



**DENEYSEL ALZHEİMER MODELİ
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA GLUTAMAT
GERİ ALINIM PARAMETRE DEĞİŞİMİ VE YENİ
TEDAVİ ÖNERİLERİ**

Ufuk OKKAY

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Doktora Tezi-2017

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

**DENEYSEL ALZHEİMER MODELİ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA GLUTAMAT GERİ ALINIM PARAMETRE
DEĞİŞİMİ VE YENİ TEDAVİ ÖNERİLERİ**

Ufuk OKKAY

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**ERZURUM
2017**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ALZHEİMER MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
GLUTAMAT GERİ ALINIM PARAMETRE DEĞİŞİMİ VE YENİ
TEDAVİ ÖNERİLERİ**

Ufuk OKKAY

Tez Savunma Tarihi: 27/10/2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zekai HALICI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç.Dr.İsmail MALKOÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Feyza ARICIOĞLU (Marmara Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Engin ŞAHNA (Fırat Üniversitesi)



Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mehtap TAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Alzheimer Hastalığı	4
2.1.1. Alzheimer Tarihçesi.....	4
2.1.2. Alzheimer Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Risk Faktörleri	6
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Semptomlar.....	9
2.1.6. Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.7. Güncel Tedavi Yaklaşımları	14
2.1.7.1. Kolin Esteraz İnhibitörleri	15
2.1.7.2. N-metil-D-aspartat Reseptör Anatagonistleri	16
2.1.7.3. Diğer Tedavi Yöntemleri	17
2.2. Glutamat.....	19
2.3. Glutamat ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi.....	21
2.4. Seftriakson ve Nöronlar Üzerindeki Koruyucu Etkileri	24
2.5. Streptozosin ile İndüklenen Deneysel Alzheimer Modeli	26
3. MATERYAL VE METOT.....	28
3.1. Materyal.....	28
3.1.1. Deney Hayvanları	28
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.2. Metot.....	29
3.2.1. Deney Planı.....	29
3.2.2. Davranış Testleri.....	30
3.2.2.1. Pasif Sakınma Testi	30

3.2.2.2. Morris'in Su Tankı Testi.....	31
3.2.3. İn Vivo Voltametri.....	32
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	35
4.1. Davranış Testi Bulguları.....	35
4.2. Voltametri Bulguları	46
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	91
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	91
EK-2. ETİK KURUL ONAYI.....	92

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, beni meslek yaşantıma eksiksiz olarak hazırlamak için büyük uğraş veren, bilgi, deneyim ve enerjisi ile her zaman yanımda olan, yalnızca akademik hayatta değil hayatımın tamamında desteğini sürekli hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, danışmanım, hocam ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na tez çalışmam boyunca sağladığı sonsuz destek için teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktora eğitimim boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen bütün asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışmayı 113S083 proje numarası ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a ve 2015/037 BAP proje numarasıyla destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve üzerimde pek çok emek ve fedakârlıkları olan annem Netice OKKAY'a, babam Ümit OKKAY'a ve çalışmamın ilk aşamasından itibaren sürekli yanımda olan ve destekleriyle hayatımı kolaylaştıran sevgili eşim Irmak FERAH OKKAY'a çok teşekkür ederim.

Dr. Ufuk OKKAY

ÖZET

Deneyisel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Glutamat Geri Alınım Parametre Değişimi ve Yeni Tedavi Önerileri

Amaç: Çalışmamızda deneyisel Alzheimer Hastalığı modeli oluşturulmuş sıçanlarda glutamat geri alımın sürelerinin voltametrik olarak ölçülmesi, yeni tedavilerle farklılıkların düzeltilmesi ve bu manipülasyonların klinik iyileşme üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Her bir grupta 6 adet sıçan olmak üzere 4 grup olarak çalışma planı oluşturuldu. Sıçanlarda deneyisel Alzheimer Hastalığı modeli oluşturmak için intraserebroventriküler streptozosin enjeksiyonu yapıldı. Gruplar kontrol grubu, streptozosin grubu, streptozosin + memantin grubu, streptozosin + seftriakson grubu olarak belirlendi. Her bir hayvan davranış testlerine alınarak 2 gün pasif sakınma ve 5 gün Morris'in su tankında yüzdürme testleri yapıldı. Voltametrik olarak glutamat geri alım süreleri ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı aracılığıyla One-Way Anova testi ile yapıldı.

Bulgular: Yaptığımız davranış testlerine göre 2. gün pasif sakınma sonuçları değerlendirilerek öğrenme ve belleğin streptozosin grubunda bozulduğu ve tedavi gruplarında bu bozulmanın düzeldiği tespit edildi. Benzer şekilde Morris'in su tankı testinde streptozosin grubunda kontrol grubuna kıyasla belleğin bozulduğu gösterildi. Tedavi gruplarında bu bozulmanın düzeldiği gösterildi. Voltametri test sonuçlarına göre prefrontal korteks ve hipokampus beyin bölgelerinde streptozosin grubunda glutamat geri alım sürelerinin anlamlı biçimde uzadığı ve uzamış sürenin tedavi gruplarında anlamlı biçimde düzeldiği tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmayla glutamat ve Alzheimer arasında bir ilişki olduğunu saniye bazlı ölçümler yaparak ilk kez göstermiş olduk ve yine Alzheimer tedavisinde kullanılan memantin glutamat geri alım parametrelerini düzelttiğini ilk kez göstermiş olduk. Ayrıca glutamat taşıyıcılarını hızlandırdığı gösterilmiş olan seftriaksonun hayvanlarda streptozosin ile oluşturulmuş Alzheimer hastalığı modelinde faydalı olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, glutamat, memantin, rat, seftriakson, streptozosin.

ABSTRACT

Glutamate Reuptake Parameter Changes and New Treatment Recommendations in Experimental Alzheimer Model Formed Rats

Aim: We aimed to investigate the measurement of glutamate reuptake times in rats with experimental Alzheimer's disease model by voltammetry, to correct differences with new treatments and to study the effects of these manipulations on clinical recovery.

Material and method: Study plan was formed as 4 groups each group containing 6 rats. Intracerebroventricular streptozocin injection was performed in rats to establish an experimental Alzheimer's Disease model. Groups were determined as control group, streptozocin group, streptozocin + memantine group, streptozocin + ceftriaxone group. Each animal was subjected to behavioral tests, 2 days of passive avoidance and 5 days of Morris Water Maze tests. Glutamate reuptake times were measured by voltammetry. Statistical analyzes were performed using the One-Way ANOVA test through the SPSS 20.0 program.

Results: According to our behavioral tests, on the 2nd day of passive avoidance test results were evaluated and it was found that learning and memory were disrupted in streptozocin group and this disruption was corrected in treatment groups. Similarly, in Morris's water tank test, the streptozocin group was shown to be defective compared to the control group. It has been shown that this disorder is corrected in treatment groups. According to the voltammetric test results, glutamate reuptake times in the prefrontal cortex and hippocampus brain regions were significantly longer in the streptozocin group and the prolonged reuptake times were significantly corrected in treatment groups.

Conclusion: For the first time we have shown that there is a correlation between glutamate and Alzheimer's in this study by second by second measurements, and we have shown for the first time that memantine which is used in Alzheimer's treatment improves glutamate reuptake parameters. We have also shown that the ceftriaxone which is known to accelerate glutamate carriers is useful in the streptozocin-induced Alzheimer's disease model in animals.

Keywords: Alzheimer's Disease, glutamate, memantine, rat, ceftriaxone, streptozocin.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AH	: Alzheimer hastalığı
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4- izoksazolpropionat
APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid prekürsör protein
Aβ	: Amiloid beta
EAAT2	: Eksitatör amino asit transportör 2
GLT-1	: Glutamat taşıyıcı alt tip
HS	: Hipokampal skleroz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PCP	: Fensiklidin
PSEN-1	: Presenilin 1
PSEN-2	: Presenilin 2
STZ	: Streptozotosin

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1.	Pasif sakınma testinde 1. gün sonuçları.....	35
Şekil 4.2.	Pasif sakınma testinde 2. gün sonuçları.....	36
Şekil 4.3.	Morris'in su tankı testinde 1.gün ortalamaları.....	37
Şekil 4.4.	Morris'in su tankı testinde 2.gün ortalamaları.....	38
Şekil 4.5.	Morris'in su tankı testinde 3.gün ortalamaları.....	39
Şekil 4.6.	Morris'in su tankı testinde 4.gün ortalamaları.....	40
Şekil 4.7.	Morris'in su tankı testinde 5.gün ortalamaları.....	41
Şekil 4.8.	Morris'in su tankı testinde 5.günde kontrol grubuna ait bir hayvanının platformun bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.....	42
Şekil 4.9.	Morris'in su tankı testinde 5.günde STZ grubuna ait bir hayvanının platformun bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık	43

haritası.....	
Şekil 4.10. Morris'in su tankı testinde 5.günde STZ+MEM grubuna ait bir hayvanının platformun bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.....	44
Şekil 4.11. Morris'in su tankı testinde 5.günde STZ+SEFT grubuna ait bir hayvanının platformun bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.....	45
Şekil 4.12. Kontrol grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	47
Şekil 4.13. Kontrol grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	48
Şekil 4.14. Kontrol grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	49
Şekil 4.15. STZ grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	50
Şekil 4.16. STZ grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	51
Şekil 4.17. STZ grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları	52
Şekil 4.18. STZ+MEM grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	53
Şekil 4.19. STZ+SEFT grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri	

kayıtları.....	54
----------------	----

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1.	Prefrontal korteks glutamat geri alım (t80) süreleri	46
	(sn.).....	
Tablo 4.2	Hipokampus (Ca3) glutamat geri alım (t80) süreleri	46
	(sn.).....	



1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), demansın sebep olduğu, bellek, yargı ve işlevselliğin kademeli olarak kaybedilmesine neden olan dejeneratif bir beyin hastalığıdır.¹ Bu bozukluk genellikle 65 yaş üstü kişilerde görülür, ancak hastalığın az görülen biçimleri yetişkinlikte daha erken ortaya çıkar. Hafıza kaybı, AH'nın en yaygın belirtisidir.² Unutkanlık başlangıçta zayıf olabilir, ancak belleğin kaybı, günlük yaşamın birçok yönünü etkileyene kadar zamanla kötüleşir.³ Bilinen ortamlarda dahi, Alzheimer hastalığı olan bir kişi kaybolabilir veya kafası karışabilir. Yemek hazırlamak, çamaşır yıkamak ve diğer ev işlerini yapmak gibi rutin işler zorlaşabilir. Ek olarak, insanları tanımak ve nesneleri isimlendirmek zorlaşabilir. Etkilenen insanlar giyinme, yemek yeme ve kişisel bakım konularında giderek daha fazla yardım isteyebilir. Bozukluk ilerlediğinde, Alzheimer hastalığı olan bazı insanlar kişilik ve davranış değişiklikleri yaşarlar ve toplumsal açıdan uygun bir şekilde etkileşimde sıkıntı çekerler. Diğer ortak belirtiler ajitasyon, huzursuzluk, geri çekilme ve konuşma ile ilgili sorunları içerir. Bu hastalığı olan insanlar genellikle hastalığın ileri aşamalarında kapsamlı bakıma ihtiyaç duyar. Belirtilerin ortaya çıkmasından sonra, etkilenen kişiler genellikle 8 ile 10 yıl hayatta kalır, ancak hastalığın seyri 1 ile 25 yıl arasında değişebilir.³ Ölüm genellikle pnömoni, yetersiz beslenme veya organ yetmezliklerinden kaynaklanır.

Glutamat beynin başlıca uyarıcı nörotransmitteridir ve muhtemelen tüm sinapslarının yarısından çoğunda bulunur. Glutamat reseptör aktivitesi motor hareketlerin uygulanması, hafıza edinimi ve algılama gibi çeşitli fizyolojik nöronal işlemler için gereklidir.⁴⁻⁶

AH'da beyin glutamat taşıyıcı fonksiyonlarında azalma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Glutamat taşıyıcılarının yetersiz işleyişi, sinaptik aralıkta aşırı glutamat birikimi ve eksitotoksik nöronal hasar ile sonuçlanabilir.⁷ Daha sonraki

alışmalar ise astroglial glutamat taşıyıcı alt tiplerinden eksitatör amino asit taşıyıcı 2 (EAAT2)'nin AH'da işlevsiz olduğunu ve bunun amiloid prekürsör proteinin anormal işleyişi ve/veya işlenmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. ⁸

Klinik ve prelinik çalışmalar, glutamat homeostazının bozulmasının AH'daki nöropatolojik belirti ve bilişsel düşüşe katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Glutamat sinir iletimi, öğrenme ve hafızada kritik şekilde yer alır ve sinapsları, AH'da etkilenen savunmasız bir bölge olan hipokampusa yoğun şekilde yoğunlaşmıştır. Nöronlardaki uzun süreli glutamat girişini ve daha sonra glutamata bağlı uyarılmış eksitotoksisiteyi önlemek için insanlardaki glutamaterjik sinaps çevresinde 5 farklı glutamat taşıyıcısı tarafından glutamat nörotransmisyonu sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu taşıyıcılar arasında, sinapslarda glutamat seviyelerinin % 90'ının düzenlenmesinden sorumlu olan eksitatör amino asit taşıyıcı 2 veya bunun farelerdeki homoloğu glutamat taşıyıcısı 1 (GLT-1) ağırlıklı olarak astrositler üzerinde sentezlenir. ⁹ AH'nın erken aşamasında GLT-1 aktivitesinde önemli bir azalmanın meydana geldiği ve hastalarda sinaptik kaybı ve kognitif kayıp ile iyi korelasyon olduğu bildirilmiştir. ⁷ Ek olarak, AH'da hipokampüste GLT-1 gen ifadesi ve protein seviyeleri değişmiştir.¹⁰ Bu alışmalar GLT-1'deki bozulmanın sadece AH patolojisinin başlangıç aşamalarının bir parçası olmadığını, aynı zamanda bilişsel gerilemenin ilerlemesinde de önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Maalesef 2005 sonuna kadar, EAAT2 taşıyıcı aktivasyonunun MSS rahatsızlıklarının tedavisinde etkili bir yaklaşım olacağı hipotezi, EAAT2'i aktive ettiği bilinen bileşiklerin eksikliği nedeniyle öncelikle test edilmemiştir. 2005 yılında beta laktam antibiyotik grubundan bir antibiyotik olan seftriaksonun EAAT2'i aktive ettiğinin gösterilmesi üzerine nörodejeneratif hastalıkları tedavi etmek için yeni bir umut doğmuştur. ¹¹

Sıçan beynine STZ uygulaması sonucu, nörodejeneratif hastalığın erken patofizyolojik değişikliklerinin geçerli bir deneysel modeli olduğu düşünölen, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve biyokimyasal değişiklikler ortaya çıktığı gösterilmiştir. STZ'in neden olduğu mekansal öğrenme kaybı, Morris'in su tankı testi ve AH'da olduğu gibi sıçan beyninde tau fosforilasyonundaki patoloji ile gösterilmiştir.¹²

Biz de bu çalışmada STZ ile indüklenen deneysel AH modelinde seftriakson gibi bir glutamat taşıyıcı aktivatörü ilacın ve rutin olarak AH tedavisinde kullanılan memantin ilacının etkilerini hem davranış testleri aracılığıyla hem de hipokampus ve prefrontal kortekste voltametrik olarak glutamat geri alımın parametreleri aracılığıyla incelemeyi hedefledik. Henüz tedavi imkanı olmayan AH'nın altında yatan sebepleri daha iyi anlayabilmek ve yeni tedavi önerileri sunabilmek için bu deneysel çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), aynı zamanda basitçe Alzheimer olarak da adlandırılır ve genellikle yavaş başlangıçlı zamanla kötüye giden kronik nörodejeneratif bir hastalıktır.¹ Demans vakalarının % 60 ile % 70'inin sebebi AH'dır.¹ En sık karşılaşılan erken belirti, yakın zamanda gerçekleşen olayları hatırlama konusunda yaşanan zorluktur.¹ Hastalık ilerledikçe, semptomlar; dil ile ilgili sorunlar, kolayca kaybolma da dahil olmak üzere yönelim bozuklukları, ruhsal değişimler, motivasyon kaybı, kişisel bakımın azalması ve davranış bozuklukları olarak sıralanabilir.¹ Progresyonun hızı değişebilmesine rağmen, tanıdan sonra ortalama yaşam süresi ^{2, 3, 13-16} 3-9 yıldır.^{3, 16}

2.1.1. Alzheimer Tarihçesi

Alzheimer, Kasım 1901'de Frankfurt Psikiyatri Hastanesi'nde henüz kıdemli asistan iken gözlemlediği ve araştırdığı kadın hastası Auguste D.'nin hastalığının semptomatolojisi, progresyonunu ve seyrini belgelemiştir. Mart 1901'de 50 yaşındaki Auguste D.'nin kocası eşinde ilerleyici ve artan yoğunlukta uyku bozuklukları, hafıza bozuklukları, agresiflik, ağlama ve huzursuzluk gibi belirtiler tespit etmiş ve sonunda eşini Frankfurt'taki Toplum Psikiyatri Hastanesi'ne götürmek zorunda kalmıştır. Auguste D, 8 Nisan 1906'da ölümüne kadar bu hastanede kalmıştır. Ölümünü takiben kendisine otopsi yapılmış ve beyni morfolojik ve histolojik açıdan incelenmiştir. Kasım 1906'da, bir klinik psikiyatrist ve nöroanatomist Alois Alzheimer, Tübingen'deki 37. Güney Batı Alman Psikiyatristleri Toplantısı'nda "serebral korteksin kendine has ciddi bir hastalık süreci" olarak bu hastalığı ilk kez tanımlamıştır. İlk kez bu sunumda, beyin histolojisinde Alzheimer hastalığının karakteristik patolojik bulguları olan amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar gözlemlendiği belirtilmiştir. Alzheimer 1909 yılında üç

vaka daha yayınlamıştır. 1910 yılında Alzheimer ile çalışan bir Alman psikiyatrist olan Emil Kraepelin, Psychiatrie kitabının sekizinci baskısında bu hastalığa ilk kez "Alzheimer Hastalığı" adını vermiştir.¹⁷

1986 yılında tau proteininin AH'nın ikinci patolojik işareti ve sinir hücresi dejenerasyonunda birincil şüpheli olduğu keşfedilmiştir. 1993 yılında ise FDA hafıza kaybı ve bunama belirtilerini hedef alan Takrin isimli ilacı ilk Alzheimer ilacı olarak onaylamıştır. 2013 yılında İngiltere'deki G8 Demans Zirvesinde, AH ile savaşmak ve 2025 yılına kadar bir çare bulmak için uluslararası bir karar alınmıştır.

2.1.2. Alzheimer Epidemiyolojisi

Demans, hafızadaki zorluklar, dil ve diğer bilişsel işlevlerdeki bozukluklar, davranış değişiklikleri ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile kendini gösteren semptom ve bulgular kümesi ile karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlanabilir. AH demansın en yaygın nedeni olup demans olgularının % 75'ini oluşturmaktadır. Nüfus yaşlanması dünya çapında evrensel bir fenomen haline gelmiştir. Birleşmiş Milletler Yaşlanma Programı ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nden gelen raporlara göre, 2000 yılında 420 milyon olan yaşlı insan sayısının (65 yaş üstü) 2030 yılına kadar yaklaşık 1 milyara yükseleceği tahmin edilmektedir. Yaşlı insanların oranının, % 7'den % 12'ye yükseleceği öngörülmektedir.¹⁸ Gelişmekte olan ülkeler mutlak yaşlı insan sayısındaki en büyük artışı görecektir. Böylece gelişmekte olan ülkelerin dünya genelinde yaşlanan nüfus içindeki payı % 59'dan % 71'e yükselecektir. AH'nın ortaya çıkması, yaşın artmasıyla kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu için bu hastalığın tüm ülkelerdeki halk sağlığı ve yaşlı bakım sistemlerine büyük zorluklar getirmesi beklenmektedir. Avrupa popülasyonunun temel alan araştırmaların bir araya toplanmış verileri, prevelansın 65 yaş üstü bireylerde demans için % 6.4 ve AH için % 4.4 olduğunu göstermektedir.¹⁹ ABD'de ise 70 yaş üstü bireylerde % 9.7 olduğu

gösterilmiştir.²⁰ Dünya genelinde demansın küresel yaygınlığı, 60 yaş üzeri nüfusta % 3.9 olarak tahmin edilmiştir; bölgesel yaygınlık Afrika'da % 1.6, Çin ve Batı Pasifik bölgelerinde % 4.0, Latin Amerika'da % 4.6, Avrupa'da % 5.4 ve Kuzey Amerika'da % 6.4'tür.²¹ Dünyada her yıl yaklaşık 5 milyon yeni vaka görülmektedir.^{21, 22} Demans hastası sayısının her 20 yılda iki katına çıkacağı beklenmektedir. Gelişmiş ülkeler arasında yaklaşık 65 yaş ve üzeri her on yaşlıdan birinde demans varken, 85 yaş üstü bireylerin üçte birinden fazlasının demans ile ilgili semptom ve bulguları vardır.^{23, 24} Demansın en yaygın iki formu olan AH ve vasküler demans, bunama olgularının sırasıyla % 50 ile % 70'ini ve % 15 ile % 25'ini oluşturmaktadır.²⁵

2.1.3. Risk Faktörleri

AH için yaş, cinsiyet ve aile hikayesi değiştirilemez risk faktörleri arasında yer alırken, sigara içme, alkol tüketimi, yüksek kan basıncı, diyabet, yüksek kolesterol, obezite, sedanter yaşam, depresyon, kafa travmaları ve düşük eğitim seviyesi değiştirilebilir risk faktörlerindendir.

Genetik risk faktörleri incelendiğinde AH ailesel ve sporadik formları olan bir hastalıktır. AH'nın ailesel formu otozomal dominant geçişlidir. 21. kromozomdaki amiloid prekürsör protein (APP) geninde bulunan mutasyon ilk bulunmuş mutasyondur. Tüm AH vakalarının % 0.1'den daha az bir kısmını oluşturmaktadır. Otozomal dominant geçişli vakaların büyük bir kısmından 14.kromozomdaki presenilin 1 (PSEN1) ve 1.kromozomdaki presenilin 2 (PSEN2) gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. Bu mutasyonlara sahip bireylerde hastalığın ortaya çıkma yaşı 40-60 olarak bildirilmiştir.²⁶ Benzer şekilde 19. kromozomdaki apolipoprotein E geninin de otozomal dominant form için risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmiştir.²⁷

2.1.4. Patogenez

AH'nın nöropatolojik değerdendirmesi hem nöropatolojik değışikliklerin değerdendirilmesini hem de klinik, nöropsikolojik, beyin görüntüleme ve diğerd laboratuvar verileri ile korelasyonunu içerd^{28, 29}. AH'nın esas nöropatolojik değışiklikleri arasında aşığıdakiler bulunur:

- ◆ Nöronal hasarla ilişkili nörotik plaklar, amiloid beta ve ayrıca sıklıkla fosfo-tau immünreaktivitesi olan distrofik nevitlerden oluşdn amiloid ile karakterizedir³⁰⁻³³
- ◆ Amiloid beta peptitlerin ekstrasellüler birikmesi
- ◆ Nörofibriler dejenerasyon, en bilinen örneğı nörofibriler yumaklardır. Bu temel özelliklere ek olarak, AH ile ilişkili olarak diğerd bazı patolojik değışiklikler sıklıkla gözlenmektedir.
- ◆ Serebral amiloid anjiyopati, parankimal amiloid beta depozitlerinde sıklıkla bulunur.^{34, 35}
- ◆ Lewy cisimleri olarak bilinen anormal alfa-sinüklein birikimi içeren inklüzyonlar, bazı erken başlangıçlı ailesel AH olguları da dahil olmak üzere, AH nöropatolojik değışikliğinin orta ila yüksek seviyelerinde yaygın olarak görölmektedir.^{36, 37} AH'daki Lewy cisimleri sıklıkla amigdalada birikir.
- ◆ Vasküler beyin hasarı, AH olan beyinlerde yaygın olarak görölür. Vasküler beyin hasarının patolojik değışiklikleri, beyin bölgelerindeki farklı büyüklükteki damarları içeren oligemi, hipoksemi veya iskemiden kaynaklanır.
- ◆ AH'daki hipokampal skleroz (HS), hippokampal formasyondaki piramidal hücre kaybı ve gliosis ile tanımlanmaktadır.³⁸ HS tek başına veya AH ile birlikte, frontotemporal lob dejenerasyonu veya vasküler beyin hasarı ile birlikte gözlemlenebilir. Benzer bir lezyon aynı zamanda kronik epilepsi ve hipokampusu zarar veren diğerd süreçlerde de görülebilir.

- ◆ Amiyotrofik lateral sklerozda ve frontotemporal lob dejenerasyonunun bir alt kümesinde görülen immünreaktif inklüzyonlar, AH nöropatolojik değişikliği olan vakalarda da yaygın olarak görülmektedir ³⁹.

AH'nın patogenezi açık olmamasına rağmen, tüm AH tiplerinde amiloid beta peptidlerin aşırı üretimi ve /veya klerensinde azalma mevcuttur. Amiloid beta peptidleri, APP geninden çevrilen ve beta-sekretaz ve gama-sekretaz ile bölünen olgun proteinin endoproteolitik bölünmesi ile üretilir. Presenilin, gama-sekretaz kompleksinin bir parçasını oluşturur ve PSEN1 veya PSEN2'deki mutasyonlar, genel olarak amiloid beta üretimini veya daha nörotoksik amiloid beta formlarını desteklemektedir. AH'daki nihai nörotoksin tartışılmaktadır, ancak deneysel kanıtlar, oligomerler olarak adlandırılan amiloid beta peptitlerin küçük agregatlarının altını çizmektedir.

AH patogenezinde ikinci bir protein olarak tau karşımıza çıkar. Tau mikrotübüle bağlı ve stabilizasyona yardımcı olan mikrotübülle ilişkili bir proteindir. AH'da, tau, hiperfosforillenmiş hale gelir ve nöronal sitoplazmada nörofibriller yumakların büyük bir bileşenini oluşturan çiftli sarmal filament tau'yu oluşturmak üzere birleşir. Bu değişmiş proteinin birikiminin, deneysel modellerde nöronlar için toksik olduğu gösterilmiştir. ⁴⁰⁻⁴²

Muhtemelen AH patojenezinde rol oynayan önemli yollar vardır, bunların çoğu çeşitli risk genleri ile ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak, insan apolipoprotein E geni (APOE), kolesterol taşınımı, gelişimi, sinaptik plastisite ve bağışıklık düzenlenmesi gibi çoklu hücrel süreçlerde rol oynayan pleiotropik bir lipoproteindir. APOE'nin e2, e3 ve e4 diye adlandırılan üç alleli vardır ve kodlanmış izoformları da çeşitli etkinliklerde değişiklik gösterir. APOE e4'e bakacak olursak amiloid beta klerensini beyinde bozmak suretiyle AH riskini artırdığı gösterilmiştir. ⁴³

2.1.5. Semptomlar

AH'nın en yaygın görülen semptomu hafıza bozukluğudur. Alzheimer hastaları bazı şeyleri hatırlamak ve düşüncelerini organize etmek konusunda olağandışı zorluk yaşadığını ilk olarak kendisi fark edebilir. Genellikle hastalarda, diğer bilişsel alanlardaki kayıplar, hafıza zayıflaması gelişimiyle birlikte veya sonrasında ortaya çıkabilir. Karar verme zorlukları nispeten erken ortaya çıkarken, dil ile ilgili kayıplar ve davranışsal belirtiler hastalığın seyrinde ilerleyen dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Bu eksiklikler sinsice gelişir.⁴⁴ Birinci şikayet olarak ortaya çıkmasa dahi, hekime başvuru anında Alzheimer hastalarının çoğunda hafıza kayıpları mevcuttur.

AH'daki erken hafıza eksikliği tam olarak anterograd uzun süreli epizodik amnezi olarak tanımlanmaktadır. Bellek açıkları, sinsice gelişir ve zamanla yavaş yavaş ilerler. İşlemsel belleğin bozulması, yalnızca AH 'nın geç evrelerinde görülür.

Depresyon, ilgisizlik, sosyal çekilme, ruh hali değişkenlikleri, başkalarına güvensizlik, sinirlilik ve agresiflik, uyku alışkanlıklarında değişiklikler ve delüzyonlar AH belirtileri arasında sayılabilir. Birçok önemli beceri hastalığın geç dönemlerine dek kaybolmaz. Bunlara okuma, dans etme ve şarkı söyleme, el sanatları ve hobileri yapma, hikayeler anlatma dahildir. Çünkü hayatın erken dönemlerinde öğrenilen bilgi, beceri ve alışkanlıklar, hastalık ilerledikçe kaybolacak son yetenekler arasında yer almaktadır.

AH'nın erken evrelerinde yürütme işlevindeki bozulma, belirsizden belirgin derecelere kadar çeşitlilik gösterebilir. Kötü içgörüye ilaveten, soyut akıl yürütme becerisinin azalmış olması da mümkündür. Genellikle hastalık ilerledikçe, görevleri tamamlamama ortaya çıkmaktadır.⁴⁵ Nöropsikiyatrik semptomlar özellikle hastalığın orta ve geç döneminde AH'da sık görülür. Bunlar, apati, sosyal ayrılma ve sinirlilik gibi belirtilerle başlayabilir. Ajitasyon, saldırganlık ve psikoz gibi nispeten daha sıkıntılı belirtiler de AH'ya eşlik edebilmektedir.

Koku alma işlevindeki değişiklikler AH hastalarında yaygındır ve teşhis aracı olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte, basit koku algılama testinin öngörüsöl değeri sınırlıdır ve standartlaştırılmış değerdendirmenin zorluğu nedeniyle koku değerdendirmesinin kullanımı yaygın değildir. Dahası, koku alma bozukluğu, hastalar veya aileleri tarafından sıklıkla bildirilen klinik bir semptom değildir. ⁴⁶⁻⁴⁹

AH'da uyku bozuklukları yaygındır. ⁵⁰ AH'da hastalar, uykuya geçmek için daha fazla zaman harcamaktadır ve AH olmayan yaşlı erişkinlere kıyasla uykuları daha fazla bölünür. Bu değişiklikler, hastalık sürecinin çok erken dönemlerinde ortaya çıkabilir. ⁵¹⁻

53

Epileptik nöbetler Alzheimer hastalarının yüzde 9 ile 16'sında, genellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında görülür. ⁵⁴ Otozomal dominant AH hastalarında, hastalık seyrinde daha erken ortaya çıkabilen nöbetler tarif edilmiştir. ⁵⁵

Motor belirtiler incelendiğinde erken dönemde AH'da genellikle bilişsel muayene dışında normal nörolojik muayene bulguları mevcuttur. AH'da piramidal ve ekstrapiramidal motor belirtiler olarak miyoklonus ve nöbetler görülürken, bunlar tipik olarak geç evre bulgularıdır. ⁵⁶

AH'da hastaların az bir kısmı, klasik tarzda ilerleyici amnestik demansa sahip değildir. ^{57, 58}

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Ayrıntılı bir klinik değerdendirme, çoğunlukla AH'da makul tanısöl doğruluk sağlar, ancak hassasiyet ve özgüllük sınırlıdır. AH için klinik kriterler, sinsi başlangıç ve ilerleyici seyir öyküsü, diğer etyolojilerin dışlanması ve bilişsel bozuklukların bir veya birden fazla alanda gösterilmesi üzerine kurulmuştur. Ayrıntılı bilişsel ve genel nörolojik muayene her şeyden önemlidir. ⁴⁴

AH'nın pozitif teşhisinde rutin laboratuvar testleri yararlı değildir; bununla birlikte, katkıda bulunan ikincil nedenleri dışlamak için bazı laboratuvar testleri yapılmaktadır. Önerilen testler arasında, hipotiroidizm taraması ve vitamin B12 eksikliği bulunmaktadır.⁵⁹

Birçok klinisyen demansa ait varlığı ve ilerlemeyi belgelemek için standart zihinsel durum skalalarını kullanır. Nöropsikolojik değerlendirme, bilişsel bozukluk ve bunama hastalarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Demografik olarak uygun normlar kullanarak standart koşullar altında bilişsel testler, özellikle de yürütme işlevinin bozulması gibi bozuklukların varlığına karşı daha duyarlıdır.

Nöropsikolojik değerlendirme çeşitli durumlarda yararlı olabilir:

- ◆ Hastanın zaman içinde takip edilmesi için bir temel oluşturmak.
- ◆ Çeşitli nörodejeneratif demans formları arasında veya nörodejeneratif demans ile serebrovasküler hastalık veya depresyon gibi diğer bilişsel bozukluk etyolojileri arasında ayırım yapmak.
- ◆ Sürücülük, mali kararlar ve artan gözetim ihtiyacı ile ilgili yetkinlikleri değerlendirmek ve tavsiyelerde bulunmak.

Şüpheli AH olan vakaların değerlendirilmesinde beyin görüntüleme, tercihen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır.⁵⁹ Beyin MRG, serebrovasküler hastalık, diğer yapısal hastalıklar (kronik subdural hematoma, serebral neoplazi, normal basınçlı hidrosefali) ve frontotemporal bunama veya diğer nörodejeneratif hastalık türlerini düşündüren bölgesel beyin atrofikasyonu gibi olası alternatif veya ek teşhisleri değerlendirmek için kullanılabilir.

AH'daki yapısal MRG bulguları, beyaz cevher lezyonlarının yanı sıra hem genel hem de fokal atrofi bulgularını içerir. Genel olarak, bu bulgular nonspesifiktir. AH'daki

en karakteristik lokal bulgu, hipokampus hacminin azalması veya medial temporal lob atrofisidir⁶⁰⁻⁶⁴

Bununla birlikte, hipokampal hacim normal yaşlanmada azaldığından, yaşa özel kriterlere ihtiyaç vardır.^{60, 61}

Hipokampal atrofi bulgusu tipik klinik AH'da teşhisi aşamalı olarak desteklemektedir, ancak tek başına klinik değerlendirmede tanı doğruluğuna önemli ölçüde katkıda bulunmak için yeterli derecede spesifik değildir.⁶⁵

Fonksiyonel beyin görüntüleme, FDG-PET, fonksiyonel MR, perfüzyon MR veya SPECT ile AH'da düşük metabolizmaya sahip beyin bölgelerini (PET) ve hipoperfüzyonu (SPECT, fMRI) gösterir. Bu alanlar arasında hipokampus, precuneus (mesial parietal loblar), lateral parietal ve posterior temporal korteks bulunur.⁶⁶⁻⁶⁸ Uygulamada, FDG-PET, atipik sunumları olan hastalarda AH'yı frontotemporal demanstan ayırmada en faydalı olanıdır.⁶⁹⁻⁷² FDG-PET ve SPECT, şu anda klinik kullanım için oldukça yaygın olan işlevsel beyin görüntüleme yöntemleridir.

Beyindeki amiloid lezyon yükünü ölçen amiloid PET izleyiciler (F18-florbetapir, F18-flutemetabol, F18-florbetaben), AH'nın in vivo teşhisine yardımcı olmak, prognoza yardımcı olmak, anti-amiloid ilaçların gelişmesini hızlandırmak ve AH'yı demansın diğer nedenlerinden ayırt etmek için geliştirildiler^{71, 73-95}. Bu izleyiciler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki düzenleyici kurumlar tarafından beta-amiloid (A β) plak yoğunluğunu değerlendirmek için onaylanmış olsa da; tanı amacıyla kullanılmaları uygun bulunmamıştır.^{96, 97}

AH'nın moleküler ve dejeneratif süreçleri için yaygın olarak araştırılan biyolojik belirteçler vardır ve bunlar AH tanısını destekleyebilir, ancak rutin tanı amaçlı olarak kullanılmaları önerilmemektedir.⁴⁴ Bu biyolojik belirteçler ise şunlardır; serebral tau seviyesi, BOS total-tau ve fosforlanmış-tau seviyesi, BOS A β seviyesi gibi.

AH'da hastaların rutin değerlendirmesinde genetik test yapılması önerilmez. APP, PSEN1 ve PSEN2 mutasyonları için genetik testler piyasada mevcuttur, ancak bu testlerin kullanımı halen tartışmalıdır.^{98, 99}

AH'nın kesin teşhisi, histopatolojik incelemeyi gerektirir, fakat çok nadiren halen hayatta olan hastalarda yapılır.^{66, 100, 101} Pratikte AH tanısı, aşağıda özetlenen klinik kriterlere bağlıdır. AH, sinsi başlangıçlı ilerleyici bellek azlığı olan ve işlev bozukluğuna sebep olan en az bir diğer bilişsel alanda bozukluğu olan yaşlı bir yetişkinde hemen akla gelmelidir. Laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarının rolü başlıca diğer teşhisleri dışlamaktır. Nöropsikolojik testler, tanıda yardımcı olabilir. Biyobelirteçler, AH tanısını destekleyebilir ve sıklıkla atipik klinik sunumlar veya erken başlangıçlı hastalığı olanlarda kullanılırlar.

Alzheimer hastalığına bağlı yeğın ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk:

- A. Yeğın ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk için tanı ölçütleri karşılanmaktadır.
- B. Bir ya da birden çok bilişsel alanda, gizlice ve sessizce başlayan, yavaş yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (yeğın nörobilişsel bozuklukta en az iki alan bozulmuş olmalıdır).
- C. Olası ya da olabilir Alzheimer hastalığı için tanı ölçütleri şöyle karşılanmaktadır:

Yeğın nörobilişsel bozukluk için aşağıdakilerden birisi varsa *olası Alzheimer hastalığı* tanısı konur; yoksa *olabilir Alzheimer hastalığı* tanısı konmalıdır.

1. Aile öyküsünden ya da kalıtsal ölçümlerden, neden olucu bir Alzheimer hastalığı kalıtsal değişimini (genetik mutasyonu) kanıtı.
2. Aşağıdakilerden her üçü de vardır:
 - a. Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı öyküye ya da bir dizi nöropsikoloji ölçümlerine göre).

- b. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme
- c. Neden olucu karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nöroyozlaştırıcı hastalık ya da beyin-damar hastalığı [serebrovasküler] ya da başka sinirsel, ruhsal ya da genel hastalık ya da bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilecek durum).

Ağır olmayan nörobilişsel bozukluk için, kalıtsal ölçümde ya da aile öyküsünde, neden olucu bir Alzheimer hastalığı kalıtsal değişimini kanıtı varsa, *olası Alzheimer hastalığı* tanısı konur. Kalıtsal ölçümde ya da aile öyküsünde, neden olucu bir AH kalıtsal değişimini kanıtı yoksa ve aşağıdakilerden her üçü de varsa, *olabilir Alzheimer hastalığı* tanısı konur.

- 1. Bellek ve öğrenmede gerileme olduğunun açık kanıtı
- 2. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme
- 3. Neden olucu karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nöroyozlaştırıcı hastalık ya da beyin-damar hastalığı [serebrovasküler] ya da başka sinirsel ya da genel hastalık ya da bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilecek bir durum).

D. Bu bozukluk, beyin-damar hastalığı, başka bir nöroyozlaştırıcı hastalık, madde ya da başka bir ruhsal, sinirsel ya da genel bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz.¹⁰²

2.1.7. Güncel Tedavi Yaklaşımları

Demansın patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, bu hastaların yönetimini konservatif, semptomatik bir yaklaşımdan, daha biyolojik ve tıbben spesifik olan yaklaşımlara yöneltmiştir. Tedavinin temeli halen semptomatiktir, fakat hastalığa özgü ve altta yatan sebepleri düzeltici tedavi yaklaşımları gittikçe önem kazanmaktadır.

2.1.7.1. Kolin Esteraz İnhibitörleri

AH'ya sahip hastalarda asetilkolin sentezinde azalmaya ve kortikal kolinerjik işlevlerde bozulmaya yol açan kolin asetil transferazın serebral üretiminde azalma vardır. AH'lı olan bireylerin beyinlerinde belirgin bir kolinerjik açığın erken keşfi, terapötik olarak kolinerjik aktiviteyi arttıran çalışmaya yol açmıştır.¹⁰³ Bununla birlikte, asetilkolin öncüllerinin etkisiz olduğu^{35, 104}, postsinaptik kolinerjik reseptör agonistlerinin kabul edilemez yan etkileri olduğu bulunmuştur.¹⁰⁵ Aksine, sinaptik aralıkta kolinesterazı inhibe ederek kolinerjik transmisyonu arttıran kolinesteraz inhibitörleri, daha elverişli bir yan etki profiline sahiptir ve AH'da ve AH olmayan demanslarda çoğu olguda mütevazı seviyelerde olmakla beraber bir miktar fayda sağlar.

Üç kolinesteraz inhibitörü donepezil, rivastigmin ve galantamin şu anda AH'da FDA tarafından onaylanmıştır. Mevcut üç ajan arasından seçim maliyet, bireysel hasta tolerabilitesi ve doktor deneyimlerine dayalıdır, çünkü etkinlikleri benzer görünmektedir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Donepezil

Donepezil nispeten az periferik antikolinesteraz aktivitesine sahiptir ve genellikle iyi tolere edilir. Günde tek doz alınması yeterli olduğu için AH'lı olan hastalarda kullanımı oldukça kolaydır. Donepezil için önerilen doz, günde 5 mg'dır ve günde 10 mg'a kadar yükseltilebilir. Donepezilin etkinliği 24 haftalık çift kör bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁰⁹ Genel olarak, donepezil ile uzun süreli tedavi güvenli ve etkin gözükmemektedir.¹¹⁰⁻¹¹² Kolinerjik yan etkiler (başta diyare, bulantı ve kusma), geçici ve genellikle hafif olup, hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde görülür.¹⁰⁹ Semptomatik bradikardi bir başka potansiyel yan etkidir.^{113, 114} Donepezil ve diğer kolinesteraz inhibitörleri nöropsikiyatrik belirtileri hafifçe iyileştirir.

Rivastigmin

Rivastigmin, hafif-orta dereceli AH'da faydalı görünmektedir ¹¹⁵ ve FDA tarafından kullanım için onaylanmıştır. Yan etki profili bulantı, kusma, anoreksiya ve baş ağrısı gibi kolinerjik etkilerle ilgilidir. Mide bulantısını en aza indirmek için gıda ile birlikte verilmelidir. Donepezil ile direkt olarak karşılaştırılmasa da, etkinliği benzer görünmekle beraber daha fazla gastrointestinal yan etki gösterebilir. ¹¹⁶ Rivastigminin transdermal yama formülasyonu da FDA tarafından onaylanmıştır. Bu formu hastalar açısından daha az gastrointestinal yan tesire sebep olması sebebiyle tercih sebebi olmuştur.

Galantamin

Galantamin, hafif-orta dereceli AH'da etkilidir. ¹¹⁷ Randomize kontrollü çalışmalar galantaminin tedavisinin, erken AH'lı hastalarda plaseboya kıyasla günlük yaşamdaki biliş ve aktivitelerdeki düşüşü yavaşlattığını bulmuştur. ¹¹⁸⁻¹²¹ Yapılan çalışmalarda galantaminin bilişsel faydalarının 36 aya kadar sürdüğü gösterilmiştir. ¹²² Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, diyare, anoreksiya, kilo kaybı) galantamin'in en sık görülen yan etkileri arasındadır. Rivastigmin gibi galantamin AH olan hastalarda donepezil ile benzer bir etki gösterir, ancak gastrointestinal yan etkileri daha fazla olabilir.

2.1.7.2. N-metil-D-aspartat Reseptör Anatagonistleri

Memantin

Memantin, bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Memantin'in etki mekanizması kolinerjik ajanlardan farklıdır; nöroprotektif etkinlik göstermektedir. Bir aminoasit olan glutamat, kortikal ve hipokampal nöronların başlıca eksitator nörotransmitteridir. ¹²³ Glutamat tarafından aktive edilen reseptörlerden biri, öğrenme ve hafızada görev alan NMDA reseptörüdür. ¹²⁴ Aşırı NMDA stimülasyonu iskemi ile indüklenebilir ve eksitotoksisteye neden olabilir, bu da NMDA reseptörlerinin patolojik

uyarımını bloke eden ajanların özellikle vasküler demanslı hastalarda hasara karşı korunabileceğini düşündürmektedir.¹²⁵ Ek olarak, bu ilaç vasıtasıyla nöronların fizyolojik fonksiyonları restore edilerek semptomatik iyileşme sağlanabilir.¹²⁶

Memantin, orta ve şiddetli AH olan hastalarda sınırlı denebilecek yararlar gösterir. Yapılan çalışmalarda memantin tek başına ve diğer ilaçlarla kombine edildiğinde AH'da faydalı olduğu gösterilmiştir.¹²⁷⁻¹²⁹

Daha hafif AH olan hastaların memantinden fayda sağladığına dair çok az kanıt vardır. Bir derlemede, memantin ile ilgili hafif ila orta dereceli AH'a ait yayınlanmamış üç çalışmadan elde edilen toplanmış veriler gösterilmiştir.¹³⁰ Analiz, altı ay sonunda memantin çok küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir yararlı etki göstermesine rağmen davranış veya günlük yaşam aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermediğini ortaya koymuştur.

Down sendromlu yaşlı hastalarda (40 yaş üstü) AH prevalansı çok yüksektir ve bu da genel popülasyonda AH ile etkili tedavilerin bu hastalarda da yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Down sendromlu 40 yaşın üstündeki 173 hastada randomize edilmiş bir memantin rejimi, 52 haftalık tedavi sonrasında memantin tedavisinin hiçbir yarar sağlamadığını ortaya koymuştur.¹³¹

Memantin ayrıca kolinerjik ajanlara göre daha az yan etkiye sahip gibi gözükmektedir. Baş dönmesi, memantinle ilişkili en yaygın görülen yan etkidir.¹³⁰

Şimdiye kadar, 10 yıllık kullanımdan sonra memantin önemli yan etkileri gözlenmemiştir. 2008 yılındaki bir derleme, memantin demansı kognitif açıdan iyileştirdiği, ancak net klinik önemi olmayan küçük etkileri olduğu sonucuna varmıştır. Sonuç olarak, AH için tedavi bireysel bazda alınması gereken bir karardır ve ilaç toleransı ve maliyeti dikkate alınmalıdır.¹⁰⁶

2.1.7.3. Diğer Tedavi Yöntemleri

Antioksidanlar: Antioksidan özelliklerinden dolayı vitamin E (alfa-tokoferol) ve selegilin (monoamin oksidaz inhibitörü) AH'da çalışılmıştır ve randomize çalışmalardan elde edilen sonuçlar karışıktır.¹³² Genel olarak, mevcut veriler, günde 2000 IU'luk bir dozda E vitamininin, bilişsel performans üzerinde ölçülebilir bir etkisi olmadan hafif-orta derecedeki AH olgularında işlevsel ilerlemeyi geciktirmede mütevazı bir fayda sağladığını göstermektedir. Yan etkileri daha fazla olan ve maliyeti yüksek olan selegilin kullanımı için herhangi bir avantaj görülmemiştir.¹³³

Östrojen replasmanı: Demans tedavisinde östrojen replasman tedavisinin yararlı olduğunu gösteren bir bulgu yoktur. Postmenapozal kadınlarda östrojen ve AH araştırmaları iki alanda yoğunlaşmıştır: demans gelişimini önlemedeki östrojenin rolü;ve demans tedavisinde östrojenin potansiyel etkililiği. Bu araştırmalar, östrojenin serebral kan akışını arttırdığını, kolinerjik nöronların atrofisini önlediğini, oksidatif stresini azalttığını ve sinir büyüme faktörlerinin etkilerini modüle ettiğini gösteren klinik öncesi kanıtlara dayanmaktadır.¹³⁴ Bununla birlikte, geniş çaplı randomize çalışmalarda 65 yaş ve üzeri yaşta demansı olmayan kadınlarda östrojen artı progestin veya östrojen ile tek başına hormon replasman tedavisinin demans gelişme riskini artırabildiği gösterilmiştir.¹³⁵ Östrojen tedavisi aslında zararlı dahi olabilir.

Antiinflamatuvar ilaçlar: AH tedavisinde ve önlenmesinde antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasının rolü araştırılmaya devam etmektedir. Patofizyolojik çalışmalar, amiloid kaynaklı bir inflamatuvar reaksiyon ile mikrogliyal aktivasyon ve sitokin salınımı oluştuğunu göstermiştir.^{136, 137} Buna ek olarak, bazı epidemiyolojik çalışmalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanlarda AH gelişime sıklığının azaldığı gösterilmiştir.^{138, 139}

Bununla birlikte, klinik araştırmalar bu tedaviyi desteklemez. İndometazinin küçük bir klinik çalışması dışında¹⁴⁰, naproksen, hidrosiklorokin, diklofenak,

rofekoksib ve aspirin dahil olmak üzere antiinflamatuvar ilaçların randomize çalışmaları bu ajanların yavaşlayan bilişsel aktiviteler için herhangi bir yararını gösterememiştir.

141-146

Ginkgo biloba: Bir derlemede Ginkgo bilobanın bilişsel bozulma ve bunama için tutarsız ve ikna edici olmayan faydalara sahip olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁴⁷ Bitkisel ekstraktların dozajı ve içeriğindeki bileşenlerde değişkenlik olması sebebiyle de AH için kullanımı önerilmemektedir.

Statinler: Alzheimer hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde statin tedavisinin potansiyel rolü üzerine araştırmalar yapılmış olmakla birlikte, bu endikasyonlar için statinlerin yeri henüz yoktur.

Vitamin B: Özellikle homosistein metabolizmasına karışanlar olmak üzere B vitaminleri ile destek, AH'nın ilerlemesinin önlenmesinde veya yavaşlatılmasında etkililik gösterebilecekleri ümidiyle incelenmiştir. Hafif ila orta dereceli AH olan 340 hastada 18 aylık yüksek doz B vitamini kompleksi takviyesinin (folat, B6, B12) , bilişsel kayıplar üzerinde hiçbir yararlı etkisi bulunamamıştır.¹⁴⁸

Omega-3 yağ asitleri: Gözlemsel çalışmalar, balıkların ve omega-3 yağ asitlerinin diyetle alınması ile demans riskinin azalması arasında muhtemel bir ilişki olduğunu önermektedir. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda, omega-3 yağ asidi takviyesi AH tedavisi için terapötik bir rolü olmadığı gösterilmiştir.^{149, 150}

2.2. Glutamat

Glutamat beynin başlıca uyarıcı nörotransmitteridir ve muhtemelen tüm sinapslarının yarısından çoğunda bulunur. Glutamat reseptör aktivitesi motor hareketlerin uygulanması, hafıza edinimi ve algılama gibi çeşitli fizyolojik nöronal işlemler için gereklidir.⁴⁻⁶

Glutamaterjik sinaps transmisyonu oldukça karmaşıktır. Bu da, glutamaterjik transmisyon ile etkileşime girmek üzere tasarlanmış ilaçlar için hedef sayısının oldukça fazla olduğu anlamına gelir. Glutamat, iyonotropik veya metabotropik olarak sınıflandırılan hücre yüzey reseptörlerine etki eder. Metabotropik reseptörler hücre içi sinyal yollarındaki değişikliklere aracılık ederken, iyonotropik reseptörlerin aktivasyonu iyon kanallarını açar ve nöronal membranın depolarizasyonu ile sonuçlanır. İyonotropik glutamat reseptörlerinin farklı ligandlar için farklı afinitelerinin olması, bu reseptörlerin en az üç büyük alt tipe ayrılmasına yol açmıştır: NMDA, kainat ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA) reseptörleri. AMPA ve kainat reseptörleri sadece Na^+ hücre içine akışını sağlar. Bu alt tiplerle ilgili önemli bir husus, NMDA reseptörüyle aktive olmuş kanalların, Ca^{+2} 'nin yanı sıra Na^+ akışına izin vermesidir ve bu tip reseptörlerin aşırı uyarılması, nöronlarda Ca^{+2} aşırı yüklemesi ile sonuçlanan bir mekanizmadır. Glutamat için tanıma alanlarına ilaveten, NMDA reseptöründe çeşitli modüle edici alanlar karakterize edilmiştir. Bunlar, Mg^{+2} , glisin, çinko ve poliaminler için ve fensiklidin (PCP) ile ilişkili ilaçlar için bağlanma bölgeleri içerir. Mg^{+2} ve PCP için bağlanma yeri NMDA alıcının iyon kanalında bulunur. Fizyolojik istirahat zarı potansiyelindeki Mg^{+2} iyonları, glutamat varlığında dahi, NMDA reseptörü aracılığıyla hücre dışına iyon atılımını etkili bir şekilde bloke eder. Nöronal membranın depolarizasyonu, NMDA reseptörünün bu voltaj-bağımlı Mg^{+2} blokunu giderir ve glutamat varlığında reseptör aktivasyonunu kolaylaştırır.¹⁵¹ Fizyolojik dinlenme potansiyelinin korunmasına müdahale eden herhangi bir enerji yoksunluğu durumu, kontrolsüz NMDA reseptör aktivasyonuna yol açmak için yeterli olabilir. NMDA reseptörünün ve Ca^{+2} 'nin nöron içine girişinin dereceli olarak aktive olmasını sağlamak için küçük bir depolarizasyon bile yeterli olabilir.¹⁵² PCP ve ilgili ilaçlar, kanal açık

konformasyonda olduğunda bağlanma yerlerine erişirler ve Mg^{+2} gibi kapalı bir kanalda sıkışabilirler.¹⁵³

Çeşitli koşullar altında glutamat bir nörotransmitterden akut ve kronik ilerleyici nöronal dejenerasyona neden olan bir nörotoksine dönüşebilir. Olney 1978 yılında glutamatın ve ilgili maddelerin nörotoksik etkilerini karakterize etmek için "eksitotoksisite" terimini ilk kez ortaya attı. Hipoksi ve iskemide enerji yoksunluğu ve sonuç olarak hücre zarı depolarizasyonu nedeniyle, fizyolojik Mg^{+2} bloğu bu koşullar altında aktif değildir. Glutamat toksisitesinin mekanizmaları hakkında güncel düşünce, NMDA reseptörleri vasıtasıyla uzamış ve artmış Ca^{+2} 'un nöron içine aşırı girişinin nöronal ölümden sorumlu olduğu yönündedir. Ca^{+2} , nükleazlar, proteazlar ve fosfolipazlar gibi çeşitli katabolik hücre içi enzimleri aktive eder. Sinaptik glutamatın artmış konsantrasyonlarına uzun süreli maruz kalma, kendiliğinden eksitotoksositeye neden olur. Azalan enerji arzı ile tehlikeye giren hücrel metabolizma, nöronları normal ekstraselüler glutamat konsantrasyonlarına duyarlı hale getirir, bu duruma dolaylı eksitotoksosite denir. Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, NMDA reseptörü, yüksek Ca^{+2} geçirgenliği ile nörotoksik potansiyele sebep olduğu için terapötik nöroprotektif ajanlar açısından iyi bir hedef konumundadır.^{153, 154}

2.3. Glutamat ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Demansın glutamaterjik hipotezi ilk olarak Greenamyre tarafından 1988 yılında ortaya atıldı ve araştırıldı. Glutamatın nörotoksik etkileri ile uyumlu olarak, çeşitli kanıtlar, artmış glutamaterjik etkinliğin Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

- Hipokampusa giren ve çıkan ana input ve output lifleri, hastalığın seyri sırasında ilk lezyonların izlendiği entorinal bölgeden geçer. Bütün bu bağlantılar transmitter olarak glutamat kullanırlar.

- Alzheimer hastalığında kortikal glutamaterjik yollar bozulur ve bu kaybın büyüklüğü bunamanın derecesine karşılık gelir. Piramidal hücrelerin kaybı glutamatın eksitotoksik etkisinin sonucu olabilir.

- Deney hayvanlarının ventral önbeyinlerine eksitotoksin olan ibotenik asit enjeksiyonu, AH'da da kaybedilen kortekste kolinerjik projeksiyonların dejenerasyonunu indükler.¹⁵³

- Omurilik nöronal kültürlerinin düşük mikromolar konsantrasyonda glutamata uzun süre maruz kalması, AH'nın nörofibriller yumaklarında görülene benzer şekilde çift heliks filament depozitlerinde artışa neden olabilir.¹⁵⁵

- Kültürlenen nöronların beta amiloid peptidlere maruz kalması, bu hücreleri glutamat toksisitesine duyarlı hale getirir.¹⁵⁶

- Toksik glutamat konsantrasyonları nöronal kültürlerde tau geninin ekspresyonunu artırır.¹⁵⁷

- AH'da beyin glutamat transporter fonksiyonlarında azalma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Glutamat taşıyıcılarının yetersiz işleyişi, sinaptik aralıkta aşırı glutamat birikimi ve eksitotoksik nöronal hasar ile sonuçlanabilir.⁷ Daha sonraki çalışmalar ise astroglial glutamat taşıyıcı alt tiplerinden eksitator amino asit transportör 2 (EAAT2)'nin AH'da işlevsiz olduğunu ve bunun amiloid prekürsör proteinin anormal işleyişi ve/veya işlenmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸

- Domoik asit gibi çevresel eksitotoksinlerin kazayla yutulmasının insanlarda geri döndürülemez hafıza kaybına sebep olduğu bildirilmiştir.^{158, 159}

- Çevre toksinlerine ek olarak, endojen toksinler de AH'da görülen nöronal kayıplara katkıda bulunabilir. AH'da plak birikimleriyle uyarılan reaktif mikrogliaların Alzheimer hastalarının beyinlerinde endojen bir glutamaterjik nörotoksin saldı

bulunmuştur.¹⁶⁰ Beta amiloid peptidler, makrofajlardan serbest oksijen radikalleri ve glutamat üretimini artırır.¹⁶¹

Alzheimer hastalarında görülen eksitotoksik nöronal hasarın primer veya sekonder bir olay olup olmadığı net değildir. Glutamatın bilinen potansiyel zararlı etkilerine rağmen, hafıza oluşumu da dahil olmak üzere normal beyin fonksiyonları için fizyolojik glutamat aktivitesi kesinlikle gereklidir. Bu nedenle, kritik beyin bölgelerindeki azalmış glutamaterjik sinir iletiminin demansın kognitif gerilemesine katkıda bulunduğu hipotezi ileri sürülmüştür.

- Yukarıda bahsedilen Alzheimer hastalığında piramidal hücre kaybının nihai sonucu glutamaterjik aktivitenin azalmasıdır ve bu azalma birçok postmortem çalışmadan elde edilen nörokimyasal verileri özetleyen bir meta-analiz çalışmada gösterilmiştir.¹⁶²

- Öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler için glutamatın önemi, korteks ve hipokampus da dahil olmak üzere bu süreçlerde yer alan beyin bölgelerindeki glutamat reseptörlerinin yoğunluğuyla ilişkilidir.

- NMDA reseptör aktivasyonu, hipokampusta sinaptik iletimin uzun süreli potensiyalizasyonu için önemli bir rol oynar.^{4, 163}

Alzheimer hastalığında glutamaterjik disfonksiyon için yeterli kanıt olmasına rağmen, tedavide glutamaterjik transmisyonun artırılması ya da azaltılması gerektiği konusu açık değildir.¹⁶⁴ Dahası, kompleks glutamaterjik nörotransmisyonun hangi kısmının hedeflenmesi gerektiği açık değildir. Örneğin, glutamat reseptörlerinin uyarılmasıyla glutamaterjik transmisyonun pozitif modülasyonu umut verici bir terapötik hedef olabilir ve öğrenmeyi de kolaylaştırabilir. Bununla birlikte, artan glutamat fonksiyonu, eksitotoksisiteyi ve nöron ölümünü artırabilir ve böylece hastalığın ilerlemesine neden olabilir. Öte yandan, glutamat reseptöründeki

nöroprotektif antagonistler bellek süreçlerini bozabilir. Bu çelişkili hususlar, glutamat reseptör antagonistleri tarafından nörotoksisitenin önlenmesinin, öğrenme ve hafıza oluşumu için gerekli olan glutamatın fizyolojik etkilerine müdahale etmeden ulaşılabildiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar, memantin gibi düşük afiniteli rekabetsiz NMDA-reseptör antagonistlerinin, bu gibi nöroprotektif ajanlar için önkoşulların birçoğunu yerine getiren bir farmakolojik profil ortaya koyabileceğini göstermektedir.^{151, 165, 166} Memantin, sıçanlarda¹⁶⁷ ve insanlarda¹⁶⁸ öğrenme, hafıza ve long-term potensiyalizasyonu inhibe etmez.¹⁶⁹

2.4. Seftriakson ve Nöronlar Üzerindeki Koruyucu Etkileri

Seftriakson, gram pozitif ve gram negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı in vitro aktivite gösteren geniş spektrumlu bir beta laktam (sefalosporin / sefamisin) antibiyotiktir. Seftriaksonun bakteri öldürücü aktivitesi hücre duvarı sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır. Seftriakson bakteri hücre duvarındaki mukopeptid sentezini inhibe ederek çalışır.¹⁷⁰ Seftriaksonun beta laktam çekirdeği bakteriyel sitoplazmik zar içindeki karboksipeptidazlara, endopeptidazlara ve transpeptidazlara bağlanır. Bu enzimler hücre duvarı sentezi ve hücre bölünmesiyle ilgilidir. Bu enzimlere bağlanarak seftriakson bozuk hücre duvarlarının oluşumuna neden olur ve hücre ölümünü teşvik eder. Seftriakson, penisilazlar, sefalosporinazlar ve geniş spektrumlu beta laktamazlar gibi çeşitli beta laktamazlar ile hidrolize karşı karardır. Seftriakson sıklıkla makrolid ve aminoglikozid antibiyotikleri ile pnömoni tedavisinde kullanılır. Ayrıca bakteriyel menenjit tedavisinde de tercih edilen bir ilaçtır. Seftriakson ayrıca Lyme hastalığı, tifo ateşi ve gonore tedavisinde de kullanılır.¹⁷⁰

Seftriakson, genellikle insanlar tarafından iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler ishal, baş ağrısı, hematolojik etkiler (eozinofili, trombositoz ve lökopeni) ve aşırı duyarlılıktır.¹⁷¹

Beta laktam antibiyotikleri, antibakteriyel özellikleri ile iyi bilinmesine rağmen, 2005 yılında Rothstein ve arkadaşlarının prelinik bulguları seftriaksonun periferik uygulamada beyindeki hücrel glutamat alımını arttırdığını göstermektedir.¹¹ Mekanizma, memeli önbeyininde hücrel glutamat alımının neredeyse % 90'ından sorumlu olan baskın olarak astrositik taşıyıcı protein olan glutamat taşıyıcı alt tip 1'in (GLT-1) aktivasyonudur. GLT-1 disfonksiyonu, epilepsi, Huntington hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz, depresyon, anksiyete, inme ve uyuşturucu bağımlılığı gibi bazı merkezi sinir sistemi (MSS) rahatsızlıklarına katkıda bulunmaktadır. 2005 yılında beta laktam antibiyotiklerinin GLT-1'i aktive eden bileşikler olarak tanımlanması, araştırmacılara MSS hastalıklarının hayvan modellerinde GLT-1 taşıyıcı aktivasyonunun etkinliğini araştırmak için yeni bir araç sağlamıştır.¹⁷²

Prelinik çalışmalar, seftriaksonun, ağrı, depresyon, Huntington hastalığı, epilepsi, inme, multipl skleroz ve ALS de dahil olmak üzere MSS hastalıklarının bir dizi farklı hayvan modelinde etkinlik gösterdiğini desteklemektedir. İnsanlarda seftriaksonun etkinliğini test etmek için şimdiye kadar en az iki klinik çalışma yapılmıştır. Bu denemelerden biri, ALS hastalarında seftriaksonun etkinliğini test etmek ve diğer deneme bipolar depresyonlu hastalarda etkinliğini test etmek üzerinedir.¹⁷³

Prelinik kanıtlar, muhtemelen glutamat bazlı etkileri nedeniyle seftriaksonun uyuşturucu bağımlılığının istismar döngüsünü bozabileceğini ortaya koymaktadır. Beyin ödöl devresinde, özellikle de prefrontal korteksi ve nukleus akumbensi birbirine bağlayan kortikolimbik yolakta glutamat transmisyonunda meydana gelen değişiklikler, uyuşturucu madde kullanımına tekrar tekrar maruz kalmaya eşlik eder ve uyuşturucu arayışında nükse neden olan özlemin yoğunlaşmasına katkıda bulunur. Seftriakson etkinliği kokainin ötesine, amfetaminlere, opioidlere ve nikotine kadar uzanır.

Amfetamin ile yapılan çalışmalar, seftriaksonun amfetaminin neden olduğu lokomotor aktivasyonu inhibe ettiğini de göstermektedir.¹⁷³⁻¹⁷⁵

Seftriakson, GLT-1'in aktivasyonu yoluyla hücresel glutamat alımını artırır. Seftriakson kullanımını takiben artan GLT-1 aktivitesinden sorumlu olan mekanizma tamamen net değildir. Bazı koşullar altında, seftriakson tedavisi, taşıyıcı aktivitenin artırılmasından sorumlu olduğu dşnlen GLT-1 taşıyıcı haberci ribonükleik asit (mRNA) ve protein ekspresyonunda bir artışa neden olur. Potansiyel bir mekanizma, NF-kB aracılı GLT-1 promoter aktivasyonudur. Tersine, seftriakson tedavisinin taşıyıcı protein upreglasyonunun olmaması durumunda dahi GLT-1 taşıyıcı aktivitesini artırır. GLT-1 transportr hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası aşamalarda düzenlenir. Taşıyıcı aktivitesi ayrıca termodinamik ve kinetik faktörler tarafından düzenlenir. Beta laktam antibiyotikler, bazı metal iyonlarının toksik etkisini ve ilişkili oksidatif stresini azaltabilen güçlü bir metal şelatlama kabiliyetine sahiptir; bu da GLT-1 aktivitesini azaltır ve taşıyıcıların yüzey ekspresyonunu azaltır. Beyindeki glutamat alımını arttırmak için seftriaksonun bu mekanizmaların bir kombinasyonu aracılığıyla davranması akla uygundur.^{172, 176}

2.5. Streptozosin ile İndüklenen Deneysel Alzheimer Modeli

Streptozotosin (STZ) esasen antibiyotik olarak tanımlanan bir glukozamin-nitrozüre bileşiğidir. Pankreasın beta hücrelerine toksiktir ve genellikle glikoz transportör 2 vasıtasıyla taşınır ve hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak için yaygın olarak kullanılır. İntaserebroventrikler veya intraperitoneal enjeksiyon vasıtasıyla STZ uygulaması, bilişin azalmasına ve serebral Aβ fragmanlarının, toplam tau proteininin ve Aβ depozitlerinin artmasına neden olur. Bu değişikliklere beyinde azalmış glikojen sentaz kinaz alfa / beta oranı (fosforile / total) eşlik eder. Bir sıçan beynine STZ uygulaması sonucu, nörodejeneratif hastalığın erken patofizyolojik

değişikliklerinin geçerli bir deneysel modeli olduğu düşünölen, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve biyokimyasal değişiklikler ortaya çıktığı gösterilmiştir. STZ'in neden olduğu mekansal öğrenme kaybı, Morris'in su tankı testi ve AH'da olduğu gibi sıçan beyinde tau fosforilasyonundaki patoloji ile gösterilmiştir.¹² AH'da tau proteini ve A β ; demans, bilişsel işlev kaybı, nöropsikiyatrik değişiklikler ve sonunda nöronların ölümüne neden olan esas patolojik sebeplerdir. STZ verilen hayvanlarda ortaya çıkan insüline dirençli beyin durumu, insanlarda AH seyrinde görölen bellek bozukluğu, ilerleyici kolinerjik defisitler, glikoz hipometabolizması, oksidatif stres ve nörodejenerasyona sebep olur. Yapılan çalışmalar STZ'nin APP oluşumu, glikoz metabolizması bozukluğu, sinaptik disfonksiyon, protein kinazlar ile ilgili bozukluklar ve apoptoz gibi AH benzeri değişiklikleri üçlü transjenik fare modeline benzer şekilde şiddetlendirdiği gösterilmiştir.¹⁷⁷ Üçlü transgenik fareler insanlarda nadir olarak gözlenen 3 ailevi mutant geni içerir; bu genler yıkıcı A β protein öncüsü, PSEN-1 ve frontotemporal demans oluşumuna sebep olur. Dolayısıyla, teknik açıdan bakıldığında, bu üçlü transjenik farelerde sporadik bir AH modeli oluşmaz. STZ tarafından yapılan bu değişiklikler beyindeki birçok metabolik ve hücre sinyal yolunu değiştirmektedir.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

Yapmış olduğumuz çalışma, Atatürk Üniversitesi'nde Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji bünyesinde Sinirbilim ve Davranış Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Deney Hayvanları

Yaptığımız çalışmada Atatürk Üniversitesi'ne ait Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne (ATADEM) ait laboratuvarlardan alınan 24 adet ve ağırlık olarak 270-310 gram arasında değişen Sprague Dawley türü dişi rat kullanıldı. Çalışma boyunca, ratlara yeterli miktarda su ve pellet yem temin edildi. Deneye alınacak tüm hayvanlar için gruplar oluşturulup beslenmeleri sağlandı ve laboratuvarlara oda sıcaklığı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde yerleştirildi. Çalışmamızın bütün aşamalarının etik kurallara uygun olduğu "Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK)" tarafından verilen 16.04.2015 tarihli ve 36643897-93 sayılı yazı ve 77 nolu karar ile onaylanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tiopental Sodium (Pental Sodium iv flakon) İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş. İstanbul, Türkiye: Çalışmamızda sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak anestesi için 25 mg/kg ve ötenazi için 50 mg/kg dozunda verildi.

Seftriakson (İsef iv flakon) İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş. İstanbul, Türkiye: Çalışmamızda streptozosin + seftriakson (STZ+SEFT) tedavi grubuna 200 mg/kg dozunda 14 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

Memantin (Memantine Hydrochloride) Sigma-Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışmamızda streptozosin + memantin (STZ+MEM) tedavi grubuna 10 mg/kg dozunda 14 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

Streptozosin Sigma-Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışmamızda streptozosin (STZ), STZ+MEM ve STZ+SEFT gruplarında her bir sıçanın lateral ventriküllerine bilateral olacak şekilde 10µl'lik hacimde Hamilton şırıngaları içinde 3 mg/kg dozunda verildi.

%10 Povidon İodine Antiseptik Solüsyon: Cerrahi insizyon alanlarının dezenfeksiyonu ve operasyon sonrası pansuman için kullanıldı.

3.2. Metot

3.2.1. Deney Planı

Çalışmamız 4 deney grubu şeklinde planlandı. Her bir grupta 6 adet sıçan olacak şekilde 4 grup olarak çalışma planı oluşturuldu.

Deney grupları ise aşağıdaki gibi planlandı.

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2 (STZ): Sadece streptozosin verilmiş grup.

Grup 3 (STZ+MEM): Streptozosine ilave olarak 14 gün boyunca memantin tedavisi verilen grup.

Grup 4 (STZ+SEFT): Streptozosine ilave olarak 14 gün boyunca seftriakson tedavisi verilen grup.

Sıçan beyin stereotaksi atlasına bakılarak bilateral lateral ventriküllerin yerleri belirlendi. Buna göre bregmadan 0.8 mm posteriora; 1.5 mm laterale ve derinlik olarak

da 3.6 mm derinlikte olmak üzere her iki ventrikülün yeri bilateral tespit edildi. Deney grupları tiyopental ile anestezi edildikten sonra tüm grupların stereotaksi cihazı altında kafaları sabitlendi. STZ, STZ+MEM ve STZ+SEFT gruplarındaki hayvanların lateral ventriküllerine 10µl'lik hacimde Hamilton şırıngaları içinde 3 mg/kg dozunda streptozosin verildi. Aynı anda kontrol grubundaki hayvanların lateral ventriküllerine de 10µl'lik hacimde Hamilton şırıngaları ile steril serum fizyolojik solüsyonu verildi. Daha sonra kafatası derileri sütüre edildi. Kontrol ve STZ grubundaki hayvanlara 14 gün boyunca i.p. steril salin verilirken, STZ+MEM grubuna 14 gün boyunca i.p. memantin tedavisi ve STZ+SEFT grubuna da 14 gün boyunca i.p. seftriakson tedavisi uygulandı. 14 gün sonunda tüm gruplara davranış testleri yapıldı. Bu testleri takiben in vivo voltametrik glutamat ölçümü yapıldı ve sonrasında deney grupları sonlandırıldı.

3.2.2. Davranış Testleri

3.2.2.1. Pasif Sakınma Testi

Biri aydınlık bölme ve diğeri karanlık bölme olmak üzere bu testte iki bölmeli bir düzenek kullanılmıştır. Bu bölmeler arasında yukarı doğru açılan ve yazılım ile otomatik açılma ve kapanma özelliğine sahip bir kapı bulunmaktadır. Test düzeneği bölmelerin altından geçen iletken yüzey aracılığıyla sıçanların ayaklarına elektroşok verebilecek şekilde tasarlanmıştır. Deney başında sıçan aydınlık bölmeye bırakıldı ve test başlatıldı. Hayvanın test düzeneğine aydınlık taraftan bırakılması ile yazılım tarafından otomatik olarak deney başlatıldı ve yirmi saniye süren alışma süresini takiben otomatik kapı açıldı. Kapı açılmasını takiben deney hayvanları içgüdüsel olarak karanlık tarafa geçtiler ve daha sonra otomatik kapı kapandı ve her bir hayvana üç saniye süreyle 0.5 mA olacak şekilde hayvanların pençelerine şok verildi. Aynı test bir gün sonra tekrar yapıldı. Deney hayvanlarının yine karanlık bölmeye geçiş süreleri kaydedildi ve eğer geçiş olmazsa test 5 dakika sonra sonlandırıldı. Bu test düzeneği ile

ikinci gün 5 dakika boyunca karanlık bölmeye geçmeyen sıçanlarda öğrenmenin bozulmadığı gösterilmiş oldu. Karanlık bölmeye geçen hayvanlar ise bir gün önce hangi tarafta elektroşok aldıklarını unutarak şoka maruz kalmışlardır ve dolayısıyla bu sıçanlarda da öğrenmenin bozulmuş olduğu gösterilmiş oldu.

3.2.2.2. Morris'in Su Tankı Testi

1,5 metre çapa ve yarım metre yüksekliğe sahip yuvarlak yüzme tankı yaklaşık 35 cm yüksekliğe kadar suyla dolduruldu. Su daha sonra siyah platformun gözükmemesi için pigment boyasıyla siyaha boyandı. Bu boya suyu siyaha boyarken sıçanları herhangi bir şekilde boyamamaktadır. Suyun sıcaklığı yüzme tankının alt kısmında yer alan sabit ısıtıcılar vasıtasıyla 25 °C' ye sabitlendi. Tank teorik olarak 4 eşit parçaya bölündü. Bu bölümler yönler göre kuzeydoğu, kuzeybatı, güneydoğu ve güneybatı olmak üzere isimlendirildi. Her bir kenarı 12,5 cm olan kare şeklinde platform suyun yaklaşık 1 cm altında kalacak şekilde yüzme tankının kuzeybatı bölümüne yerleştirildi. Tankın üç köşesine farklı renklere ve geometrik şekillere sahip kartonlar yerleştirildi. Dördüncü köşede ise araştırmacı her gün yerini aldı. Bütün sıçanlar günde 4 kez olacak şekilde 4 gün boyunca yüzdürüldü. Her gün için sıçanlar dört farklı noktadan sırayla su tankına bırakıldı ve platformu bulana kadar geçen süreler kaydedildi. 90 saniye sonunda platformu bulamazsa deney sonlandırıldı. Platformu bulamayan sıçanlar platformun üstüne elle yerleştirildi ve yaklaşık 20 saniye burada bekletildi. İlk 4 gün boyunca tüm sıçanların platformu bulma süreleri saniye olarak kaydedildi. Deneyin beşinci günü ise sıçanlar platform kaldırmış olan su havuzuna bırakıldı ve 4 gün boyunca aynı noktada kalmış platformun bulunduğu çeyrekte ne kadar süre geçirdikleri kaydedildi.

3.2.3. İn Vivo Voltametri

Voltametri testleri için gerekli olan mikroelettrotlar Quanteon LLC, Nicholasville KY USA ‘dan satın alındı. Her bir elektrot deney öncesi kalibre edilerek çalışma yapmak için uygunluğu test edildi. Kalibrasyon testini başarıyla geçen elektrotlar deneye alındı.

Kalibrasyon:

Kalibrasyon deneyi öncesinde hazırlık aşaması olarak satın alınmış olan elektrotlar 37°C’de sıcaklığı sabit hale getirilmiş 40 mililitre hacminde 0.05 M konsantrasyonda PBS solüsyonu içerisinde yarı solüsyonun içinde olacak biçimde en az 1 saat bekletildikten sonra kalibrasyon deneyi başladı. Deneyin ilk aşamasında Ag/AgCl referans elektrodu hazırlamış olduğumuz solüsyonun içine yerleştirildi. Bilgisayarlı sensör teknoloji (Fast Analytical Sensor Technology, Quanteon L.L.C, FAST-16) sistemine deneye ait başlangıç verileri girildikten sonra, mikroelettrotun kayıt bölgesine sistem aracılığıyla +0.7 V voltaj uygulandı. 4 kanallı elektrotun her bir kanalından gelen elektrokimyasal bilgiler bize FAST sistemi aracılığıyla data olarak sunulur. Bu 4 kanalın ikisi glutamat oksidaz ile kaplı olup diğer ikisi referans olarak kullanılmak üzere sadece nafyon kaplıdır. Kalibrasyon işlemine başlanmasını takiben akımın sabit bir baseline değerine ulaşması için beklendi. (en az 10,15 dakika olmak kaydıyla). Baseline değeri sabit bir değere ulaştıktan sonra bilgisayar ekranında yer alan baseline tuşu aracılığıyla baseline değeri sisteme girildi. Bu işlemi takiben 500 µl hacimde, 20 mM konsantrasyonda AA (interferent), beherde son konsantrasyon 250 µM olmak üzere eklendi. Bu işlemi takiben baseline tekrar sabitleşince interferent’i gösteren tuşa basılarak interferent için gerekli değer sisteme verilmiş oldu. Sonrasında en az üç kez 40 µl hacimde, 20 mM L-glutamat, beherde son konsantrasyon sırasıyla 20, 40 ve 60 mM glutamat olmak üzere eklendi. Analitimizi bütün ilavelerden sonra kaydettik.

Daha sonra kalibrasyon deneyi sonlandırıldı. Bilgisayarda kalibrasyon verileri kaydedildi.

Cam pipet hazırlanması ve mikroelettroda eklenmesi:

Kalibrasyonlar tamamlandıktan sonra sonuçları kontrol edildi. İstenilen selektivite ve sensitivite değerlerine sahip mikroelettrolara glutamat mikroenjeksiyonu yapabilmek amacıyla cam bir mikropipet eklendi. Vertikal pipet çekici vasıtasıyla dış çapı 1 mm, iç çapı 0.6 mm olan mikropipetler hazırlandı. Mikroskopun yardımıyla mikropipetlerin ucu 12–15 mikrometre çapında olacak şekilde ve sıçanların beyinde kontrolümüz dışında ilaç akıntısı olmasını engellemek ve yerçekimine karşı ilacın boşalmasını engellemek için yeterli yüzey gerilimine sahip olabilmesi için düz bir şekilde kırılarak hazırlandı. Cam mikropipet mikroelettrot kayıt bölgelerinin tam ortasına gelecek biçimde pozisyonlandırıldı ve mum ve macun aracılığıyla sabitlendi. Camın ucu mikroelettrot yüzeyine dokundurulmadan platin kayıt bölgesine 30-40 mikrometre mesafede bırakıldı. Önceden hazırlanmış 200 mM konsantrasyondaki glutamat solüsyonu 1 ml lik tüberkülin iğnesine çekildi. Ucuna 30 nolu hipodermik iğne takıldı. Bu iğne cam pipetin içine sokuldu ve doldurularak mikroelettrot beyine implante edilmeden basınç injeksiyonu ile test edildi.

Ag/AgCl Referans elektrodu hazırlanması:

Hayvan beyine girerken normal Ag/AgCl referans elektrodu büyük olacağı için bunun yerine minyatür bir Ag/AgCl referans elektrodu hazırlandı. Bunun için gümüş kablo her iki ucundan soyuldu. Sonrasında bir tarafı NaCl ile yoğun şekilde muamele edilmiş 1 M konsantrasyonda HCl içerisine yerleştirildi. 9 volt DC adaptör kullanılarak diğer ucuna potansiyel uygulandı. Bu akım kloru kablo ile birleştirdi ve AgCl oluştu. Elektrik potansiyeli yaklaşık 5-10 dakika süreyle uygulandı. Sonrasında kullanıma hazır

hale gelen Ag/AgCl referans elektrodu deneye alınana kadar yoğun tuz solüsyonu içerisinde bekletildi.

Mikroelektrotun Deney Hayvanına Yerleştirilmesi

Sıçanlar 25 mg/kg dozunda i.p. Tiyopental enjeksiyonunu takiben stereotaksi cihazına yerleştirildi ve kafaları sabitlendi. Deney süresince sıçanların vücut ısını sabit tutmak amacıyla altlarına ısıtıcı petler yerleştirildi. Kafasının üstündeki tüyleri tıraşlandıktan sonra cilt cerrahi insizyonla kesilip sağa ve sola açılarak bregma ortaya çıkarıldı. Beyin atlasından elde edilen koordinatlar aracılığı ile mikroelektrotun yerleştirilmesi gereken noktadaki kafa kemiği, beyine zarar vermeden elektrikli matkapla (Foredom 1/6 HP Series SR flexible shaft power tools) 107 nolu delici ile delindi. Ag/AgCl referans elektrodu için açılan küçük çukura diş sementiyle sabitleştirildi. Paxinos ve Watson'un stereotaksik sıçan beyin atlasına göre elektrodun konulması gereken bölge tespit edildi. Pikospritzer, cam mikropipetlere iliştili. Yüksek basınçla sahip enjeksiyon ile implantasyon öncesinde kontrol yapıldı. Kontrol sonrası mikroelektrotu istenen beyin bölgesine indirmek için stereotaksik cihaza birleştirilmiş mikromanipülatör kullanıldı ve uygun koordinata elektrot yerleştirildi. Hipokampus için koordinat olarak (2,5/2,5-4/2,2-3,8), serebral korteks için (2,5/-1,9/0,6-6,9) kullanıldı. Her bir mikroelektrota ait kalibrasyon verileri FAST sistemi üzerinden tekrar çağrılıp, mikroelektrot sabit baseline'e ulaştığı zaman glutamat geri alım süresi ile ilgili ölçüm işlemlerine başlandı.

Sinyal analizi:

Glutamatın μmol basınçla enjeksiyonu, sinaptik aralıktaki glutamat seviyesinde yükselmeye yol açtı. Glutamatın ortamdaki uzaklaştırılması ile ilgili t80 süreleri bu aşamada kayıt edildi. t80 süresi sinaptik aralıktaki glutamatın ortamdaki uzaklaştırılma süresinin %80'ini ifade etmektedir.

İstenen ölçümler yapıp gerekli kayıtlar alındıktan sonra bütün gruplardaki hayvanlar yüksek doz 50mg/kg dozunda tiopental sodium ile sakrifiye edilmiştir.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiki analizlerde SPSS versiyon 20.0 programıyla gerçekleştirildi. Deneysel çalışmaların sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olacak şekilde ifade edildi. 0.05 değerinin altında olan P değerleri, istatistiki bakımdan anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların önemlilik derecesiyse tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi aracılığıyla saptandı.



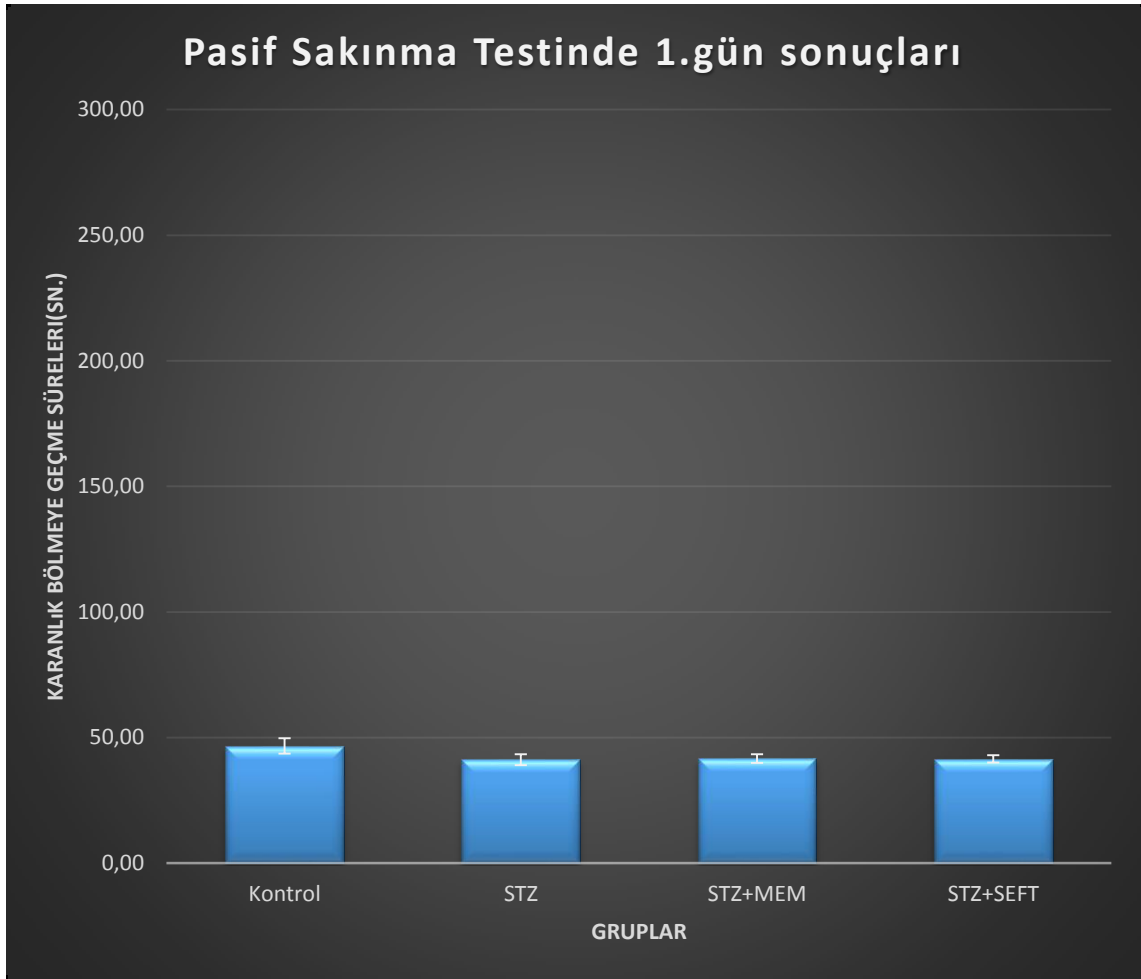
4. BULGULAR

4.1. Davranış Testi Bulguları

Pasif Sakınma Testi Bulguları:

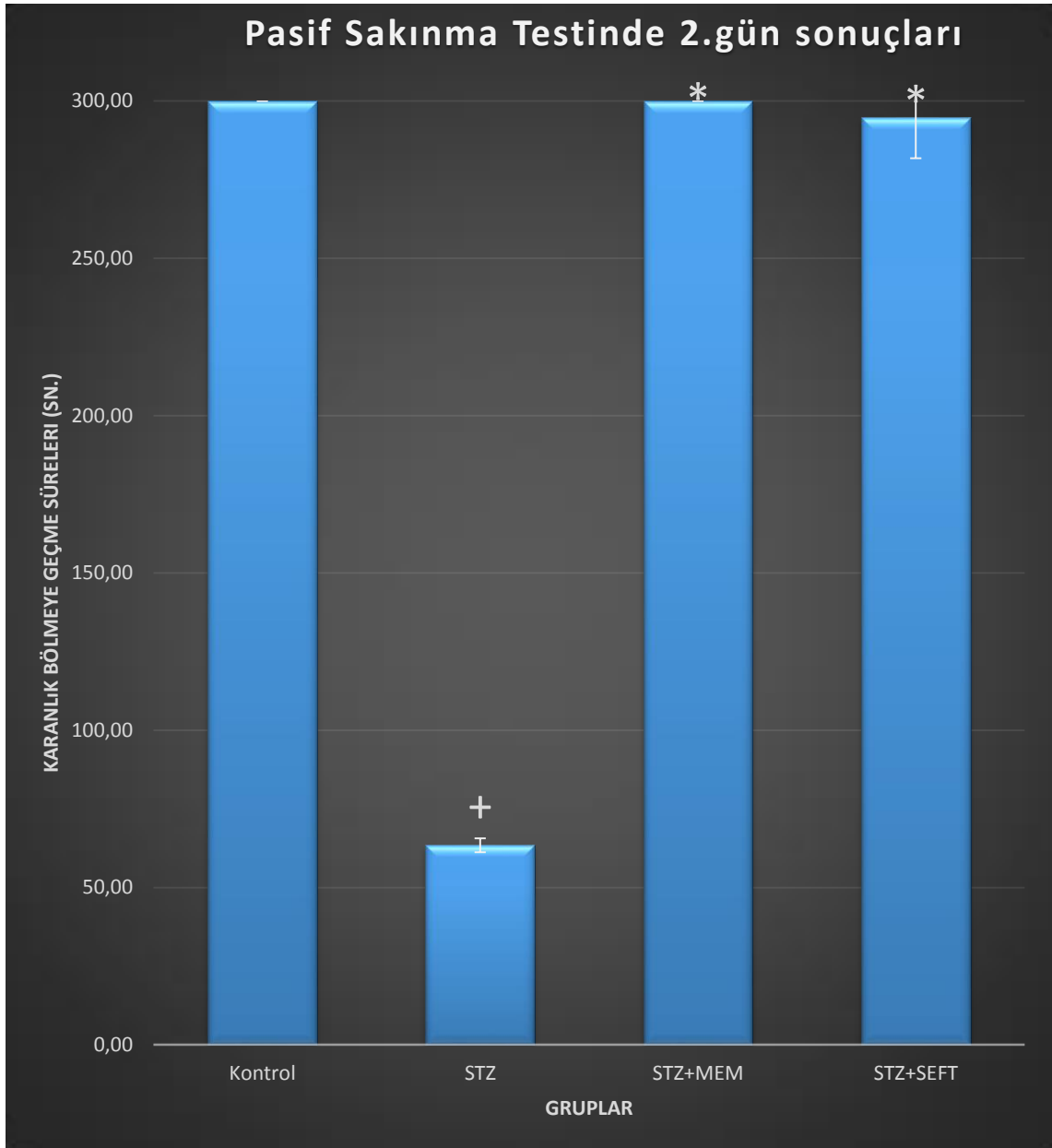
Çalışmamızda bu test vasıtasıyla 2. gün sonuçlarına göre sıçanlarda öğrenme ile birlikte kısa süreli bellek değerlendirilmiş oldu.

1.gün: Pasif Sakınma testine ait ilk gün sonuçları kontrol grubu için $46,61 \pm 3,08$ saniye (sn), STZ grubu için $41,21 \pm 2,15$ sn., STZ+MEM grubu için $41,66 \pm 1,71$ sn. ve STZ+SEFT grubu için $41,47 \pm 1,46$ sn. idi. (Şekil 4.1.) Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi.



Şekil 4.1. Pasif sakınma testi ilk gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir.

2.gün: Pasif Sakınma testinde 2. gün sonuçları kontrol grubu için $300,00 \pm 0,00$ sn., STZ grubu için $63,45 \pm 2,2$ sn., STZ+MEM grubu için $300,00 \pm 0,00$ sn. ve STZ+SEFT grubu için $294,74 \pm 12,89$ sn. idi. (Şekil 4.2.) 2. gün sonuçlarına göre STZ ve kontrol grupları arasındaki farklılık ve STZ+MEM ve STZ+SEFT grupları ile STZ grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.

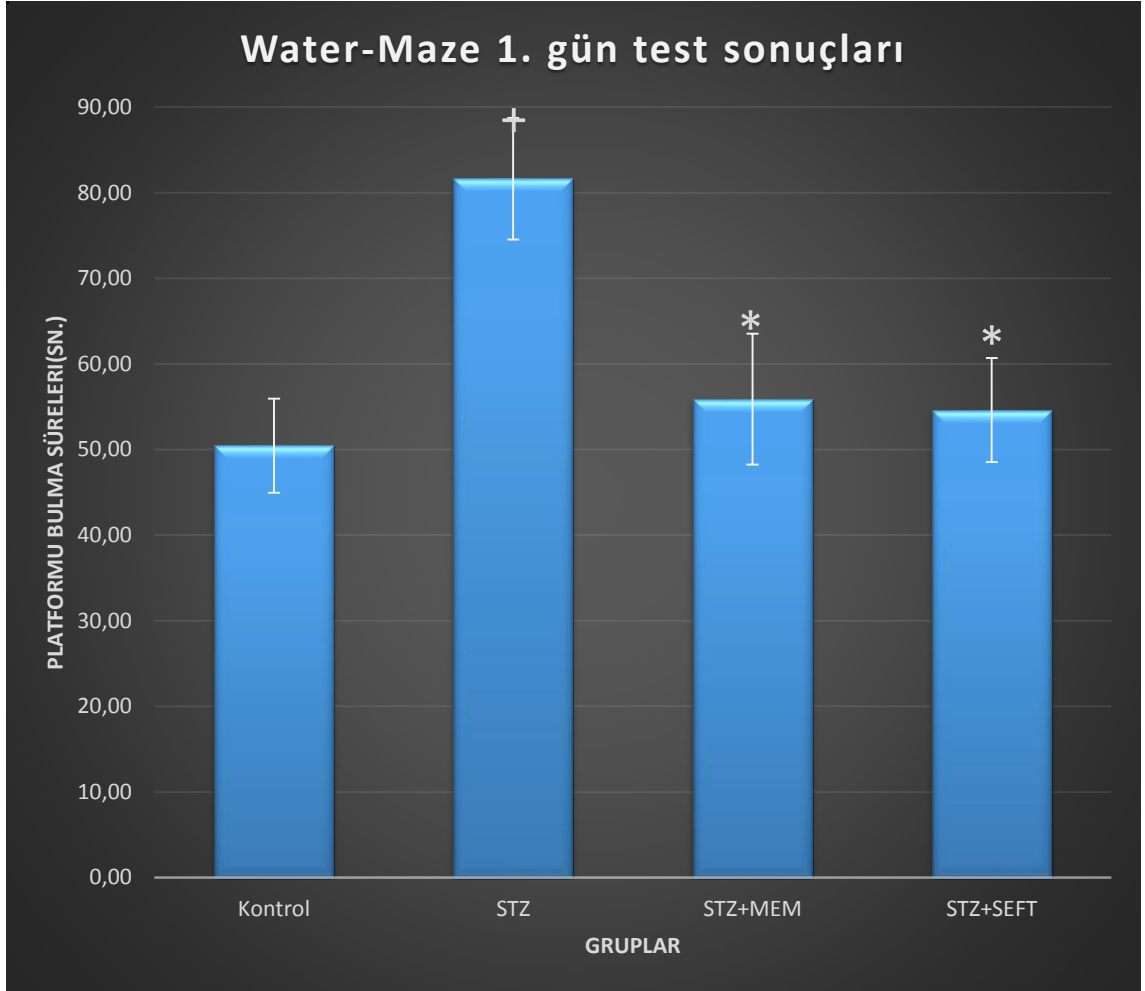


Şekil 4.2. Pasif sakınma testi ikinci gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir. + , $p < 0.0001$ Kontrol grubu ile kıyasla. *, $p < 0.0001$ STZ grubu ile kıyasla.

Morris'in su tankı testi sonuçları:

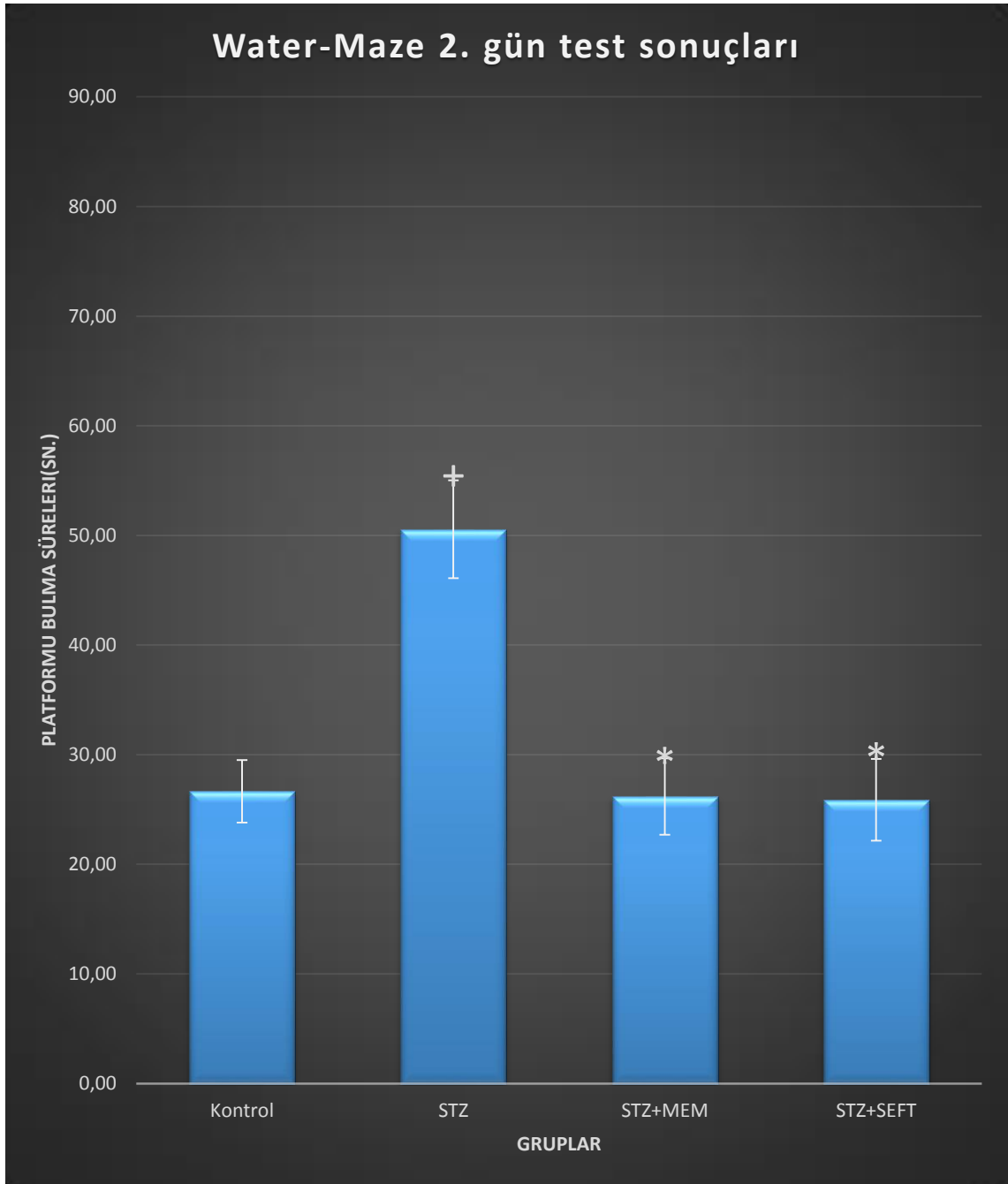
Çalışmamızda yapılan Morris'in su tankı testi sonuçları ilk dört gün için platform varlığında platformu bulma süreleri ve 5. gün platform yokken platformun önceki günlerde bulunduğu kadranda geçirilen süreler şeklinde verilmiştir.

1.gün: Morris'in su tankı 1.gün test sonuçları kontrol grubunda $50,46 \pm 5,50$ sn., STZ grubunda $81,64 \pm 7,12$ sn., STZ+MEM grubunda $55,89 \pm 7,63$ sn., ve STZ+SEFT grubunda $54,62 \pm 6,09$ sn.'dir. (Şekil 4.3.)



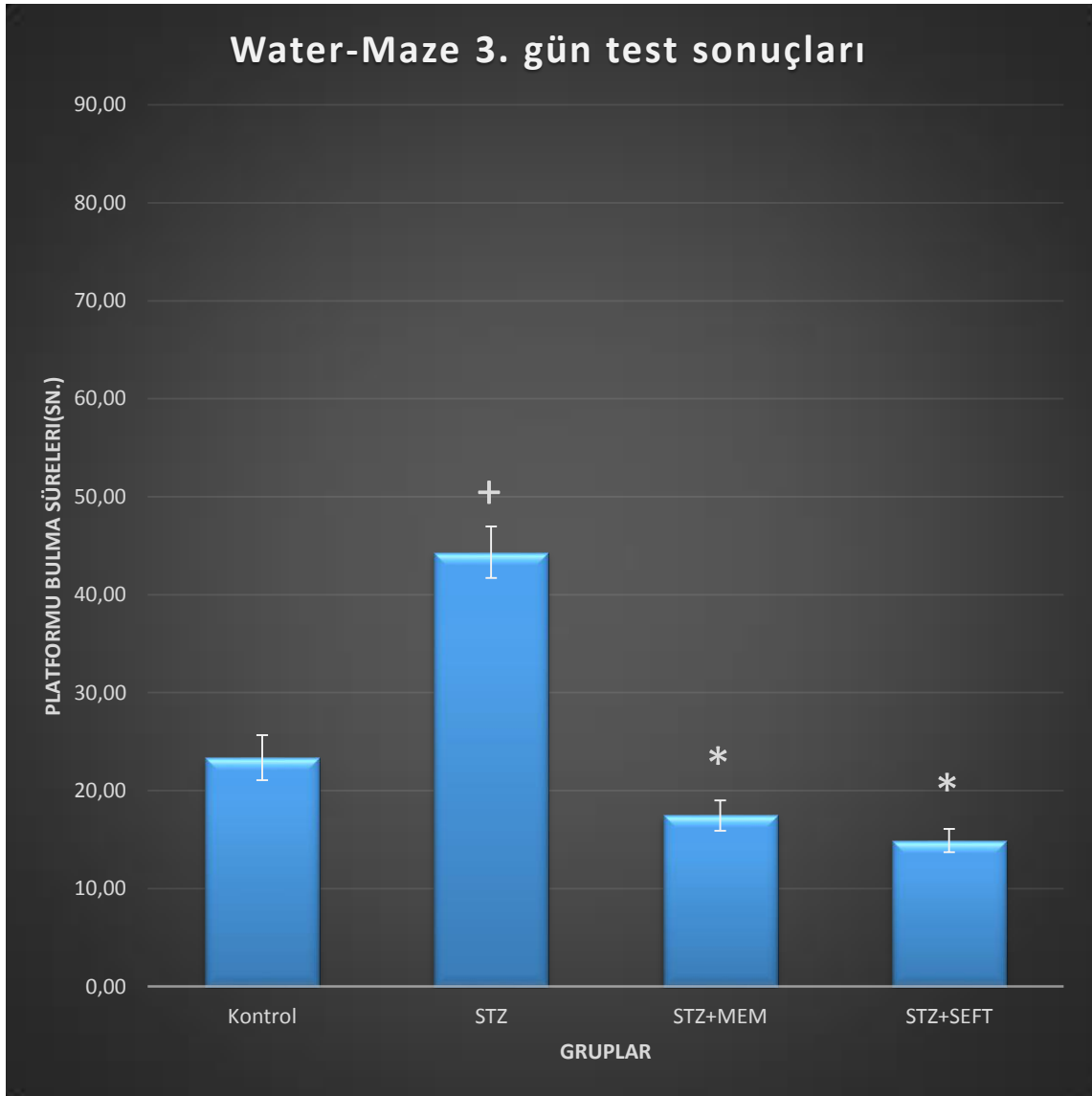
Şekil 4.3. Morris su tankı testinin ilk gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. + , $p < 0.0001$ Kontrol grubu ile kıyasla. *, $p < 0.0001$ STZ grubu ile kıyasla.

2.gün: Morris'in su tankı 2.gün test sonuçları kontrol grubunda $26,66 \pm 2,86$ sn., STZ grubunda $50,57 \pm 4,46$ sn., STZ+MEM grubunda $26,18 \pm 3,49$ sn., ve STZ+SEFT grubunda $25,89 \pm 3,73$ sn.'dir. (Şekil 4.4.)



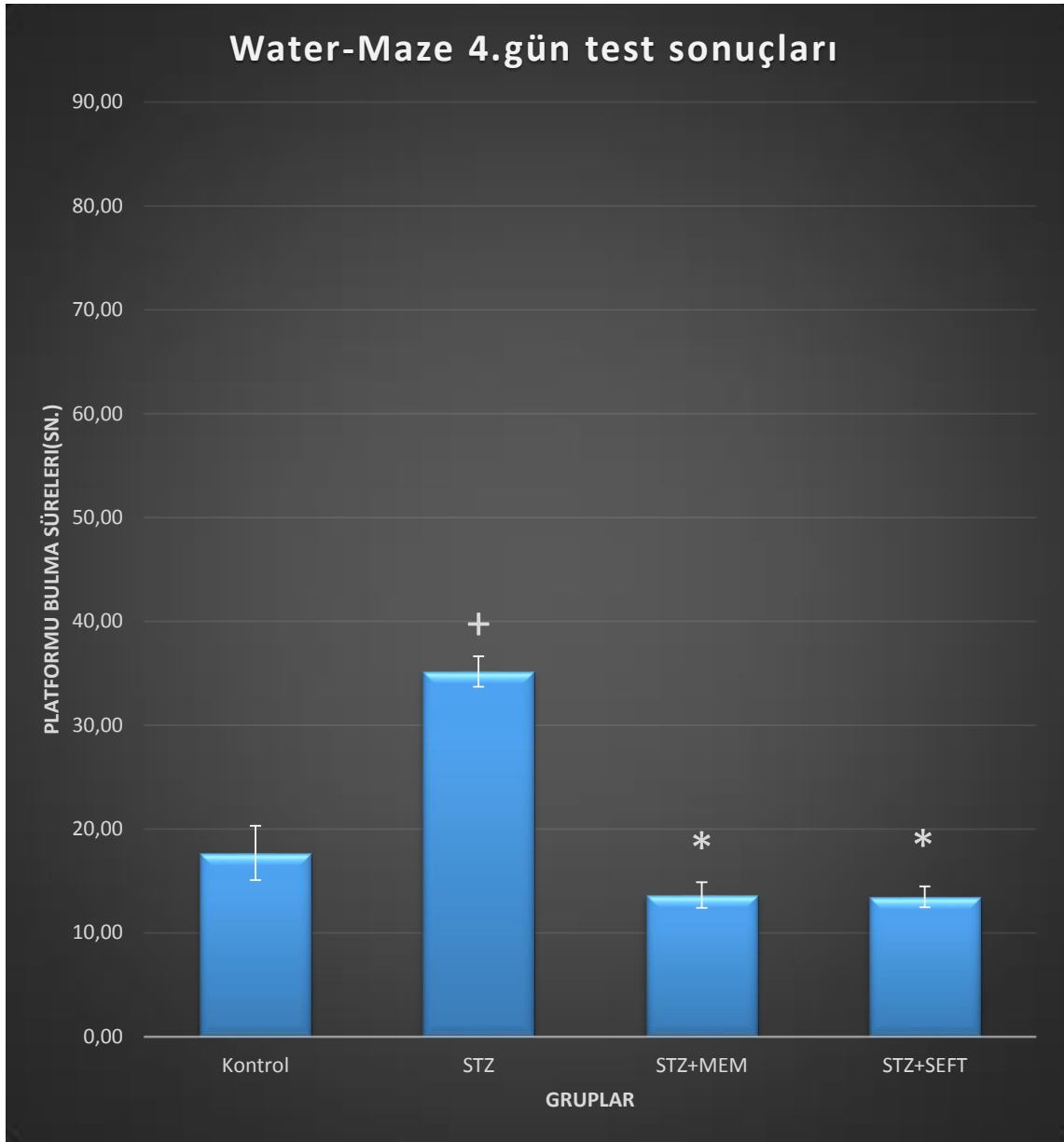
Şekil 4.4. Morris su tankı testinin ikinci gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. + , $p < 0.0001$ Kontrol grubu ile kıyasla. *, $p < 0.0001$ STZ grubu ile kıyasla.

3.gün: Morris'in su tankı 3.gün test sonuçları kontrol grubunda $23,36 \pm 2,31$ sn., STZ grubunda $44,33 \pm 2,63$ sn., STZ+MEM grubunda $17,47 \pm 1,55$ sn., ve STZ+SEFT grubunda $14,90 \pm 1,19$ sn.'dir. (Şekil 4.5.)



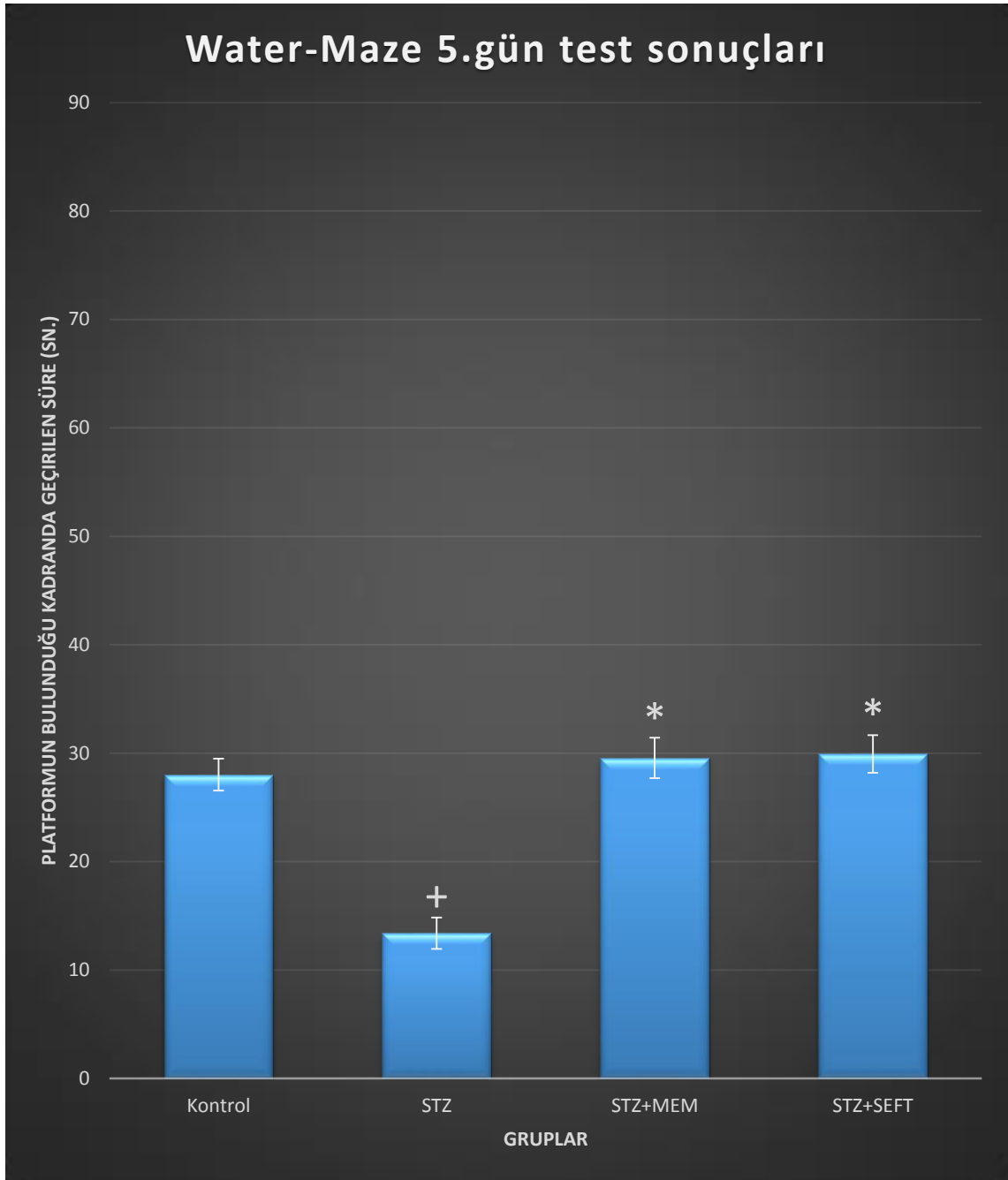
Şekil 4.5. Morris su tankı testinin üçüncü gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir. + , $p < 0.0001$ Kontrol grubu ile kıyasla. *, $p < 0.0001$ STZ grubu ile kıyasla.

4.gün: Morris'in su tankı 4.gün test sonuçları kontrol grubunda $17,68 \pm 2,61$ sn., STZ grubunda $35,17 \pm 1,46$ sn., STZ+MEM grubunda $13,64 \pm 1,23$ sn., ve STZ+SEFT grubunda $13,47 \pm 1,00$ sn.'dir. (Şekil 4.6.)



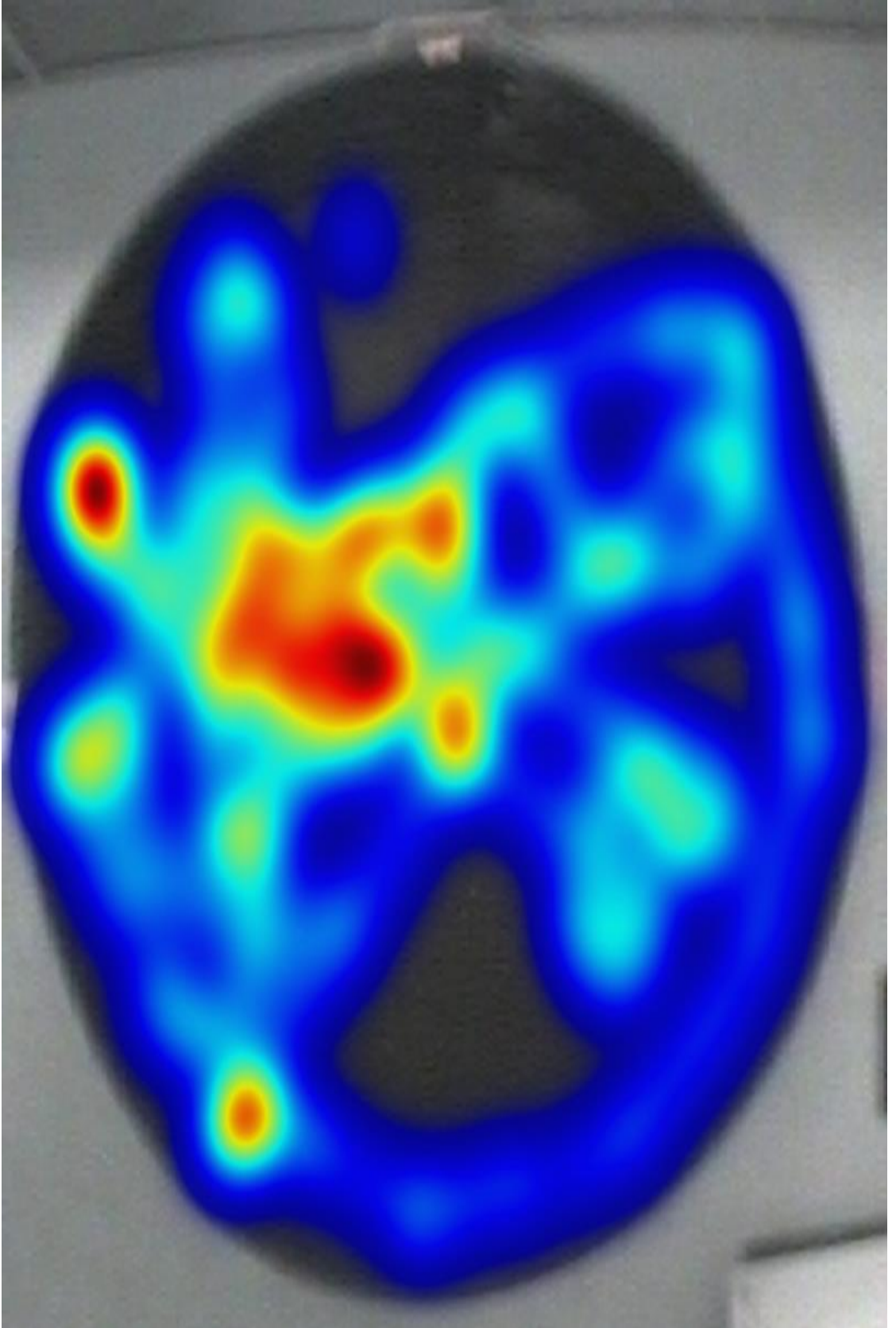
Şekil 4.6. Morris su tankı testinin dördüncü gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir. + , $p < 0.0001$ Kontrol grubu ile kıyasla. *, $p < 0.0001$ STZ grubu ile kıyasla.

5.gün: Morris'in su tankı 5.gün platformun önceki günlerde bulunduğu kadranda platform yokluğunda sıçanların geçirdikleri süre ile ilgili test sonuçları kontrol grubunda $28,03 \pm 1,47$ sn., STZ grubunda $13,4 \pm 1,45$ sn., STZ+MEM grubunda $29,56 \pm 1,85$ sn., ve STZ+SEFT grubunda $29,93 \pm 1,74$ sn.'dir. (Şekil 4.7.)

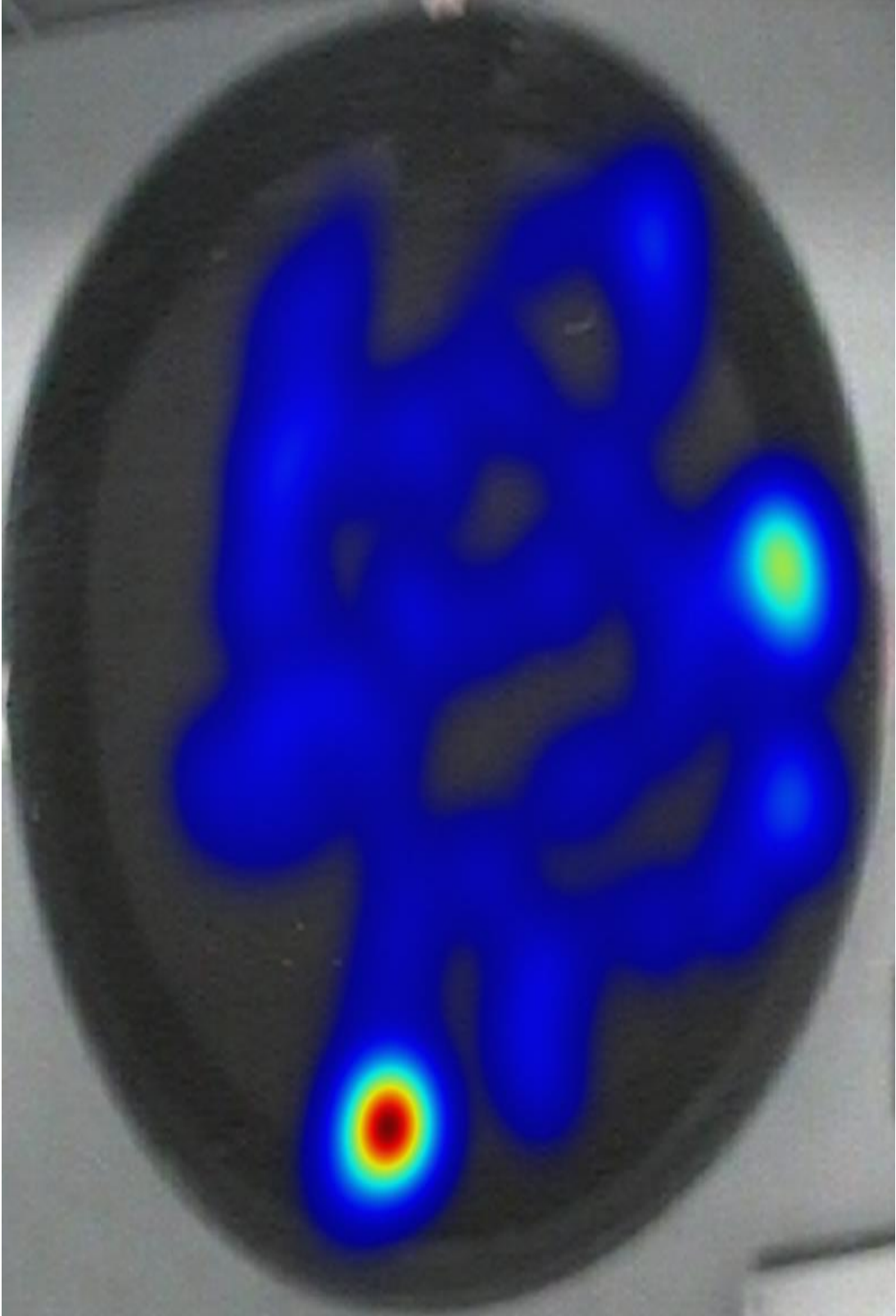


Şekil 4.7. Morris su tankı testinin beşinci gün sonuçları. Şekildeki veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir. + , $p < 0.0001$ Kontrol grubu ile kıyasla. *, $p < 0.0001$ STZ grubu ile kıyasla.

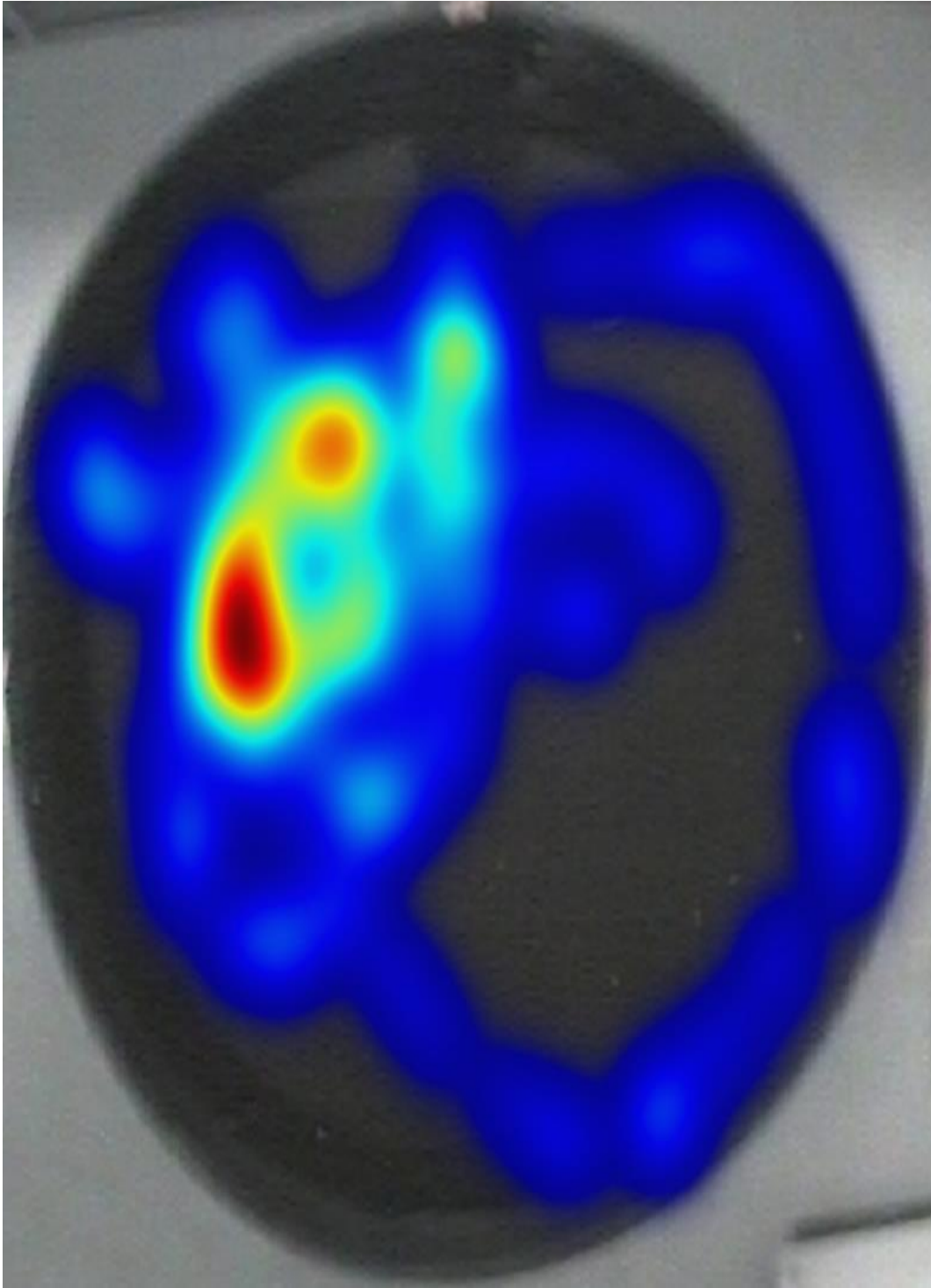
5. gün sıcaklık haritası örnekleri: Her gruptan birer hayvanın son gün platform olmadan su tankında bulundukları bölgeleri gösteren sıcaklık haritaları aşağıda gösterilmiştir. (Şekil 4.8.- 4.11)



Şekil 4.8. Morris'in su tankı testinde 5.günde kontrol grubuna ait bir hayvanının platformun önceki günlerde bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.

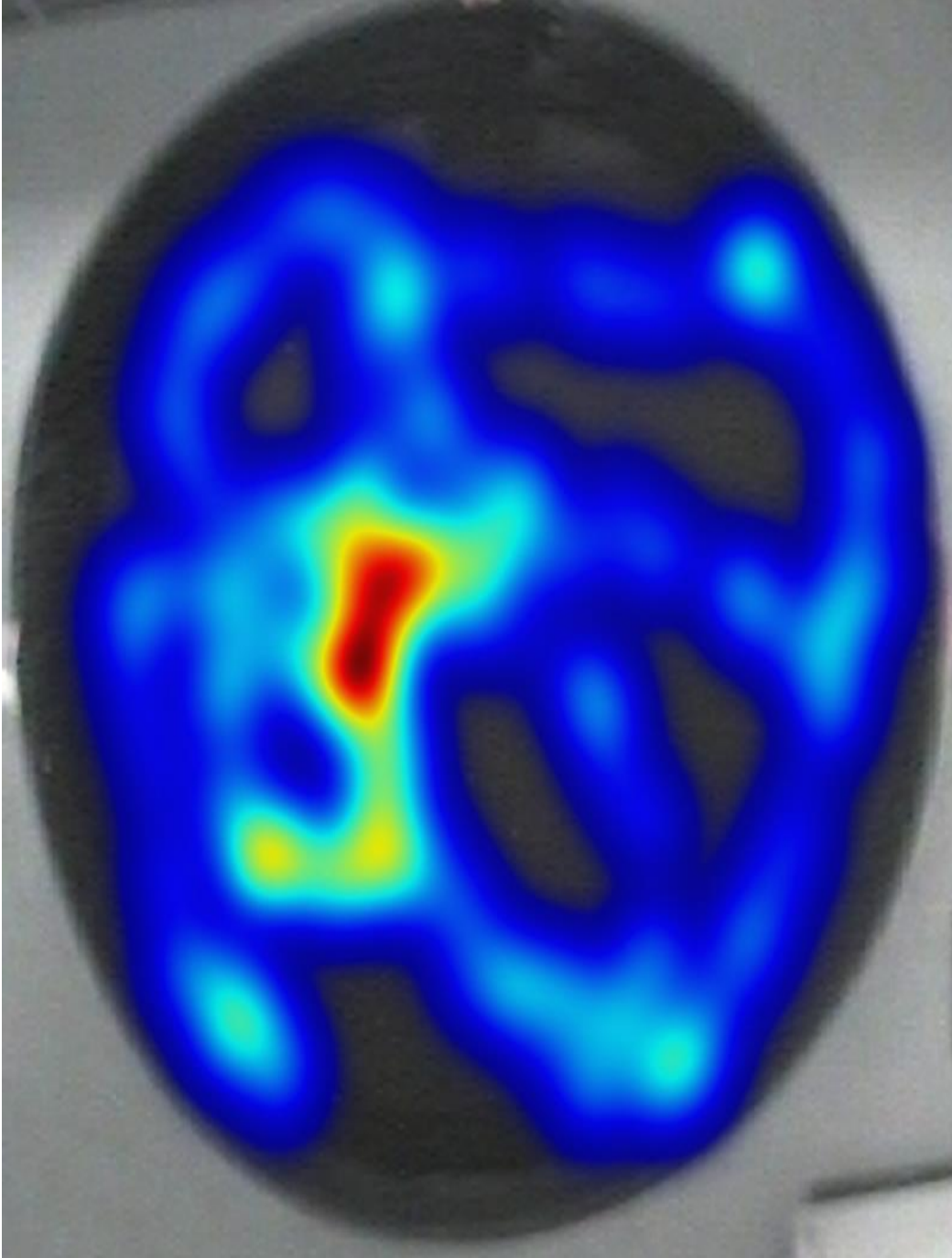


Şekil 4.9. Morris'in su tankı testinde 5.günde STZ grubuna ait bir hayvanının platformun önceki günlerde bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.



Şekil 4.10. Morris'in su tankı testinde 5.g

ünde STZ+MEM grubuna ait bir hayvanının platformun önceki günlerde bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.



Şekil 4.11. Morris'in su tankı testinde 5.günde STZ+SEFT grubuna ait bir hayvanının platformun önceki günlerde bulunduğu kuzey-batı bölgesinde geçirdiği süreyi gösteren sıcaklık haritası.

4.2. Voltametri Bulguları

Yapılan voltametrik ölçümlerde sıçanların prefrontal korteksinde ve hipokampusunda sinaptik aralığa verilen glutamatin geri alım sürelerinin % 80'i (t80) ölçüldü.

Prefrontal korteks glutamat ölçüm sonuçları:

Prefrontal korteks t80 süreleri incelendiğinde STZ grubunun kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzamış olduğunu tespit ettik. STZ+MEM ve STZ+SEFT grupları ise glutamat geri alımını STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısaltmıştır. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Prefrontal korteks glutamat geri alım (t80) süreleri (sn.)

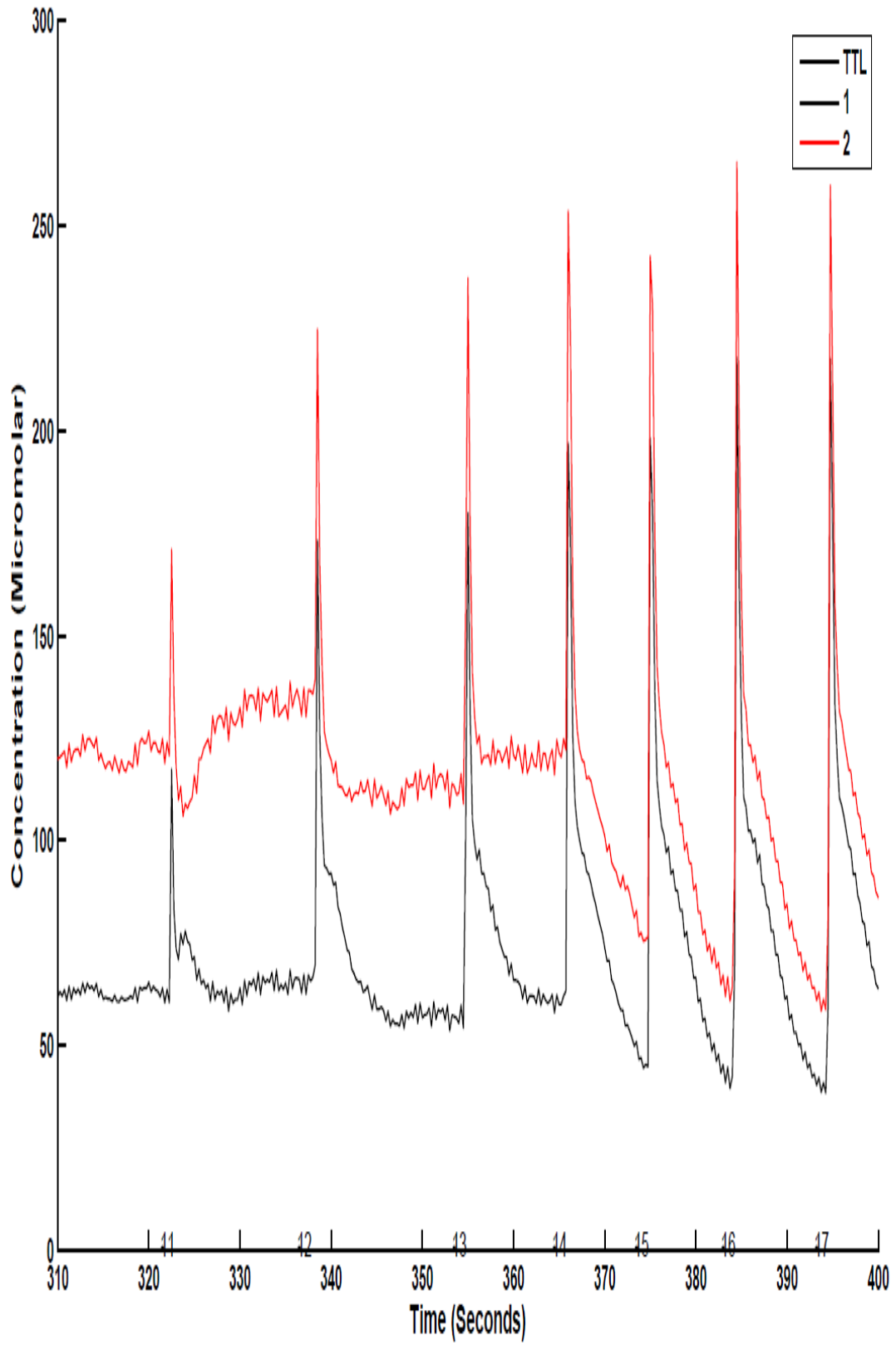
Gruplar	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	İstatistiksel Farklılık
Kontrol	2,95 $\pm$ 0,40	
STZ	7,69 $\pm$ 0,68	P<0,0001 (kontrol grubuna göre)
STZ+MEM	3,18 $\pm$ 0,39	P<0,0001 (STZ grubuna göre)
STZ+SEFT	2,09 $\pm$ 0,31	P<0,0001 (STZ grubuna göre)

Hipokampus glutamat ölçüm sonuçları:

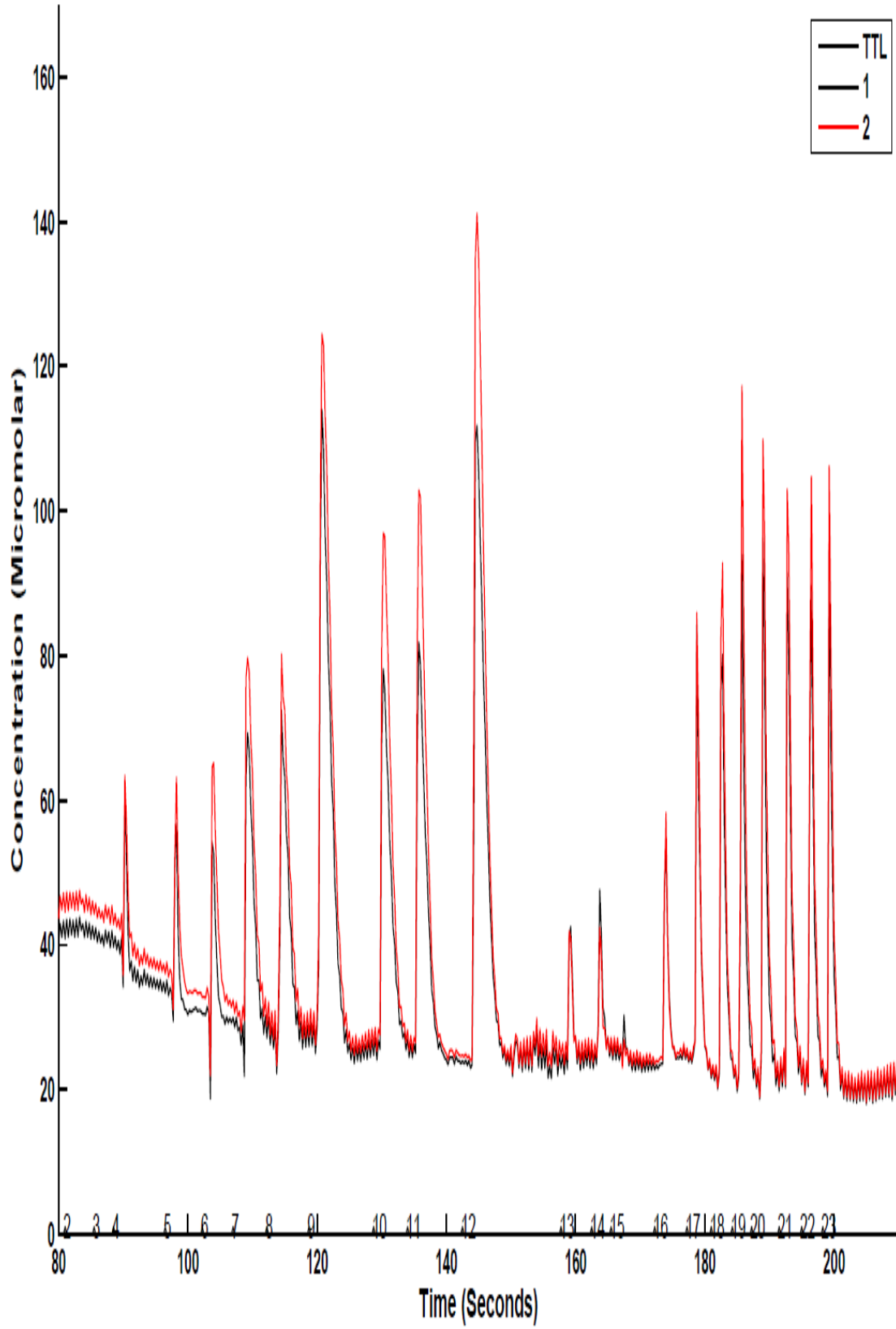
Hipokampus t80 süreleri incelendiğinde STZ grubunun kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzamış olduğunu tespit ettik. STZ+MEM ve STZ+SEFT grupları ise glutamat geri alımını STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısaltmıştır. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Hipokampus (Ca3) glutamat geri alım (t80) süreleri (sn.)

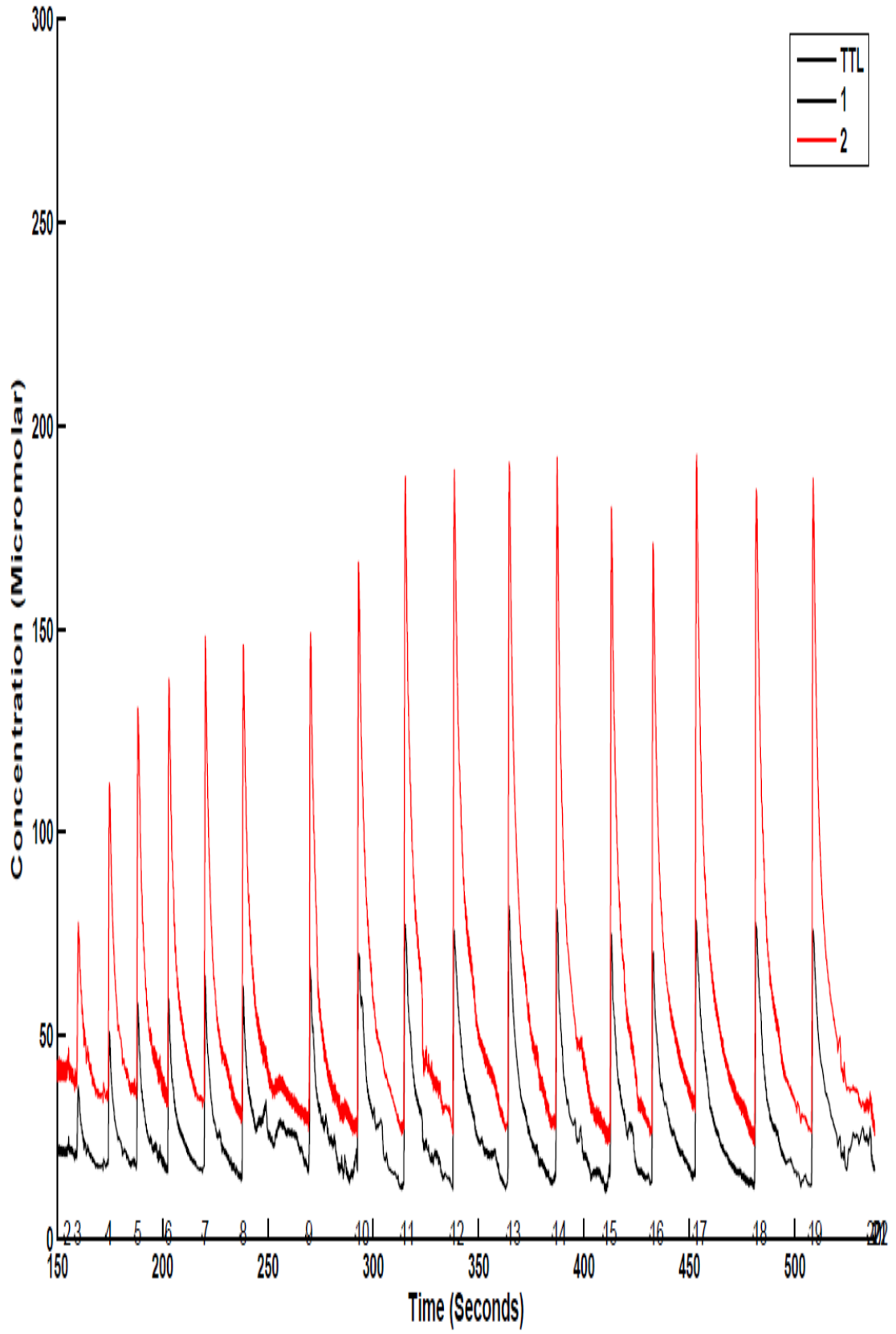
Gruplar	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	İstatistiksel Farklılık
Kontrol	2,9773 $\pm$ 0,56	
STZ	5,3333 $\pm$ 0,72	P<0,0001 (kontrol grubuna göre)
STZ+MEM	3,7692 $\pm$ 0,41	P<0,0001 (STZ grubuna göre)
STZ+SEFT	1,9474 $\pm$ 0,45	P<0,0001 (STZ grubuna göre)



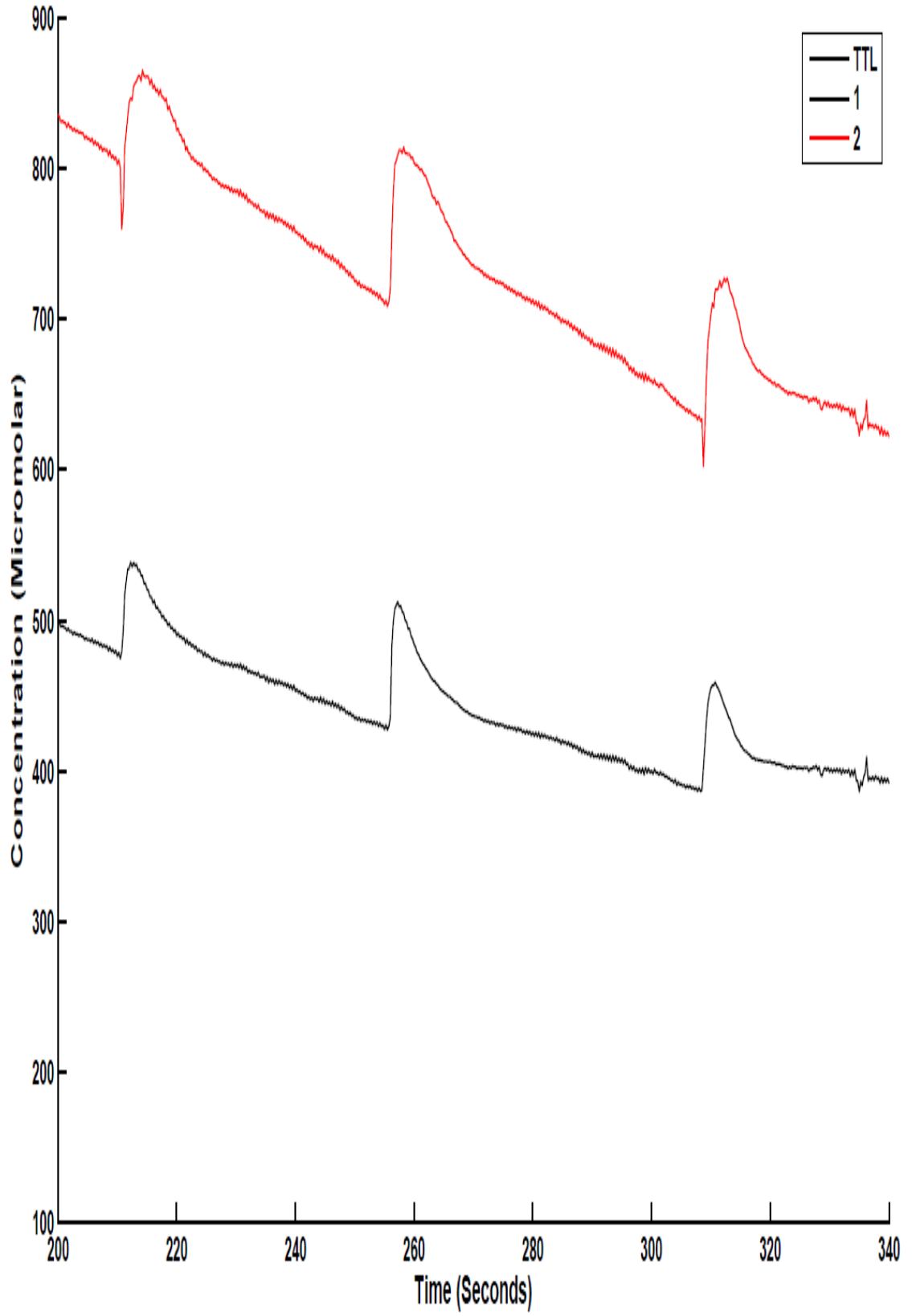
Şekil 4.12. Kontrol grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



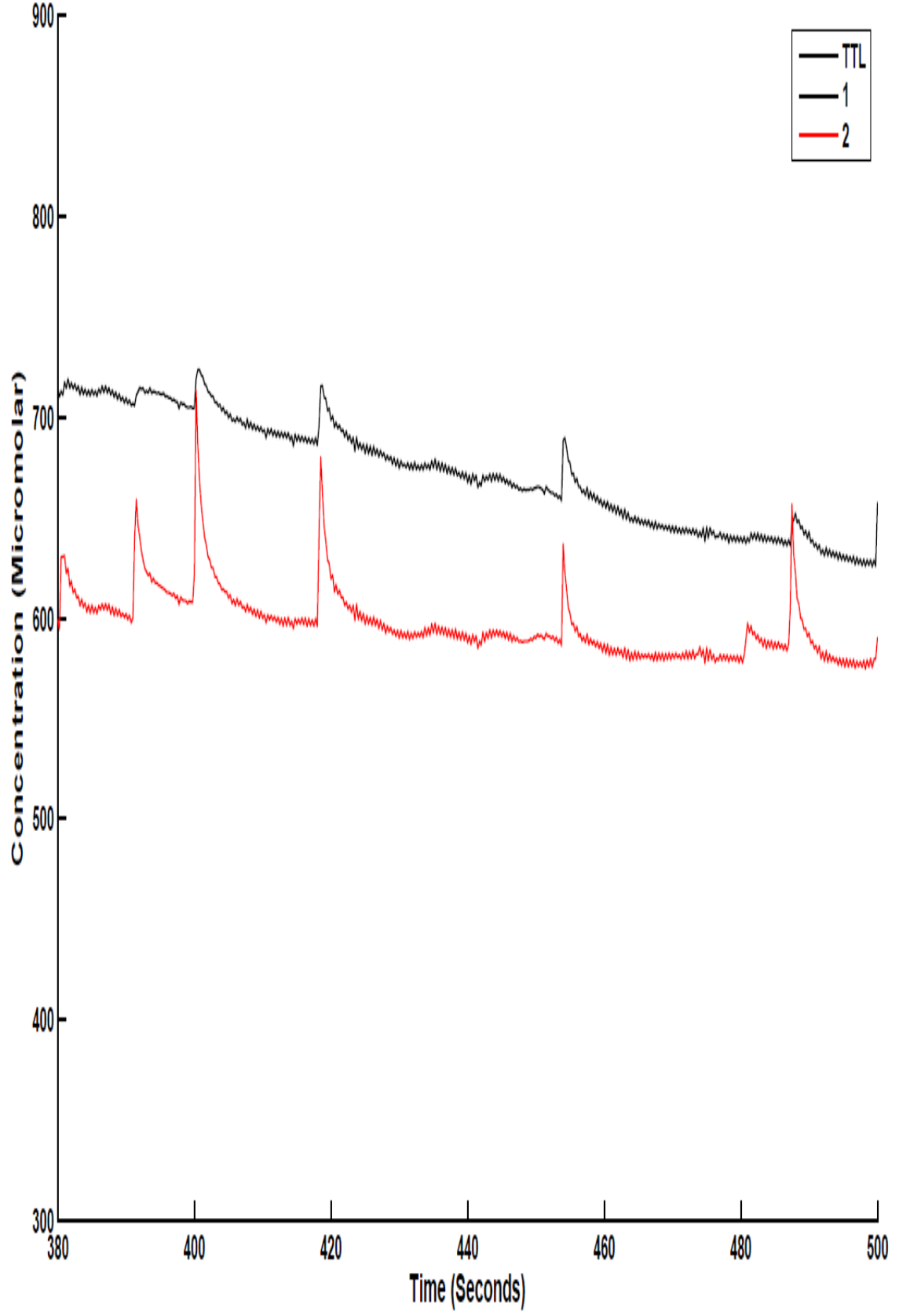
Şekil 4.13. Kontrol grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



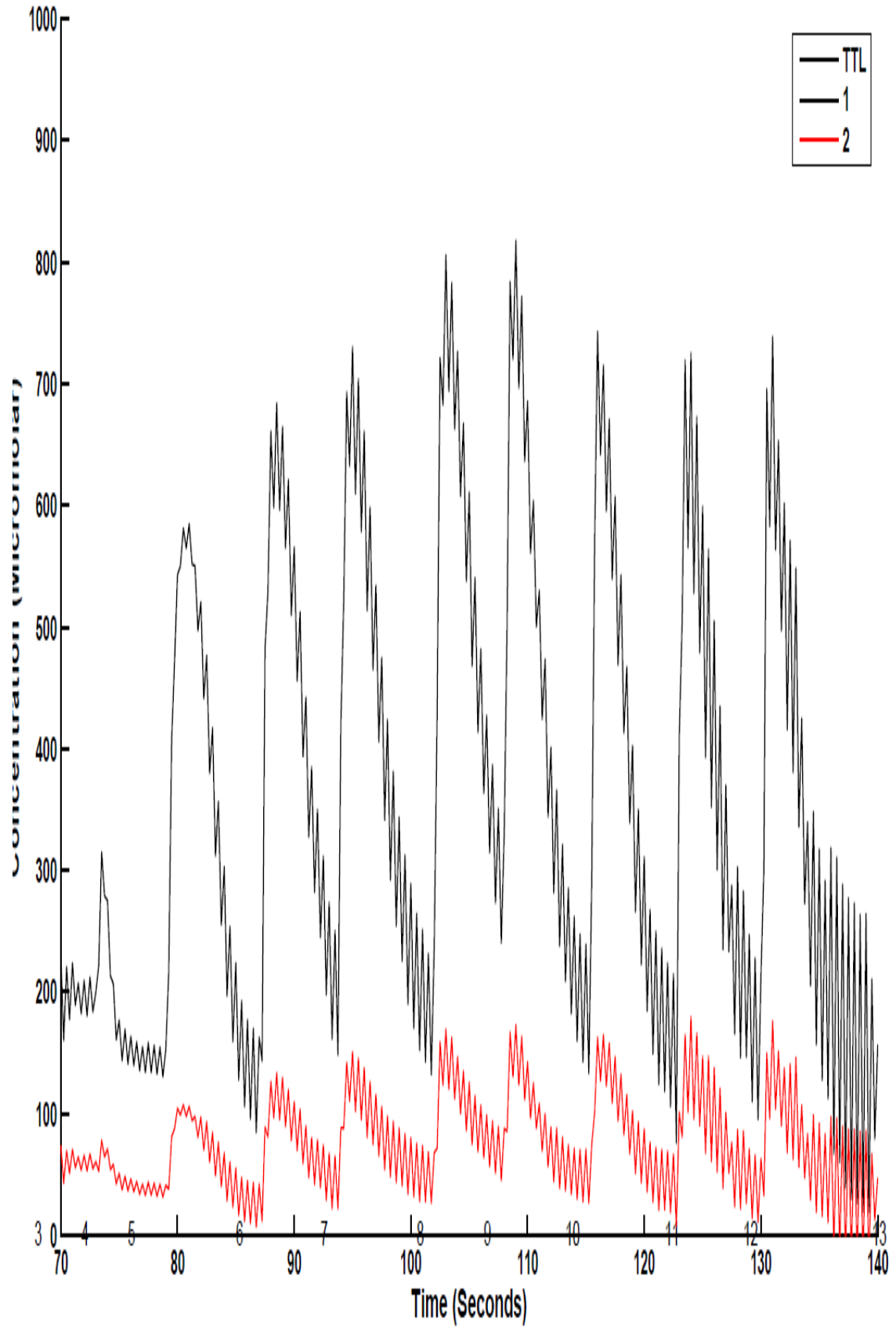
Şekil 4.14. STZ grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



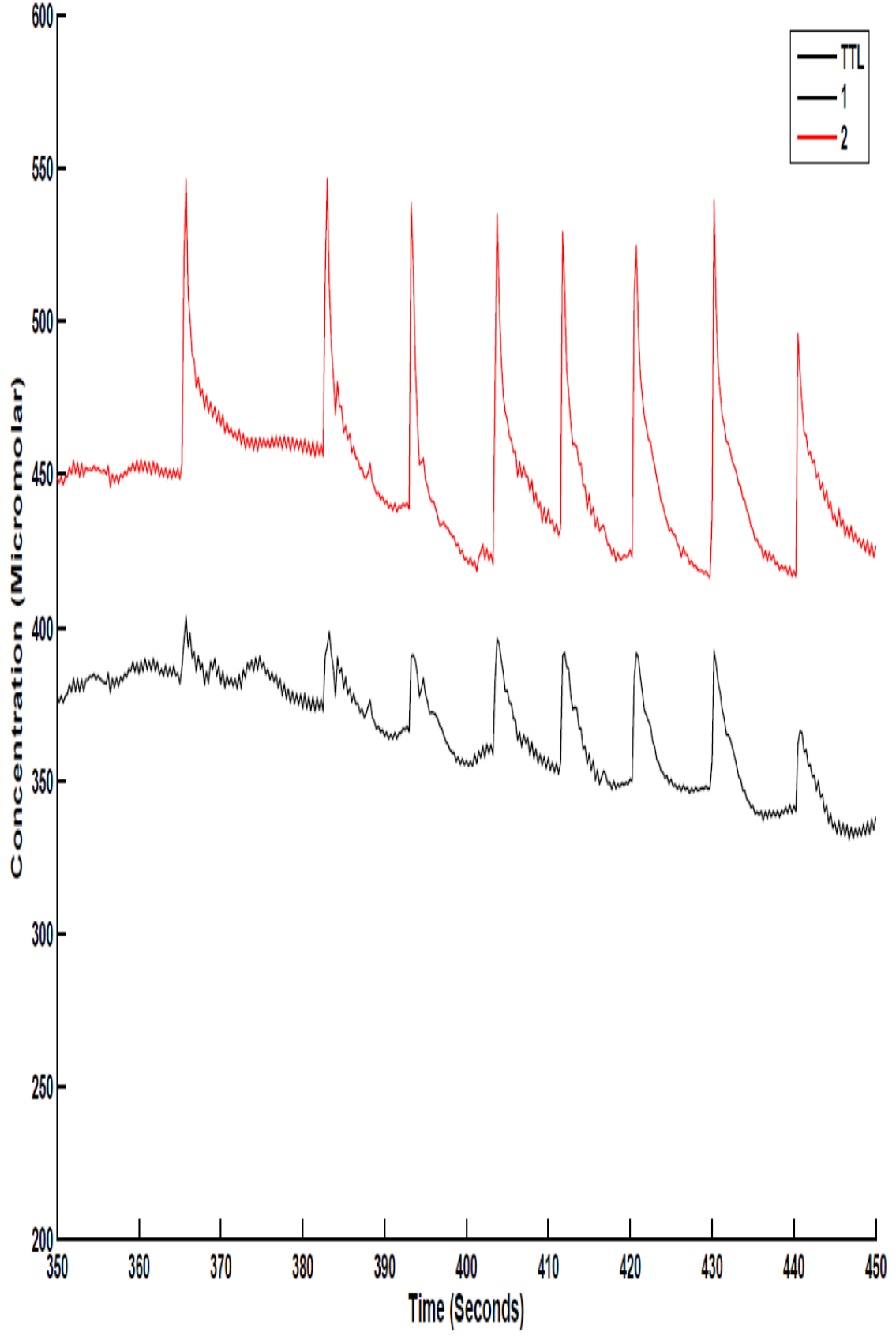
Şekil 4.15. STZ grubu hipokampüs bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



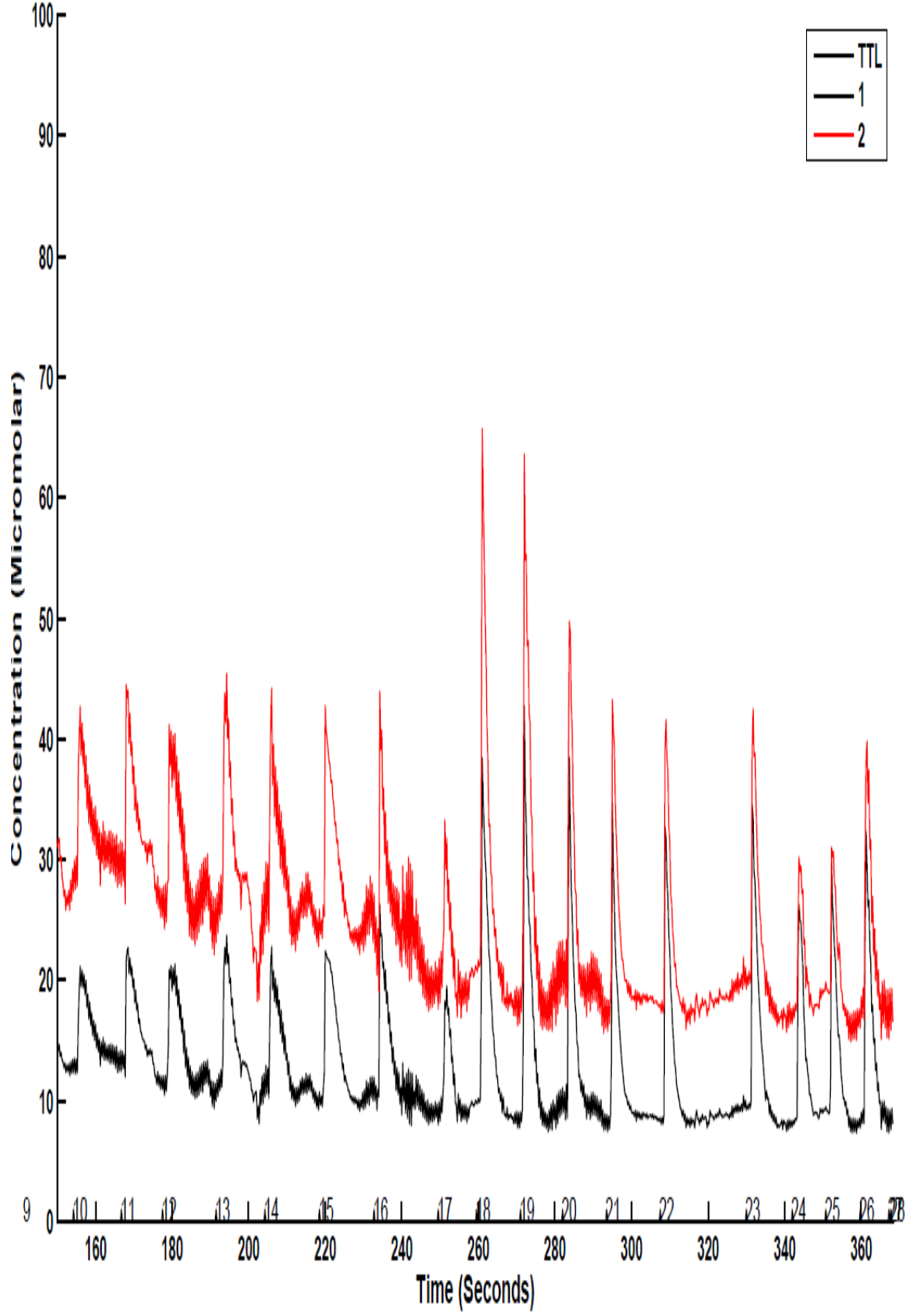
Şekil 4.16. STZ+MEM grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



Şekil 4.17. STZ+MEM grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



Şekil 4.18. STZ+SEFT grubu prefrontal korteks bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.



Şekil 4.19. STZ+SEFT grubu hipokampus bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığının ilk tanımlanmasından itibaren yaklaşık 100 yıl geçmiş olmasına rağmen, hastalık hakkında bilmediğimiz hala çok şey bulunmaktadır. Dünyada yaşlanan nüfus arttığı için, Alzheimer hastalığı teşhisi konan insanların sayısı artmaktadır. Yani, hastalığı daha iyi anlamak ve daha iyi tedavi seçenekleri geliştirmek için bir aciliyet söz konusudur. Hastalığı daha erken tespit etmek için yenilikçi tanı teknikleri geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Araştırmacılar için, Alzheimer hastalığının en zorlayıcı yönlerinden biri, hastalığı durdurmak veya hasarı tersine çevirmek için mevcut tedavi seçeneğinin olmamasıdır. Mevcut ilaçlara benzer şekilde, kötüye gidişatı klinik olarak yavaşlatan, ancak altta yatan hastalık sürecini değiştirmeyen ilaçlar da vardır. Belki de potansiyel olarak dejeneratif süreci durdurabilecek olan ilaçlar daha heyecan verici olacaktır. AH ile ilgili yapılan tüm çalışmalar halihazırda bize bu hastalıkla ilgili bir çözüm sunamamıştır. Biz de bu çalışmamızla AH için yenilikçi bir bakış açısıyla henüz AH 'da ölçülmemiş glutamat geri alım sürelerini STZ ile AH indüklenmiş sıçanlarda ilk kez ölçmüş bulunuyoruz. Ayrıca glutamat geri alımını hızlandırdığını bildiğimiz seftriakson ilacını STZ ile indüklenen deneysel AH hayvan modelinde ilk kez kullanarak faydalı etkilerini gözlemlemiş bulunuyoruz.

Alzheimer hastalığı sadece hastayı değil çevresindeki insanları da etkilemektedir. Aile üyelerinin, özellikle de hastanın bakımında doğrudan yer alanların yaşamları birçok açıdan önemli ölçüde etkilenmektedir. Hastayla birebir ilgilenen kişi için hastalık duygusal, fiziksel, mental ve finansal olarak önemli yükler getirmektedir. Hasta yakınları, yalnızca sevdiği kişide ilerleyici bozulmaya tanık olmaz, aynı zamanda ortaya çıkabilecek çeşitli belirtiler ve komplikasyonlar ile de baş etmek zorundadır.

Biz bu çalışmada deneysel olarak AH modeli oluşturmak için STZ kullandık. İntraserebroventriküler STZ modeli sadece nöroinflamasyonu göstermekle kalmaz, aynı zamanda Tau¹⁷⁸ ve amiloid¹⁷⁹ patolojilerinin yanı sıra AH benzeri kognitif defisitleri¹⁸⁰ AH'nın inflamasyon hipoteziyle uyumlu bir kronoloji ile gösterir.¹⁸¹

Sıçanlarda 1 veya 3 mg/kg STZ'nin tek bir intraserebroventriküler enjeksiyonunun, kronik nöroinflamasyon, ventriküllerin genişlemesi ve septumun atrofisine, nöronal hücre sayılarının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Her iki STZ yoğunluğu da bu etkilere neden olur; ancak bu etkiler 3 mg/kg'de daha belirgindir.¹⁷⁹ Biz de çalışmamızda STZ ile indüklenen AH modelinde STZ'yi 3 mg/kg dozunda kullandık. Yapmış olduğumuz davranış testleriyle öğrenme ve belleğin STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde bozulmuş olduğunu tespit ettik. Ayrıca yaptığımız voltametrik ölçümler ile glutamat geri alım süresinin STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzamış olduğunu tespit ettik. STZ ile indüklenen AH modelinde glutamat geri alım süresinin uzadığı ilk kez bu çalışmayla gösterilmiş oldu.

Glutamat memeli beyinde önemli bir nörotransmitterdir. Glutamat beyin gelişiminde, sinir iletimi, sinaptik plastisite ve nörotoksitede önemli roller oynamaktadır; Glutamat, iskemi^{182, 183}, şizofreni^{184, 185}, epilepsi¹⁸⁶, Alzheimer hastalığı¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ ve Parkinson hastalığı^{190, 191} gibi nörolojik bozukluklarla da ilişkilendirilmektedir. Dahası, beyin hasarı^{192, 193} da glutamat düzeylerini artırabilir. Bu nedenle, sinir iletimindeki önemlerinden dolayı, etkilenen beyindeki glutamat konsantrasyon düzeylerini belirlemek çok önemlidir. Son keşifler, merkezi sinir sistemindeki (CNS) glutamaterjik sinir iletimine, nöronlar ve astrositler arasındaki dinamik bir etkileşimin aracılık ettiğini göstermiştir. Böylece, eksitotoksisiteyi

tetikleyen glutamat konsantrasyonunu kontrol etmek için karmaşık bir sistem gereklidir.¹⁹⁴

Beyinde in vivo glutamat seviyelerini ölçmek için kullanılabilecek iki yöntem bulunmaktadır. Birisi mikrodializ, diğeri ise voltametridir. Biz bu çalışmada glutamat geri alımın sürelerini tespit etmek amacıyla voltametri yöntemini kullandık.

Mikrodializin yaygın şekilde kullanılmasına rağmen, bu alanda yapılan çok sayıda araştırma, problemlerin beyin dokuları üzerindeki olumsuz etkilerine dikkat çekmektedir. Mikrodializde kullanılan yaklaşık 300 µm çapında olan problemler, hücrelere (nöronlar ve glia, 5-100 µm), kılcak kan damarlarına (8-10 µm) kıyasla oldukça büyüktür. Bu durum problemlerin implante edilmesinin dokuya zarar verebileceği endişesine sebep olmuştur. Hem ışık hem de elektron mikroskopisi ile yapılan histokimyasal çalışmalar, mikrodializ problemlerinin yakınındaki dokuların travmatik yaralanma belirtileri gösterdiğini ve bu nedenle nörotransmitter ölçümlerindeki dengesizliğin problemler implante edildiğinde ortaya çıkabilecek hasarlardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.^{195, 196} Beynin travmatik yaralanması, yaralanma gerçekleşikten sonra saatler, günler ve haftalar süren ardışık aşamalarda ortaya çıkan, yabancı cisim reaksiyonu olarak bilinen bir dizi olayı başlatır.

Mikrodializ pikomolar düzeylerde ölçüme imkan verebilmesi yönüyle voltametriye üstün gibi gözükse de nörotransmitterler gibi 20-50nM'dan yüksek konsantrasyondaki maddelerin ölçümü için bir avantaj oluşturmamaktadır. Mikrodializ sonuçlarının, prob implantasyonundan sonra geçen zaman aralığına bağlı olduğu fikri geniş ölçüde kabul görmüştür. Tüm mikrodializ protokolleri, deney başlatılmadan önce prob yerleştirildikten sonra tutarlı bir bekleme süresine sahiptir.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Mikrodializ 1-20 dakikada bir örneği analiz edebilmektedir.

Voltametri metodunda kullanılan platinyum mikroeletrotlar, ideal kimyasal sensörlerdir, çünkü kimyasal değişikliklerin hızlı ölçümlemesine izin verirler. Bu diğer yöntemlere kıyasla çok daha iyi zamansal çözünürlük sağlamaktadır ki glutamat gibi sinaptik aralığa saniyeler içerisinde salınıp geri alınan nörotransmitterler hakkında bilgi elde edilebilmesi için böyle bir teknik kullanılması zorunludur. Bu mikroeletrotlar düşük analit konsantrasyonlarının bile tespit edilmesine imkan sağlaması sebebiyle yüksek hassasiyet ve seçicilik değerlerine sahiptirler. Çağımızın hızlı gelişen önemli tekniklerinden biri olan in vivo voltametri tekniği, küçük mikroeletrotlar aracılığıyla nörotransmitter analizine imkan vermesiyle deneysel girişim sonrası dokularda herhangi bir patolojiye sebebiyet vermemektedir. Ayrıca mikrodialize kıyasla daha spesifik beyin bölgelerine girililmekte ve prob küçüklüğü nedeniyle homojen tek bir beyin bölgesinden kayıt alınabilmekte ve daha detaylı ve saniye bazlı bilgi elde edilmesine olanak sağlaması yönüyle in vivo voltametri özellikle nörodejeneratif beyin hastalıkları başta olmak üzere tüm santral sinir sistemi hastalıklarında nörotransmitter analizinde en yenilikçi yöntemlerden biridir. Elektrotların üstünde var olan kimyasal bariyerler seçiciliği artırarak beyinde sadece istediğimiz nörotransmitteri ölçmemize olanak sağlamaktadır. Biz de çalışmamızda AH ile ilişkili olan prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde homojen ölçüm yapabilmek amacıyla yani mikroeletrot üzerindeki 4 kayıt bölgesinin de aynı beyin bölgesinde bulunmasını sağlamak amacıyla koordinatları belirlerken bu beyin bölgelerinin en orta kısımlarını seçtik.

AH sürecinin başlangıcında, kortikal ve hipokampal sinaps yoğunluğu önemli ölçüde azalır. Bu sinaps kaybı, hafıza zayıflıklarıyla güçlü bir korelasyona sahiptir.³² Yapılan birkaç çalışma, AH beyinlerinde glutamat taşıma fonksiyonunun önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Bu düşüş, sinaps kaybı ve nöronal ölüm ile korelasyon gösterir.^{7, 8, 199-201} Azalmış glutamat taşıma fonksiyonunun, AH beyinlerinde azalmış

EAAT2 protein ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{8, 10} AH'da EAAT2 kaybının altında yatan mekanizma belirsizdir. Bu kaybın EAAT2 mRNA'sı azalmadığı için transkripsiyon sonrası seviyedeki bozulmalardan kaynaklandığı görülmektedir.⁸ EAAT2'nin AH beyinlerinde lipid peroksidasyon ürünü olan 4-hidroksi-2-nonenal ile oksidatif olarak modifiye edildiği gösterilmiştir.²⁰² EAAT2 proteinlerinin oksidatif hasarı bozulmasına ve işlev kaybına neden olabilir. Buna ek olarak, AH'da ortaya çıktığı bilinen bir kolesterol metabolizması rahatsızlığının, membran kolesterol seviyelerinin azalmasına neden olabileceğini gösterdi. Bu azalma, EAAT2'nin plazma membranındaki lipid yığın mikrodomanlarından ayrılmasına ve sonuç olarak EAAT2 ve glutamat taşıma fonksiyonunun kaybolmasına neden olur.^{203, 204}

İn vivo glutamat geri alınımı inhibisyonu üzerine yapılan birçok çalışma, bozulmuş glutamat taşıma fonksiyonunun nöronal ölümle sonuçlanabileceğini göstermektedir. Bir glutamat geri alım önleyici, DL-treo-β-hidroksiaspartatın sıçan striatumuna enjekte edilmesi nöronal dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir.²⁰⁵ DL-treo-β-hidroksiaspartat ile glutamat taşınımının kronik olarak inhibisyonu, glutamat-reseptör antagonistleri tarafından önlenebilen yavaş nöronal ölümle sonuçlanır.²⁰⁶ Glutamat taşıma inhibitörü dihidrokainatın intrahippokampal enjeksiyonları nöronal hasar oluşturur. Bu etki glutamat reseptör antagonistleri tarafından önlenebilir.²⁰⁷

Bu sonuçlar, EAAT2'nin kaybının bir AH'da patogeneze katkıda bulunduğunu ve artan EAAT2 ekspresyonu ile arttırılmış glutamat alımının AH için potansiyel bir terapötik strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar yapılmış bir manyetik rezonans spektroskopisi çalışmasında 30 hastanın beyinleri incelenmiş ve beyinde glutamat miktarının azalmış olduğu gösterilse de ¹⁸⁷ bizim sonuçlarımıza göre STZ grubunda tespit ettiğimiz uzamış glutamat geri

alınım süresi AH'da glutamat transportörlerindeki azalmadan kaynaklandığını düşündürmektedir.

2015 yılında yapılan bir çalışmayla seftriaksonun AH modeli oluşturulmuş üçlü transjenik sıçanlarda faydalı olduğu gösterilmiştir.²⁰⁸ Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak seftriaksonun etkilerini STZ ile indüklenmiş AH modelinde ilk kez göstermiş olduk ve ayrıca seftriakson tedavisi alan grupta glutamat geri alınım süresini saniye bazlı olarak ilk defa göstermiş olduk. Çalışmamızda seftriakson kullanılan tedavi grubunda hem davranış testleri hem de glutamat geri alınım parametreleri üzerinde STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tedavi edici etki gözlemledik. Ancak seftriaksonun sistemik uygulamayı takiben GLT-1 (EAAT2) aktivitesini artırdığı konusunda yaygın bir kabul olmasına rağmen seftriaksonun MSS hastalıklarında aktif bir terapötik olarak yalnızca sınırlı faydalı olabileceği konusunda artan bir endişe mevcuttur. Endişe, klinik öncesi araştırmalardan elde edilen etkinliğe dayanmamaktadır. Aslında, seftriakson, glutamat işlevinde bozulmayı içeren MSS hastalıklarının bir takım hayvan modellerinde etkililik gösterdi. Endişe nispeten yüksek dozda seftriakson kullanımı ile ilişkili olumsuz etkilerden kaynaklanmaktadır. Periferik uygulamayı takiben GLT-1 taşıyıcı aktivitesini arttırmak için gerekli standart seftriakson dozu sıçanlarda ve farelerde 200 mg/kg'dır. Farmakokinetik sonuçlar, 200 mg/kg seftriaksonun intraperitoneal olarak verilmesinin, antibiyotik MSS konsantrasyonlarının, GLT-1 ekspresyonunu (3.5 mM) arttırmak için yeterli olduğunu ortaya koymaktadır. İnsanlara uyarlandığında bu doz 200 mg/kg, tipik bir yetişkin hasta için günde yaklaşık 13 g'dir. İnsanlara bir antibiyotik olarak verilen maksimum seftriakson dozu günde 2 g'dır. Seftriakson dozunda bir sıçanla kıyaslandığında glutamat çalışmalarındaki seftriakson plazma seviyeleri, insanlarda terapötik dozun ulaştığı seviyelerden açıkça daha fazladır. Seftriakson, genellikle insanlar tarafından iyi

tolere edilir. En sık görülen yan etkiler ishal, baş ağrısı, hematolojik etkiler (eozinofili, trombositoz ve lökopeni) ve aşırı duyarlılıktır. Sorun, GLT-1 taşıyıcılarını aktive etmek için gereken seftriakson dozunun (200 mg/kg), normalde bir antibiyotik olarak verilen dozdan beş ile altı misli daha yüksek olmasıdır. Bu nedenle MSS hastalıkları için seftriakson tedavisi alan hastalarda yüksek dozların bilinen yan etkilerin sıklığını, süresini ve şiddetini arttırması ve düşük dozlarda belirgin olmayan yeni advers etkiler üretmesi mümkündür.

MSS aktivitesi için yüksek dozda seftriaksonun gerekliliğinin temel nedeni, bileşiğin sınırlı kan-beyin bariyer penetrasyonudur. Menenjitli hastalarda seftriaksonun zayıf beyin penetrasyonu bir problem değildir. Çünkü menenjitte oluşan enfeksiyon kan beyin bariyerinin permeabilitesini artırır ve seftriaksonun merkezi sinir sistemine kolaylıkla ulaşmasını sağlar.¹⁷⁰ Bununla birlikte, sağlam kan-beyin bariyeri olan hastalarda beyine yeterli dozlarda seftriakson girmesini sağlamak için yüksek dozda seftriakson uygulanmalıdır. Halihazırda şablon olarak ana molekül seftriaksonu kullanarak, GLT-1 aktivitesini koruyan, ancak daha iyi kan-beyin bariyeri penetrabilitesi gibi gelişmiş fiziksel-kimyasal özellikleri sergileyen beta laktam bileşiklerini sentezlemek için çalışmalar devam etmektedir.¹⁷² Optimal ve en hasta dostu beta laktam bileşiği ise, sadece GLT-1 aktivitesi ve MSS etkinliği sergilemekle kalmamalı aynı zamanda oral yolla kullanılabilirmeli, antibakteriyel aktiviteden yoksun ve seftriaksondan daha etkili olmalıdır.

Memantin, yarışmalı olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir ve bu nedenle etkisi glutamatın NMDA reseptörünün aktivasyonuna dayanır.¹²⁷ Memantin, eksototoksisiteden kaynaklanan hasarları önlemekle birlikte, düşük dozlarda verildiğinde fizyolojik glutamat aktivitesinin korunmasına izin verir.¹²⁶ Memantin uygulamasının sıçanlarda GLT 1 ekspresyonlarını arttırdığını gösteren çalışmalar

mevcuttur. Biz de çalışmamızda memantin tedavisi verilen sıçanların glutamat geri alım sürelerinin STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısalmış olduğunu gösterdik. Yaptığımız çalışmada memantin STZ grubuna kıyasla glutamat geri alımını hızlandırmış olsa da seftriakson grubu kadar hızlandıramamış ancak kontrol grubundaki glutamat geri alım sürelerine yaklaştırabilmiştir. Bu çalışmayla AH tedavisinde rutin olarak kullanılmakta olan memantin glutamat geri alımı üzerindeki etkilerini saniye bazlı ölçüm yaparak gösterdik.

Yapılan davranış testlerine göre STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla öğrenme ve bellek istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde bozulmuş olarak bulundu. AH tedavisinde rutin olarak kullanılmakta olan memantin tedavisi uygulanan grupta öğrenme ve belleğin düzeldiğini ve kontrol grubuna yaklaştığını tespit ettik. Yine seftriakson uyguladığımız tedavi grubunda da memantin grubuna benzer şekilde öğrenme ve belleğin istatistiksel olarak anlamlı biçimde düzeldiğini gösterdik. Bu sonuçlar bize AH tedavisinde EAAT2 aktivatörü ilaçların ileride rutin tedaviye girebileceğini göstermektedir.

Tüm sonuçlar ışığında yaptığımız bu deneyle glutamat ve Alzheimer arasında bir ilişki olduğunu saniye bazlı ölçümler yaparak ilk kez göstermiş olduk ve yine Alzheimer tedavisinde kullanılan memantin glutamat geri alım parametrelerini düzelttiğini ilk kez göstermiş olduk. Ayrıca glutamat taşıyıcılarını hızlandırdığı gösterilmiş olan seftriaksonun hayvanlarda oluşturulmuş Alzheimer hastalığı modelinde faydalı olduğunu gösterdik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya genelinde beklenen ömrün uzamasına bağlı olarak gittikçe daha sık karşımıza çıkmakta olan hastalıkların başında gelen AH, halen dünya genelinde daha iyi anlaşılmaya muhtaç olup bu hastalığa yeni tedavi önerileri sunularak mevcut tedavi imkanlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Biz de bu çalışmayla AH'ya farklı bir bakış açısı ile yaklaşmayı, hastalığın altında yatması muhtemel mekanizmaları sorgulamayı ve bu mekanizmaları hedef alan yenilikçi tedavi yöntemleri ile bu hastalığa yeni tedavi önerisi sunabilmeyi amaçladık.

Yaptığımız çalışma incelendiğinde glutamat ve AH arasında bir ilişki olduğunu saniye bazlı ölçümler yaparak ilk kez göstermiş olduk ve yine Alzheimer tedavisinde kullanılan memantin glutamat geri alım parametrelerini düzelttiğini ilk kez göstermiş olduk. Ayrıca glutamat taşıyıcılarını hızlandırdığı bilinen seftriaksonun hayvanlarda oluşturulmuş Alzheimer hastalığı modelinde faydalı olduğunu gösterdik.

İleride yapılacak çalışmalar ile glutamat ve AH arasındaki ilişkiye dayalı yeni tedavi modaliteleri geliştirilmesinin de önünü açmaya aday olan bu çalışma, konuya güncel ve derinden yaklaşımıyla henüz tedavi olanağı bulunmayan AH tedavisinde araştırmacılar için yeni hedefler belirlenmesine ve hastalığın daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*, 2009, 338: 158.
2. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011, 377: 1019-1031.
3. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362: 329-344.
4. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361: 31-39.
5. Danysz W, Archer T. Glutamate, learning and dementia-selection of evidence. *Amino Acids*, 1994, 7: 147-163.
6. Choi DW. Excitotoxicity. In: BS Meldrum (eds). *Excitatory amino acid antagonists.*, 1st ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994: 216-236.
7. Masliah E, Alford M, DeTeresa R, Mallory M, Hansen L. Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1996, 40: 759-766.
8. Li S, Mallory M, Alford M, Tanaka S, Masliah E. Glutamate transporter alterations in Alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56: 901-911.
9. Kim K, Lee SG, Kegelman TP, Su ZZ, Das SK, Dash R, Dasgupta S, Barral PM, Hedvat M, Diaz P, Reed JC, Stebbins JL, Pellecchia M, Sarkar D, Fisher PB. Role of

excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 2484-2493.

10. Jacob CP, Koutsilieri E, Bartl J, Neuen-Jacob E, Arzberger T, Zander N, Ravid R, Roggendorf W, Riederer P, Grunblatt E. Alterations in expression of glutamatergic transporters and receptors in sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2007, 11: 97-116.

11. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 2005, 433: 73-77.

12. Gao C, Liu Y, Jiang Y, Ding J, Li L. Geniposide ameliorates learning memory deficits, reduces tau phosphorylation and decreases apoptosis via GSK3beta pathway in streptozotocin-induced alzheimer rat model. *Brain Pathol*, 2014, 24: 261-269.

13. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res*, 2012, 43: 677-685.

14. Drugs for Alzheimer's disease: best avoided. No therapeutic advantage. *Prescribe Int*, 2012, 21: 150.

15. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, 388: 1545-1602.

16. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28: 1109-1124.

17. Hippus H, Neundorfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 2003, 5: 101-108.

18. From the Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging-United States and worldwide. *JAMA*, 2003, 289: 1371-1373.
19. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000, 54: S4-9.
20. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 2007, 29: 125-132.
21. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang YQ, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M, Intl AD. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366: 2112-2117.
22. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007, 3: 186-191.
23. Von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol*, 1999, 56: 587-592.
24. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*, 2008, 71: 337-343.
25. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11: 111-128.

26. Selkoe DJ. Presenilins, beta-amyloid precursor protein and the molecular basis of Alzheimer's disease. *Clinical Neuroscience Research*, 2001, 1: 91-103.
27. Reddy PH, McWeeney S. Mapping cellular transcriptosomes in autopsied Alzheimer's disease subjects and relevant animal models. *Neurobiology of Aging*, 2006, 27: 1060-1077.
28. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT, National Institute on A, Alzheimer's A. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*, 2012, 123: 1-11.
29. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8: 1-13.
30. Masliah E, Terry RD, Mallory M, Alford M, Hansen LA. Diffuse plaques do not accentuate synapse loss in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 1990, 137: 1293-1297.
31. Masliah E, Mallory M, Deerinck T, DeTeresa R, Lamont S, Miller A, Terry RD, Carragher B, Ellisman M. Re-evaluation of the structural organization of neuritic plaques in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993, 52: 619-632.
32. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 1991, 30: 572-580.
33. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, 1990, 27: 457-464.

34. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP, Jr. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol*, 1991, 30: 637-649.
35. Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2008, 115: 599-609.
36. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK, Group DPW. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*, 2007, 68: 812-819.
37. Leverenz JB, Fishel MA, Peskind ER, Montine TJ, Nochlin D, Steinbart E, Raskind MA, Schellenberg GD, Bird TD, Tsuang D. Lewy body pathology in familial Alzheimer disease: evidence for disease- and mutation-specific pathologic phenotype. *Arch Neurol*, 2006, 63: 370-376.
38. Amador-Ortiz C, Dickson DW. Neuropathology of hippocampal sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 2008, 89: 569-572.
39. James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*, 2016.
40. Guo JL, Lee VM. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *J Biol Chem*, 2011, 286: 15317-15331.
41. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *J Neurosci*, 2013, 33: 1024-1037.

42. Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 113.
43. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, Fagan AM, Morris JC, Mawuenyega KG, Cruchaga C, Goate AM, Bales KR, Paul SM, Bateman RJ, Holtzman DM. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 89ra57.
44. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 263-269.
45. Stokholm J, Vogel A, Gade A, Waldemar G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 22: 54-59.
46. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*, 2012, 231: 60-74.
47. Sun GH, Raji CA, Maceachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *Laryngoscope*, 2012, 122: 1455-1462.
48. Bahar-Fuchs A, Moss S, Rowe C, Savage G. Olfactory performance in AD, aMCI, and healthy ageing: a unirhinal approach. *Chem Senses*, 2010, 35: 855-862.
49. Stamps JJ, Bartoshuk LM, Heilman KM. A brief olfactory test for Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2013, 333: 19-24.

50. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10: 115-119.
51. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 587-593.
52. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, Zhou Y, Wong DF, Ferrucci L, Resnick SM. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 1537-1543.
53. Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, Weinborn M, Bucks RS, Sohrabi HR, Laws SM, Taddei K, Macaulay SL, Ames D, Fowler C, Maruff P, Masters CL, Rowe CC, Martins RN, Group AR. The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*, 2016, 39: 1063-1068.
54. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, Albert M, Amatniek JC, Marder K, Bell K, Hauser WA, Stern Y. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*, 2009, 66: 992-997.
55. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, Pariente J, Le Ber I, Pasquier F, Formaglio M, Martinaud O, Rollin-Sillaire A, Sarazin M, Croisile B, Boutoleau-Bretonniere C, Ceccaldi M, Gabelle A, Chamard L, Blanc F, Sellal F, Paquet C, Campion D, Hannequin D, Wallon D, Collaborators PG. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*, 2016, 87: 912-919.
56. Portet F, Scarmeas N, Cosentino S, Helzner EP, Stern Y. Extrapyrarnidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch Neurol*, 2009, 66: 1120-1126.

57. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 2000, 123 Pt 3: 484-498.
58. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130: 2636-2645.
59. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56: 1143-1153.
60. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*, 2006, 66: 236-238.
61. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalara RN, Sulkava R, Aronen HJ, Niinisto L, Rastas S, Oinas M, Scheltens P, Erkinjuntti T. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 2007, 69: 1521-1527.
62. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, Vemuri P, Senjem ML, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Dickson DW, Jack CR, Jr. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*, 2008, 71: 743-749.
63. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, Samikoglu AR, Zhang B, Weigand SD, Przybelski SA, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS, Ferman TJ, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR, Jr. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology*, 2010, 74: 1814-1821.
64. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR, Jr., Josephs KA.

Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 868-877.

65. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, Engedahl K, Johansson A, Waldemar G, Wolf H. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging*, 2005, 16: 427-437.

66. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82: 239-259.

67. Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, Kjartansson O, Lopez O, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke*, 2009, 40: 677-682.

68. Beeri MS, Rapp M, Silverman JM, Schmeidler J, Grossman HT, Fallon JT, Purohit DP, Perl DP, Siddiqui A, Lesser G, Rosendorff C, Haroutunian V. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology*, 2006, 66: 1399-1404.

69. Bennett DA, Wilson RS, Arvanitakis Z, Boyle PA, de Toledo-Morrell L, Schneider JA. Selected findings from the Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33 Suppl 1: S397-403.

70. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997, 277: 813-817.

71. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*, 2013, 136: 2697-2706.

72. Yip AG, McKee AC, Green RC, Wells J, Young H, Cupples LA, Farrer LA. APOE, vascular pathology, and the AD brain. *Neurology*, 2005, 65: 259-265.
73. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Vernooij MW. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 934-943.
74. Alonso A, Mosley TH, Jr., Gottesman RF, Catellier D, Sharrett AR, Coresh J. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 1194-1201.
75. Beason-Held LL, Thambisetty M, Deib G, Sojkova J, Landman BA, Zonderman AB, Ferrucci L, Kraut MA, Resnick SM. Baseline cardiovascular risk predicts subsequent changes in resting brain function. *Stroke*, 2012, 43: 1542-1547.
76. Behl P, Bocti C, Swartz RH, Gao F, Sahlas DJ, Lanctot KL, Streiner DL, Black SE. Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch Neurol*, 2007, 64: 266-272.
77. Brickman AM, Honig LS, Scarmeas N, Tatarina O, Sanders L, Albert MS, Brandt J, Blacker D, Stern Y. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2008, 65: 1202-1208.
78. de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke*, 2002, 33: 1152-1162.
79. de Leeuw FE, Korf E, Barkhof F, Scheltens P. White matter lesions are associated with progression of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer disease. *Stroke*, 2006, 37: 2248-2252.

80. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA, DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 2011, 77: 461-468.
81. Dolan H, Crain B, Troncoso J, Resnick SM, Zonderman AB, Obrien RJ. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol*, 2010, 68: 231-240.
82. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*, 2006, 37: 33-37.
83. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology*, 2005, 64: 494-500.
84. Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, Shipley MJ, Sabia S, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology*, 2013, 80: 1300-1306.
85. Knopman DS, Griswold ME, Lrette ST, Gottesman RF, Kantarci K, Sharrett AR, Jack CR, Jr., Graff-Radford J, Schneider AL, Windham BG, Coker LH, Albert MS, Mosley TH, Jr., Investigators AN. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke*, 2015, 46: 433-440.
86. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P. Cortical microinfarcts and demyelination affect cognition in cases at high risk for dementia. *Neurology*, 2007, 68: 927-931.
87. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, Simpson K, Eugenio C, Larson EB, Tsuang D. Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52: 1442-1448.

88. Roher AE, Esh C, Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke*, 2004, 35: 2623-2627.
89. Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol*, 2007, 62: 59-66.
90. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 2004, 62: 1148-1155.
91. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 347: 1141-1145.
92. Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*, 2008, 64: 168-176.
93. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Preboske GM, Kantarci K, Raman MR, Machulda MM, Mielke MM, Lowe VJ, Senjem ML, Gunter JL, Rocca WA, Roberts RO, Petersen RC, Jack CR, Jr. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*, 2015, 138: 761-771.
94. Xie S, Xiao JX, Gong GL, Zang YF, Wang YH, Wu HK, Jiang XX. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology*, 2006, 66: 1845-1849.
95. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, Van Deerlin V, Lee VM, Trojanowski JQ, Arnold SE. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain*, 2012, 135: 3749-3756.

96. O'Hare AM, Walker R, Haneuse S, Crane PK, McCormick WC, Bowen JD, Larson EB. Relationship between longitudinal measures of renal function and onset of dementia in a community cohort of older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60: 2215-2222.
97. Poels MM, Zaccari K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, Witteman JC, Breteler MM, Mattace-Raso FU, Ikram MA. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2012, 43: 2637-2642.
98. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, Hyman BT, Crain B, Tang MX, Phelps CH. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 1998, 338: 506-511.
99. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 1995, 273: 1274-1278.
100. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, 1997, 18: S1-2.
101. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 1985, 42: 1097-1105.
102. Köroğlu E. *DMS-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı* 5. Baskı. Ankara, Boylam Psikiyatri Enstitüsü Hekimler Yayın Birliği, 2014, 310-311.

103. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 1982, 215: 1237-1239.
104. Etienne P, Dastoor D, Gauthier S, Ludwick R, Collier B. Alzheimer disease: lack of effect of lecithin treatment for 3 months. *Neurology*, 1981, 31: 1552-1554.
105. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, Shannon HE, Tollefson GD, Rasmussen K, Bymaster FP, Hurley DJ, Potter WZ, Paul SM. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 1997, 54: 465-473.
106. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Jr., Forciea MA, Hopkins R, Jr., Shekelle P, Adelman A, Mehr D, Schellhase K, Campos-Outcalt D, Santaguida P, Owens DK, American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on D. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 370-378.
107. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 379-397.
108. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289: 210-216.
109. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*, 1998, 50: 136-145.

110. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD, Donepezil Study G. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2001, 58: 427-433.
111. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD, Study G. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*, 2001, 57: 481-488.
112. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P, Donepezil Nordic Study G. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 2001, 57: 489-495.
113. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, Rochon PA. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2009, 169: 867-873.
114. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57: 1997-2003.
115. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9: CD001191.
116. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stahelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*, 1999, 318: 633-638.
117. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001: CD001747.

118. Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M, Video-Imaging Synthesis of Treating Alzheimer's Disease I. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ*, 2006, 174: 1099-1105.
119. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71: 589-595.
120. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*, 2000, 54: 2269-2276.
121. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ*, 2000, 321: 1445-1449.
122. Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol*, 2004, 61: 252-256.
123. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience*, 1993, 56: 539-555.
124. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev*, 1998, 50: 597-664.
125. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res*, 1998, 116: 331-347.

126. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl*, 1994, 43: 91-104.
127. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2012, 366: 893-903.
128. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown RG, Banerjee S, Adams J, Johnson T, Bentham P, Phillips PP. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 1171-1181.
129. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 49-54.
130. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD003154.
131. Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, Lawrence D, Yu LM, Tyrer S, Francis PT, Johnson T, Bullock R, Ballard C, researchers Mt. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379: 528-536.

132. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD002854.
133. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1216-1222.
134. Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med*, 1997, 103: 11-18.
135. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J, Women's Health Initiative Memory S. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 2004, 291: 2959-2968.
136. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*, 2001, 358: 461-467.
137. Rogers J, Webster S, Lue LF, Brachova L, Civin WH, Emmerling M, Shivers B, Walker D, McGeer P. Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, 1996, 17: 681-686.
138. Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology*, 1995, 45: 1441-1445.
139. Firuzi O, Pratico D. Coxibs and Alzheimer's disease: should they stay or should they go? *Ann Neurol*, 2006, 59: 219-228.

140. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, Zalinski J, Cofield M, Mansukhani L, Willson P, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43: 1609-1611.
141. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ, Alzheimer's Disease Cooperative S. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289: 2819-2826.
142. Group ADC, Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P, Raftery J. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 41-49.
143. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD006378.
144. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, Norman BA, Baranak CC, Rofecoxib Protocol 091 Study G. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology*, 2004, 62: 66-71.
145. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999, 53: 197-201.
146. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2001, 358: 455-460.
147. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD003120.

148. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ, Alzheimer Disease Cooperative S. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300: 1774-1783.
149. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1402-1408.
150. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR, Jr., Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 2010, 304: 1903-1911.
151. Kornhuber J, Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*, 1997, 41: 135-144.
152. Beal MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? *Ann Neurol*, 1992, 31: 119-130.
153. Kornhuber J, Wiltfang J. The role of glutamate in dementia. In: Jellinger K, Fazekas F, Windisch M (eds). *Ageing and Dementia*, 1st ed. New York, Springer-Verlag Wien, 1998: 277-285.
154. Tymianski M, Charlton MP, Carlen PL, Tator CH. Source specificity of early calcium neurotoxicity in cultured embryonic spinal neurons. *J Neurosci*, 1993, 13: 2085-2104.

155. De Boni U, McLachlan DR. Controlled induction of paired helical filaments of the Alzheimer type in cultured human neurons, by glutamate and aspartate. *J Neurol Sci*, 1985, 68: 105-118.
156. Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberburg I, Rydel RE. beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci*, 1992, 12: 376-389.
157. Esclaire F, Lesort M, Blanchard C, Hugon J. Glutamate toxicity enhances tau gene expression in neuronal cultures. *J Neurosci Res*, 1997, 49: 309-318.
158. Perl TM, Bedard L, Kosatsky T, Hockin JC, Todd EC, Remis RS. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N Engl J Med*, 1990, 322: 1775-1780.
159. Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, Gendron D, Evans AC, Gjedde A, Cashman NR. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med*, 1990, 322: 1781-1787.
160. Giulian D, Haverkamp LJ, Li J, Karshin WL, Yu J, Tom D, Li X, Kirkpatrick JB. Senile plaques stimulate microglia to release a neurotoxin found in Alzheimer brain. *Neurochem Int*, 1995, 27: 119-137.
161. Klegeris A, McGeer PL. beta-amyloid protein enhances macrophage production of oxygen free radicals and glutamate. *J Neurosci Res*, 1997, 49: 229-235.
162. Gsell W, Strein I, Riederer P. The neurochemistry of Alzheimer type, vascular type and mixed type dementias compared. *J Neural Transm Suppl*, 1996, 47: 73-101.
163. Edwards FA. LTP--a structural model to explain the inconsistencies. *Trends Neurosci*, 1995, 18: 250-255.
164. Lawlor BA, Davis KL. Does modulation of glutamatergic function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease? *Biol Psychiatry*, 1992, 31: 337-350.

165. Kornhuber J, Bormann J, Retz W, Hubers M, Riederer P. Memantine displaces [3H]MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 1989, 166: 589-590.
166. Parsons CG, Quack G, Bresink I, Baran L, Przegalinski E, Kostowski W, Krzascik P, Hartmann S, Danysz W. Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. *Neuropharmacology*, 1995, 34: 1239-1258.
167. Barnes CA, Danysz W, Parsons CG. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur J Neurosci*, 1996, 8: 565-571.
168. Groh D. [Report on audiometric examination of children entering school]. *Dtsch Gesundheitsw*, 1966, 21: 2178-2180.
169. Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, Collingridge GL, Parsons CG. Effects of memantine and MK-801 on NMDA-induced currents in cultured neurones and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol*, 1996, 117: 689-697.
170. Barriere SL, Flaherty JF. Third-generation cephalosporins: a critical evaluation. *Clin Pharm*, 1984, 3: 351-373.
171. Sadaba B, Azanza JR, Campanero MA, Garcia-Quetglas E. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10: 990-998.

172. Rasmussen B, Unterwald EM, Rawls SM. Glutamate transporter subtype 1 (GLT-1) activator ceftriaxone attenuates amphetamine-induced hyperactivity and behavioral sensitization in rats. *Drug Alcohol Depend*, 2011, 118: 484-488.
173. Sheldon AL, Robinson MB. The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochem Int*, 2007, 51: 333-355.
174. Lipski J, Wan CK, Bai JZ, Pi R, Li D, Donnelly D. Neuroprotective potential of ceftriaxone in in vitro models of stroke. *Neuroscience*, 2007, 146: 617-629.
175. Ward SJ, Rasmussen BA, Corley G, Henry C, Kim JK, Walker EA, Rawls SM. Beta-lactam antibiotic decreases acquisition of and motivation to respond for cocaine, but not sweet food, in C57Bl/6 mice. *Behav Pharmacol*, 2011, 22: 370-373.
176. Sari Y, Smith KD, Ali PK, Rebec GV. Upregulation of GLT1 attenuates cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci*, 2009, 29: 9239-9243.
177. Chen S, An FM, Yin L, Liu AR, Yin DK, Yao WB, Gao XD. Glucagon-like peptide-1 protects hippocampal neurons against advanced glycation end product-induced tau hyperphosphorylation. *Neuroscience*, 2014, 256: 137-146.
178. Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Liu F, Gong CX. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol*, 2013, 47: 711-725.
179. Kraska A, Santin MD, Dorieux O, Joseph-Mathurin N, Bourrin E, Petit F, Jan C, Chaigneau M, Hantraye P, Lestage P, Dhenain M. In vivo cross-sectional characterization of cerebral alterations induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin. *PLoS One*, 2012, 7: e46196.

180. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic-Barilar J, Bruckner MK, Hoyer S, Arendt T, Riederer P. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: a long-term follow up study. *J Neural Transm (Vienna)*, 2011, 118: 765-772.
181. Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9: 25-34.
182. Baltan S. Ischemic injury to white matter: an age-dependent process. *Neuroscientist*, 2009, 15: 126-133.
183. Camacho A, Massieu L. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death. *Arch Med Res*, 2006, 37: 11-18.
184. Boison D, Singer P, Shen HY, Feldon J, Yee BK. Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 1527-1543.
185. Breese CR, Freedman R, Leonard SS. Glutamate receptor subtype expression in human postmortem brain tissue from schizophrenics and alcohol abusers. *Brain Res*, 1995, 674: 82-90.
186. Babb TL, Ying Z, Hadam J, Penrod C. Glutamate receptor mechanisms in human epileptic dysplastic cortex. *Epilepsy Res*, 1998, 32: 24-33.
187. Fayed N, Modrego PJ, Rojas-Salinas G, Aguilar K. Brain glutamate levels are decreased in Alzheimer's disease: a magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2011, 26: 450-456.
188. Gong Y, Lippa CF, Zhu J, Lin Q, Rosso AL. Disruption of glutamate receptors at Shank-postsynaptic platform in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2009, 1292: 191-198.

189. Walton HS, Dodd PR. Glutamate-glutamine cycling in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2007, 50: 1052-1066.
190. Gubellini P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P. Metabotropic glutamate receptors and striatal synaptic plasticity: implications for neurological diseases. *Prog Neurobiol*, 2004, 74: 271-300.
191. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698: 6-18.
192. Maddock RJ, Buonocore MH, Miller AR, Yoon JH, Soosman SK, Unruh AM. Abnormal activity-dependent brain lactate and glutamate+glutamine responses in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 2013, 73: 1111-1119.
193. Zhou H, Chen H, Luo S, Chen J, Wei W, Kuang Y. Glucose biosensor based on platinum microparticles dispersed in nano-fibrous polyaniline. *Biosens Bioelectron*, 2005, 20: 1305-1311.
194. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100: 656-664.
195. Clapp-Lilly KL, Roberts RC, Duffy LK, Irons KP, Hu Y, Drew KL. An ultrastructural analysis of tissue surrounding a microdialysis probe. *J Neurosci Methods*, 1999, 90: 129-142.
196. Zhou F, Zhu X, Castellani RJ, Stimmelmayer R, Perry G, Smith MA, Drew KL. Hibernation, a model of neuroprotection. *Am J Pathol*, 2001, 158: 2145-2151.
197. DeBoer P, Abercrombie ED. Physiological release of striatal acetylcholine in vivo: modulation by D1 and D2 dopamine receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 277: 775-783.

198. Santiago M, Westerink BH. Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1990, 342: 407-414.
199. Chalmers DT, Dewar D, Graham DI, Brooks DN, McCulloch J. Differential alterations of cortical glutamatergic binding sites in senile dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87: 1352-1356.
200. Greenamyre JT, Penney JB, Young AB, D'Amato CJ, Hicks SP, Shoulson I. Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Science*, 1985, 227: 1496-1499.
201. Simpson MD, Royston MC, Deakin JF, Cross AJ, Mann DM, Slater P. Regional changes in [3H]D-aspartate and [3H]TCP binding sites in Alzheimer's disease brains. *Brain Res*, 1988, 462: 76-82.
202. Lauderback CM, Hackett JM, Huang FF, Keller JN, Szweda LI, Markesbery WR, Butterfield DA. The glial glutamate transporter, GLT-1, is oxidatively modified by 4-hydroxy-2-nonenal in the Alzheimer's disease brain: the role of Abeta1-42. *J Neurochem*, 2001, 78: 413-416.
203. Butchbach ME, Tian G, Guo H, Lin CL. Association of excitatory amino acid transporters, especially EAAT2, with cholesterol-rich lipid raft microdomains: importance for excitatory amino acid transporter localization and function. *J Biol Chem*, 2004, 279: 34388-34396.
204. Tian G, Kong Q, Lai L, Ray-Chaudhury A, Lin CL. Increased expression of cholesterol 24S-hydroxylase results in disruption of glial glutamate transporter EAAT2 association with lipid rafts: a potential role in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2010, 113: 978-989.

205. McBean GJ, Roberts PJ. Neurotoxicity of L-glutamate and DL-threo-3-hydroxyaspartate in the rat striatum. *J Neurochem*, 1985, 44: 247-254.
206. Rothstein JD, Jin L, Dykes-Hoberg M, Kuncl RW. Chronic inhibition of glutamate uptake produces a model of slow neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90: 6591-6595.
207. Arias C, Arrieta I, Massieu L, Tapia R. Neuronal damage and MAP2 changes induced by the glutamate transport inhibitor dihydrokainate and by kainate in rat hippocampus in vivo. *Exp Brain Res*, 1997, 116: 467-476.
208. Zumkehr J, Rodriguez-Ortiz CJ, Cheng D, Kieu Z, Wai T, Hawkins C, Kilian J, Lim SL, Medeiros R, Kitazawa M. Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2015, 36: 2260-2271.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Ufuk OKKAY Doğum tarihi: 09.07.1987 Doğum yeri: Erzurum Medeni hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 04423448719 Faks: 04423446528 E-mail: ufukokkay@gmail.com
Eğitim
Lise: Erzurum Anadolu Lisesi (2005) Lisans: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2011) Yüksek lisans: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2011) Doktora: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (2013-2017)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: İyi derecede (ÜDS 80, Ekim 2011) _____
Almanca: _____
Rusça: _____
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
1. TUBAS 2. FENS
İlgi Alanları ve Hobiler
.....

EK-2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-93

Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

17.04.2015

ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 09.04.2015 tarih ve 42190979-01-02/1634 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan **"Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Glutamat Geri Alınım Parametre Değişimi ve Yeni Tedavi Önerileri"** başlıklı araştırma tezi çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 16.04.2015 tarih ve 4 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 77 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma tezi çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ	
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI	
Kayıt No	7048
Tarih	17.4.2015

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

20 Nis 2015
Prof. Dr. S. Sercuk ATAMANALP
Dekan

Toplantı Tarihi : 16.04.2015

Toplantı Sayısı : 4

KARAR NO : 77- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan **"Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Glutamat Geri Alınım Parametre Değişimi ve Yeni Tedavi Önerileri"** başlıklı araştırma tezi çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 09.04.2015 tarih ve 42190979-01-02/1634 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; (**Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı**). karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Yakutiye / ERZURUM

Telefon : 0-442-231 47 30

Fax : 0-442-231 55 63

e-mail: hadyck@atauni.edu.tr