./L}) \times 100]$  formülü kullanılarak hesaplama yapıldı (Yanık, Erel ve Kati, 2004).

### Nitrik Oksit (NOx) düzeyinin Griess yöntemi ile tayin edilmesi

Pankreas dokusunda Nitrit-nitrat düzeyinin tayini Griess yöntem kullanılarak çalışıldı (Miranda, Espey ve Wink, 2001). Hazırlanan süpernatanın 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümü yapıldı.

### Kaspaz-3 ve SIRT2 protein ekspresyonunun Sandviç ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile tayin edilmesi

Pankreas doku örneğinde SIRT2 proteini ve Kaspaz-3 enzim ekspresyonunun kantitatif ölçümü için ticari ELISA kitleri (Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 2(SIRT2), Katalog No:SEA430Ra, Lot#L190319125, Cloud-Clone Corp.,USA; Rat Cysteinyl Aspartate Spesifik Proteinases-3 (Caspase-3) ELISA Kit, Katalog No:YLA0017RA, Lot#YL190610825, YL Biont Co., Ltd., Shangai) ile çalışıldı. Kitlerin uygulama aşamasında üreticinin önerdiği protokol referans alınarak deney basamakları tamamlandı. Kullanılan kitlerin esas çalışma prensibi Nonkompetitif ELISA'ya (Sandwich yöntemi) dayanmaktadır. Bu yöntem diğerlerine göre daha spesifik bir yöntem olup antijen-antikor bağlanmasını sağlayarak sonradan eklenen substrat ile reaksiyona girer ve renk değişimi yaratır. Bu renk değişimi ise 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü.

### SIRT2 protein ekspresyonunun Western-Blotting/SDS-PAGE metodu ile tayini Western-Blot yöntemi

Western blot, örneklerde bulunan tüm proteinlerin arasından tespit edilmek istenilen tek bir proteinin özgün bir şekilde saptanmasında kullanılan ve moleküler biyolojide en yaygın olan yöntemdir. Bu yöntemle tespit edilmek istenen proteinin örnekte bulunup bulunmadığı ve bulunduğu taktirde kantitatif olarak farklı gruplar arasındaki miktarı hesaplanabilmektedir. Hedef proteinle etkileşmesi amacı ile sentetik veya hayvan kökenli antikorlar kullanılır. Numune proteinleri denature edilir ve jel elektroforez uygulanır. Ardından, elektroforez membranı spesifik antikorlar içeren çözeltide yıkanır. Hedef proteine bağlanamamış antikorlardan kurtulmak için ikinci yıkama işlemi gerçekleştirilir ve takiben birincil antikorlar etkileşecek olan ikincil antikorlar solusyona eklenir. Boyama, immüno Floresan ve radyoaktivite gibi çeşitli metotlar ile proteinleri görselleştirebilir.

## **3- Projenin Bulguları**

### TAS, TOS Değeri ve OSI Değişimleri

Gençlerde TAS düzeyi deney grubu ile kontrol grubunda farksız iken, yaşlı sıçanlarda AGK-2 uygulaması TAS düzeyini, yaşlı kontrol grubunda anlamlı olarak arttırdı ( $p=0,015$ ). Yaşlanma ile birlikte pankreas dokusunda TOS düzeylerinin genç kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdiği ve AGK-2 uygulamasının ise yaşlı sıçanlarda bu durumu tersine çevirdiği bulundu ( $p=0,027$ ,  $p=0,004$ ,  $p<0,05$ ).

TOS düzeyinin, TAS düzeyine oranlanması ile elde edilen OSI, yaşlı kontrol grubunda genç kontrole göre yüksek bulundu ( $p=0,007$ ). Ayrıca yaşlı sıçanlara uygulanan AGK-2, yaşlı kontrol grubuna göre OSI değerini anlamlı olarak azalmasını sağladı ( $p=0,002$ ). Ayrıca TAS düzeyi, OSI değeri arasında negatif yönde korelasyon görülürken ( $p=0,046$ ), TOS düzeyi ile OSI arasında pozitif yönde korelasyon bulundu ( $p=0,000$ ) (Çizelge 3.1).

#### NOx Düzeyinin Gruplardaki Değişimleri

Yaşlı kontrol grubunda, gençlere göre artan bir NOx değişimi dikkat çekmekle birlikte gruplar arasında anlamlı bir değişim tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde Yaşlı AGK-2 grubu, yaşlı kontrol grubuna göre NOx düzeyini azaltmakla birlikte bu iki grup arasında anlamlılık bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Çizelge 3.1).

#### Kaspaz-3 Değişimleri

Pankreas dokusunda Kaspaz-3 protein ekspresyonu yaşlanma ile anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,046$ ). Yaşlı gruba uygulanan AGK-2, kontrol grubuna göre kaspaz-3'ü anlamlı olarak azalttı ( $p=0,034$ ). Ayrıca kaspaz-3, hem western hem de ELISA ile tayin edilen SIRT2 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdi ( $p=0,025$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,05$ ) (Çizelge 3.1).

#### SIRT2 Değişimleri

SIRT2 protein ekspresyonu (SIRT2/ $\beta$ -aktin), hem western hem de ELISA (ng/mg protein) ile ölçüldü. Her iki yöntemle ölçülen SIRT2 yaşlanma ile arttı ( $p=0,000$ ).

Yaşlı sıçanlara uygulanan AGK-2, hem western hem de ELISA ölçümlerinde yaşlı kontrol grubuna göre SIRT2 protein ekspresyonunu anlamlı olarak azalttığı b ( $p=0,009$ ,  $p=0,011$ ).

SIRT2 protein ekspresyonunun Western ve ELISA yöntemleri ile ortaya çıkan sonuçları arasında pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edildi ( $p=0,015$ ). Western ile tayin edilen SIRT2 ekspresyonu ile kaspaz-3 protein ekspresyonu arasında pozitif yönde korelasyon olduğu ( $p=0,025$ ), aynı pozitif korelasyonun ELISA ile tayin edilen SIRT2 ile kaspaz-3 arasında da olduğu görüldü ( $p=0,002$ ). Bu verilere ek olarak Western ile tayin edilen SIRT2 protein ekspresyonu ile TOS ve OSI değerleri sınırda pozitif yönde korelasyon bulundu ( $p=0,065$ ,  $p=0,067$ ) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. AGK-2 uygulanmayan (kontrol) ve uygulanan (deney) genç ve yaşlı sıçanlarda oksidatif stres, kaspaz-3 ve SIRT2 değerleri ortalama  $\pm$  standart hata

| Pankreas                                          | Genç         |            | Yaşlı         |               |
|---------------------------------------------------|--------------|------------|---------------|---------------|
|                                                   | Genç-Kontrol | Genç-AGK2  | Yaşlı-Kontrol | Yaşlı-AGK-2   |
| TAS (mmol Trolox Equiv./L)                        | 1,28±0,06    | 1,26±0,12  | 1,16±0,05 *   | 1,49±0,11 *   |
| TOS (μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv./L) | 13,5±2,85    | 12,10±1,45 | 19,56±1,48 *  | 11,26±0,71 ** |
| OSI                                               | 1,04±0,22    | 1,05±0,07  | 1,69±0,11 *   | 0,90±0,16 **  |
| NOx (μmol/g)                                      | 3,25±0,96    | 3,57±1,08  | 3,73±1,28     | 3,10±0,83     |
| Kaspaz-3 (ng/ml)                                  | 4,30±0,87    | 3,68±1,04  | 6,78±0,63 *   | 4,14±0,68 **  |
| SIRT2 (ng/ml )                                    | 31,34±2,14   | 31,57±1,21 | 42,87±2,45 *  | 35,59±1,23 ** |
| SIRT2/β-aktin                                     | 1,01±0,03    | 1,07±0,03  | 1,30±0,04 *   | 1,15±0,04 **  |

\*Genç kontrol grubuna kıyasla; \*\*Yaşlı kontrol grubuna kıyasla  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı farklılaşmayı ifade etmektedir.

#### 4- Projenin Sonucu ve Öneriler

Çalışmamıza göre SIRT2 inhibisyonu yaşa bağlı olarak pankreas dokusunun artan oksidatif stres ve apoptoz sürecini geriye döndürmüştür. Ancak bu konuda net konuşabilmek için çalışmanın eksikliklerinin giderilmesi gerekir.

- Öncelikle sıçanların sabah açlık kan şekerleri, insülin düzeyleri ile idrarda glukoz düzeyi bakılmalıdır.
- Histolojik incelemede β adacık insülin granülleri gösterilebilir.
- Pankreas dokusunda inflamasyon için NOx'dan farklı olarak NF-kB, inflamatuvar sitokinler bakılmalıdır.
- Apoptoz, kaspaz-3'den farklı olarak Bax/Bcl2 düzeyi, ek olarak TUNEL yöntemi ile gösterilmelidir.
- Farklı transkripsiyon yöntemleri ile yaşlanmadaki hücre aktivasyonu (p16, p21 gibi) kontrol edilmelidir.

#### 5- Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkılar

Dünya'da yaşlı nüfus sayısının günbegün arttığı, yaşlanmaya bağlı gelişen hastalıkların insidansının buna paralel olarak yükselişte olduğu açıkça görülmektedir. Özellikle yaşlanma sürecine katkı sağlayan sebepler ya da normal işleyişin bozulması gibi faktörler araştırılarak yol gösterici çalışmalar yapılmaktadır. Biz de çalışmamızı bu doğrultuda planlayarak yaşlanmada muhtemel rolleri olan faktörleri araştırmayı amaç edindik. Gelecekte terapötik bir yaklaşıma katkı sağlayabilecek olan çalışmamız, yaşlanma ve yaşlanmayla birlikte oluşan hastalıkların etkilerinin azaltılması ya da ortadan kaldırılmasında diğer çalışmalara yol gösterici, yardımcı olacaktır.



## 6- Kaynaklar

- Bobrowska, A., Donmez, G., Weiss, A., Guarente, L. and Bates, G. (2012). Sirt2 ablation has no effect on tubulin acetylation in brain, cholesterol biosynthesis or the progression of huntington's disease phenotypes in vivo. *PLoS ONE*, 7(4), e34805.
- De Fronzo, R.A. (1984). Glucose intolerance of aging. *Diabetes Care* 4,493–513.
- Donmez, G. (2012). The neurobiology of sirtuins and their role in neurodegeneration. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(9), 494–501.
- Gomes, P., Fleming-Outeiro, T. and Cavadas, C. (2015). Emerging role of sirtuin 2 in the regulation of mammalian metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(11), 756–768.
- Gunasekaran, U. and Gannon, M. (2011). Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging*, 3(6), 565-575.
- Haigis, M.C. and Sinclair, D.A. (2010). Mammalian sirtuins: Biological insights and disease relevance. *Annual Review of Pathology*, 5, 253–295.
- Kanwal, A. and Dsouza, L.A. (2019). Sirtuins and diabetes: Optimizing the sweetness in the blood. *Translational Medicine Communications*, 4, 3.
- Miranda, K.M., Espey, M.G. and Wink, D.A. (2001). A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 5(1), 62-71.
- Yanik, M., Erel, O. and Kati, M. (2004). The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*, 16(04), 200–203.

## 7- Ekler

### a. Proje Bütçesi (Harcamalar tablo halinde verilmelidir.)

| Alımlar                                                  | Bütçe  |
|----------------------------------------------------------|--------|
| Lab. Malzemesi ile Kimyevi ve Temrinlik Malzeme Alımları | 16.585 |

### b. Makine –Teçhizatın Konumu, Anabilimdalı/ Bölüm/ Fakülteye Devir Bilgisi ve devir yapıldığına dair taşınır işlem fişi- Form19)

| Makine/Teçhizatın Konumu                                                 | Makine/Teçhizat                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Araştırma Laboratuvarı        | Hassas Terazi, Homojenizatör, Soğutmalı Santrifüj, Su Banyosu, Derin Dondurucu, Buzdolabı, Spektrofotometre, Western Blot modulu |
| Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Araştırma Laboratuvarı | Derin Dondurucular, Muhtelif Santrifüjler, ELISA Okuyucu                                                                         |

### c. Bilimsel ve teknik ayrıntılar

### d. Sunumlar ( Kongre ana web sayfası, Düzenleme ve Bilim Kurulu üyeleri çıktısı, sunum tam metni, teşekkür yazısı)

### e. Yayınlar (Hakemli bilimsel dergiler, tam metni)

### f. Tezler (Tez kapağı, imza ve teşekkür sayfası)



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA  
TEZİ**

**YAŞLANMA SÜRECİNDE AGK-2 UYGULAMASININ  
APOPTOZ VE OKSİDATİF STRESE ETKİSİ**

**SAİDE MURATOĞLU**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞUBAT 2020**



Saide MURATOĞLU tarafından hazırlanan "YAŞLANMA SÜRECİNDE AGK-2 UYGULAMASININ APOPTOZ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. K. Gonca AKBULUT  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

  
.....

**Başkan:** Prof. Dr. Sami AYDOĞAN  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek İhtisas Üniversitesi  
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

  
.....

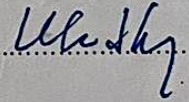
**Üye:** Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi  
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

  
.....

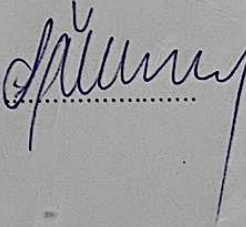
**Üye:** Prof. Dr. Çiğdem Özer  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi  
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

  
.....

**Üye:** Doç. Dr. Murat Timur BUDAK  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi  
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

  
.....

**Üye:** Doç. Dr. Şevin GÜNEY  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi  
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

  
.....

Tez Savunma Tarihi: 21/02/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca bana yol gösteren, değerli fikirlerini, bilgisini ve desteğini esirgemeyen, her durumda ve koşulda yanımda olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışmanım Prof. Dr. K. Gonca AKBULUT'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun soluklu süreçte bana katmış oldukları emek ve destekleri için bölüm hocalarımdan başta emekli Prof. Dr. Aydan BABÜL'e, Prof. Dr. Lamia PINAR'a ve Prof. Dr. Deniz ERBAŞ'a, Prof. Dr. Sibel DİNÇER'e, Prof. Dr. Çiğdem ÖZER'e ve Doç. Dr. Şevin GÜNEY'e teşekkürlerimi sunarım. Tez izleme komitesi jüri üyelerim Doç. Dr. Şevin GÜNEY ve Doç. Dr. Murat Timur BUDAK hocalarıma değerli katkı, görüş ve destekleri için teşekkür ederim. Tezin deneysel çalışmaları sürecinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı hocalarından Prof. Dr. Hakan AKBULUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu sürece benim kadar emek veren, her zaman desteklerini hissettiren, motive eden ve yanımda olan başta değerli annem, ailem, eşim ve arkadaşlarıma, hiçbir konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen, yol gösteren sevgili arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Arzu KESKİN AKTAN'a, laboratuvar çalışmaları sırasında yardımları için tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamız Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2019-09 proje numarası ile desteklenmiştir. Sağladıkları bu destek için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.