



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA SEREBRAL
DİFFÜZ KORTİKAL İSKEMİDE LİTYUMUN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET ŞAİR

AYDIN 2011

TEZ DANIŞMANI: Yrd.Doç.Dr.Ayça Özkul

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA SEREBRAL
DİFFÜZ KORTİKAL İSKEMİDE LİTYUMUN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET ŞAİR

AYDIN 2011

TEZ DANIŞMANI: Yrd.Doç.Dr.Ayça Özkul

İÇİNDEKİLER

KISALTMA LİSTESİ.....	IV
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖNSÖZ.....	VII

1.GİRİŞ VE AMAC -----	1
2.GENEL BİLGİLER -----	2
2.1. Demans Tanımı: -----	3
2.2. Demans Epidemiyolojisi: -----	3
2.3. Demans Sınıflanması: -----	3
2.4. Demansta Tanı Ve Ayırıcı Tanı: -----	7
2.5. Demans hastalarında yapılması gerekenler -----	9
3. Vasküler Patolojiler İle İlişkili Kognitif Bozukluk -----	11
3.1.Vasküler Kognitif Bozukluk: -----	11
3.2. Vasküler Demans -----	12
3.3. Vasküler Demans Alt Tipleri . -----	17
3.3.1. Multi-infarkt demans: -----	17
3.3.2. Binswanger hastalığı: -----	18
3.3.3. Demansı olmayan ve Ak Madde Hastalığı: -----	18
3.3.4. Stratejik infarkt demansı: -----	18
3.3.5. Spesifik arteriopatiler nedeni ile oluşan demans: -----	19
3.4. Lityum -----	21
3.4.1. Lityum etki mekanizması -----	22
3.4.2. İnozitol tükenme teorisi -----	22
3.4.3. Lityumun G proteinleri -----	22
3.4.4. Lityumun gen ekspresyonu üzerine etkisi: -----	23
3.4.5. Lityumun protein kinaz C ile etkileşimi: -----	23
3.4.6. Lityumun Klinikte Kullanımı: -----	24
3.4.7. Farmakokinetik özellikleri -----	24
3.5. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem -----	25
3.5.1. Redükte Glutatyon (GSH) -----	27

<u>3.5.2. Süperoksit Dismutaz Enzimi (SOD)</u>	28
<u>3.5.3. Katalaz Enzimi (KAT)</u>	29
<u>3.5.4. Nitrik Oksit</u>	30
<u>3.5.5. Miyeloperoksidaz (MPO)</u>	32
<u>3.5.6. Lityum ile ilgili gündem çalışmaları</u>	32
<u>4.MATERYAL VE METOD</u>	34
<u>4.1. Denev Hayvanları</u>	34
<u>4.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler</u>	34
<u>4.3. Denevde Kullanılan Cihazlar</u>	34
<u>4.4. Denev Gruplarının Oluşturulması ve Denevin Yapılması</u>	35
<u>4.5. Doku Örneklerinin Alınması</u>	36
<u>4.6. Dokularda Biyokimyasal Analizler</u>	36
<u>4.7. CAT Ölçüm Yöntemi</u>	36
<u>4.8. GSH Ölçüm Yöntemi</u>	37
<u>4.9. Cu,Zn SOD Ölçüm Yöntemi</u>	37
<u>4.10. NO Ölçüm Yöntemi</u>	37
<u>4.11. MPO ölçümü</u>	38
<u>4.12. Histopatolojik İnceleme</u>	38
<u>4.13. İstatistiksel Analiz</u>	39
<u>5. BULGULAR</u>	40
<u>5.1. Patoloji</u>	44
<u>6. GRAFİKLER</u>	47
<u>7. TARTIŞMA</u>	61
<u>8. SONUÇ VE ÖZET</u>	65
<u>9. SUMMARY AND CONCLUSION</u>	67
<u>10. KAYNAKLAR</u>	68

KISALTMA LİSTESİ

VaD: Vasküler demans,

AH: Alzheimer hastalığından

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRI: Magnetic resonance imaging

HKB: Hafif kognitif bozukluktur

MID: Multi-infarkt Demans

ICD-10: International Classification of Diseases

ADDTC: Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers

NINDS-AIREN: Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği

BH: Binswanger hastalığı

AMH :Demansı olmayan ve Ak Madde Hastalığı:

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar Lökensefalopati'

NMDA: N-metil-D-aspartat

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Gama-amino bütirik asit

KAT: Katalaz

GSH :Redükte glutatyon

SOD: Süperoksit Dismutaz Enzimi

NO: Nitrik oksit

MPO: Miyeloperoksidaz

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Demans nedenlerinin sınıflanması

Tablo 2. Demansda Sendromik Klasifikasyon

Tablo 3: Demans etyolojisi

Tablo 4: Standardize Mini Mental Test

Tablo 5. Muhtemel vasküler demans tanısı için NINDS-AIREN kriterleri

Tablo 6: Hatchinski ve Modifiye Hatchinski kriterleri.

Tablo 7: Vasküler demansın alt tiplerinin özeti

Tablo 8: Serum lityum seviyesine bağlı olarak görülebilen yan etkiler

Tablo 9: Oksidatif stres ile ilgili kullanılan parametreler ve etkileri

Tablo10: Korteks ve hipokampal dokudan çalışılan oksidatif strese dair parametreleri

Tablo 11: Demans grubuna ait MWG testi verileri;

Tablo 12: Li-40 grubuna ait MWG testi verileri

Tablo 13: Li-80 grubuna ait MWG testi verileri;

Tablo 14: Kontrol grubuna ait MWG testi verileri;

Grafikler:

Grafik-1: Demans sınıflandırmasında vasküler demans ikinci sıklıkta yer almaktadır.

Grafik 2: MWG testinde 6 gün süreyle platforma ulaşma süreleri

Grafik 3: Kortikal dokuda NO düzeyleri

Grafik 4: Hipokampal dokuda NO düzeyleri

Grafik 5: Kortikal dokuda GSH-k düzeyleri

Grafik 6: Hipokampal dokuda GSH-h düzeyleri

Grafik 7: Kortikal dokuda CAT-k düzeylerinde

Grafik 8: Hipokampal dokuda CAT-h düzeyleri

Grafik 9: Kortikal dokuda SOD-k düzeyleri

Grafik 10: Hipokampal dokuda gruplar arası SOD-h düzeyleri

Grafik 11: Tüm gruplar arasında MPO-k düzeyleri

Grafik 12: Hipokampal dokuda MPO-h düzeyleri

Grafik 13: MWG testinde son gün hedef platformu arama süreleri

Grafik 14: MWG testinde son gün hedef platformu bulma süreleri

Resimler:

Resim 1: Sıçan beyni koronal kesit görüntüsünde hipokampus ve korteks

Resim 2: Sıçan hipokampal bölgesinde CA1, CA2 ve CA3 nöronların yerleşimi

Resim 3: Şam grubu hipokampal CA1 nöronları (X20, H-E)

Resim 4: Kontrol grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

Resim 5: Demans grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

Resim 6: Li-40 demans grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

Resim 7: Li-80 demans grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

Önsöz:

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli hocalarıma, asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personeline, beni her zaman destekleyip yanımda olan aileme

TEŞEKKÜR EDİYORUM

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, gelecek yıllarda, gelişmekte olan ülkelerin nüfuslarında %95 oranında bir artış beklenmekte ve bu oranın yaşlı nüfus için %240 oranında olacağı tahmin edilmektedir (1).

Yaşlı nüfusun artışı ile demans ve birçok sağlık sorunu anlamlı ölçüde artacaktır. Demans, bilinç değişikliği olmadan birçok bilişsel alanda kayıp ve davranış sorunlarıyla birlikte görülen ve günlük yaşam etkinliklerinin bozulmasına yol açan nöropsikiyatrik bir sendrom olarak tanımlanabilir. Etkilenen bilişsel işlevler, bellek, öğrenme, dil, problem çözme becerileri, hesaplama, okuma, yazma, yönelim, algılama, dikkat, soyutlama ve yargılamadır. Bilişsel aksaklıklar mesleki ve toplumsal işlevsellikte bozulmaya neden olacak derecede ağırdır ve toplumsal işlevsellikte daha önceki düzeyden düşme görülür. Demans, ilerleyici veya durağan, kalıcı veya geri dönüşlü olabilir (2).

Demans, heterojen bir sendromdur ve etiyolojisi komplikedir. Epidemiyolojik çalışmalarda %15-35 oranı ile vasküler demans (VaD), Alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci en sık neden olarak görülmektedir. Vasküler demans sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde daha sık görülür ve sıklığı coğrafi değişkenlik göstermektedir (4).

Vasküler demansın yaygın görülmesi, sıklığının daha da artacağını bilmesi ve bununla birlikte yapılan deneysel çalışmalarda etkili bir tedavinin bulunamaması hekim, hastanın kendisi ve ailesi için üzüntü vericidir.

Lityum, psikiyatride özellikle bipolar bozuklukta sıklıkla kullanılan bir ilaç olup etki mekanizması netlik kazanmamıştır. Son çalışmalarda lityumun glutamat eksitotoksitesine karşı in vivo ve in vitro nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (5,6).

İskemik beyinde, DNA hasarı olan nöron sayısında azalmanın varlığı lityum tedavisi sonrasında izlenmiştir. Bunun yanı sıra, yapılan hayvan çalışmalarında 1 hafta lityum tedavisi ile sıçan serebral kortikal hücrelerinde reaktif oksijen metabolitinin indüklediği hücre ölümünün azaldığı izlenmiştir (7).

Bu çalışmanın amacı;

1. Uzun zamandır nöropsikiyatri alanında yaygın olarak kullanılan ve göreceli olarak etki mekanizması iyi bilinen lityumun, sıçanlarda, yaygın kortikal iskemisi oluşturarak

geliştirilen vasküler demans modelinde, erken dönemde uygulanması ile bellek, öğrenme ve sorun çözme üzerinde etkinliğini araştırmaktır.

2. Lityumun vasküler demans hayvan modelinde terapötik etkinliğini hipokampal ve kortikal dokularında oksidatif stres göstergeleri ve histopatolojik olarak hipokampal CA1 nöronlarında iskemiye sekonder gelişen apoptoz üzerinden araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Demans Tanımı:

Demans Latince'den de- "uzak" + mens (masdar mentis) "mantık" demek olup düşünce bozukluğuna verilen addır. Demans, kronik ve genellikle progresif olarak bellek ve entellektüel kapasitenin azalması ve günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması ile karakterize bir tablodur. Demansın tüm tanımları üç temel bulguyu içerir.

1. Kişinin yaşından ve sosyokültürel seviyesinden beklenmeyecek ölçüde ilerleyici bir mental yıkım
2. Bu bozukluğun tek bir nöropsikolojik defisitten çok kognitif fonksiyonun multipl elementlerini (bellek, dil, vizuospatial beceriler, dikkat) ve kişiliği etkilemesi
3. Deliryumun aksine bilinç bozukluğu olmaması

Bu şekilde yapılan bir demans tanımı onu normal yaşlanmadan, statik ensefalopatilerden ve bilinç bozukluklarından ayırmaktadır (8).

2.2. Demans Epidemiyolojisi:

Sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliğinin artması sonucu, doğum ve ölüm hızları düşerek ortalama insan ömrü uzamış, yaşlı nüfus artmıştır. Yirminci yüzyılın başında yaşam beklentisi Amerika Birleşik devletlerinde erkekler ve kadınlar için sırasıyla 46,3 ve 48,3 iken, bu yaşlar 2000 yılında sırasıyla 73,5 ve 80,4'e çıkmıştır. Bu ülkede 65 yaşını geçen nüfus oranı 1900'larda tüm nüfusun yalnızca %4,1'i iken, bu oran 2000'de %12,8 olmuştur (9). Ülkemiz için 65 yaş üstü nüfusun, toplam nüfus içindeki oranı 1935'te %3,9 iken bugün bu oranın %4,5, 2030 yılında ise %6 olmasının beklendiği bildirilmektedir (10).

Nöropsikiyatrik hastalıklar, yaşlı bireylerin daha bağımlı hale gelmesine, işlevselliğini kaybetmesine neden olan ciddi tıbbi ve sosyal sorunların başında gelir. İlerleyen yaşla birlikte beyin ağırlığı, sinir hücreleri giderek azalır (11). Demans, bilişsel işlev kaybına neden olan hastalıklar arasında en sık görülen hastalıktır. 80 yaş üzerindeki toplumun yaklaşık yarısını etkilediği bildirilmektedir (12).

2.3. Demans Sınıflandırması:

Demans sınıflandırması, bir çok etiyolojik faktörün rol oynaması, oluş mekanizması, lokalizasyonu, semptom kompleksleri ve nöropatolojik temeli dikkate alınarak çeşitli şekillerde yapılmaktadır (13,14).

Demans etiyolojisinde yer alan faktörlerin diğer birçok kronik hastalığın da etiyolojisinde de yer aldığına dair veriler artmaktadır. Buna göre gelecekte etiyopatogeneze göre sınıflandırmaların yapılabilir ve bu da grupların, ortak özellikler gösterecek şekilde sayıca azalmasına neden olabilir. Gelişen nörogörüntüleme teknikleri de demans sınıflandırmasına katkıda bulunmaktadır (15).

Demans sınıflandırması, primer ve sekonder demans ayrımını içermekte ve alt gruplar bu iki ana başlığa göre düzenlenmektedir.

Tablo 1: Demans nedenlerinin sınıflandırılması

Primer (Nörodejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı Fronto-temporal Demans Pick hastalığı Non-spesifik fokal atrofiler Kromozom 17 - FTD ALS-FTD Hareket bozukluğu ve demans Lewy Cisimcikli Demans Parkinson Hastalığı Demansı Progresif supranükleer felç Huntington hastalığı Kortikobazal dejenerasyon Spinocerebellar ataksiler (bazı formları) ALS-Parkinson-demans kompleksi Wilson hastalığı Multistem atrofi Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon Prion hastalıkları Creutzfeldt-Jacob hastalığı Gerstmann-Sträussler-Scheinker Fatal familyal insomni Diğer Nöronal seroid lipofuskinosis Gaucher hastalığı Niemann-Pick hastalığı “Arjinofilik grain” hastalığı Mitokondriyel hastalıklar	Vasküler demans Multi-infarkt demans Binswanger hastalığı Stratejik infarkt demansı Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (CADASIL) Postanoksik Normal basınçlı hidrosefali Toksik-Metabolik demanslar Wernicke-Korsakoff hastalığı B12 vitamin eksikliği Nikotinik asit eksikliği Hipotiroidi Kronik karaciğer hastalığı Organik çözücülere maruz kalma İlaçlar Alkolizm İnfeksiyonlar Herpes Simplex ensefaliti Nörosifiliz Kronik menenjitler Subakut sklerozan panensefalit Progresif multifokal lökoensefalopati HIV-demans kompleksi Whipple hastalığı Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma Neoplazi Subdural hematoma Dementia pugilistica Otoimmün-inflammatuar hastalıklar Multipl skleroz Behçet hastalığı Sarkoidoz Sistemik vaskülitler Primer sinir sistemi vaskuliti Paraneoplastik limbik ensefalit Nonvaskülitik otoimmün inflammatuar Meningoensefalit

Bunun yanı sıra demansın sendromik klasifikasyonu da yapılmaktadır (Tablo 2) (15).

Sendromik klasifikasyon daha çok, hastalığın tedavi ile geri döndürülebilme ve primer, sekonder, mikst olma durumlarına göre yapılmaktadır. Demans sınıflamaları mikst grupların ortaya çıkması ile biraz daha kompleks olmaya başlamıştır. Bunun sonucunda, vasküler demansın sınıflamalardaki yeri mekanizma ortaya çıktıkça değişiklik göstermiştir (17).

Bunun da ötesinde her hasta bu sınıflamalarda ayrıca değerlendirilmeli ve muhtemel etyolojik faktörleri ve semptomlar yönünden en uygun grup içinde, multipl etyolojik faktör varlığında ise multidisipliner olarak ele alınmalıdır.

Tablo 2. Demansda Sendromik Klasifikasyon

1) Nörodejeneratif	Hafif kognitif bozukluk Alzheimer hast Lewy cisimcikli demans Parkinson hastalığı demansı Parkinson plus sendromlar
2) Mikst demanslar	
3) Vasküler demans	
4) Geri döndürülebilir Sendromlar	Depresyon İlaca bağlı Metabolik dengesizlik Vit B12 eksikliği Tiroid hastalıkları Kronik hastalıklar (renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, malignite) Gastrointestinal hastalıklar Whipple hastalığı Vitamin E eksikliği Pellagra Yapısal beyin lezyonları Tümör Subdural hematoma Normal basınçlı hidrocefali Enfeksiyöz Nörosifiliz / HIV/AIDS

Primer demansların nedeni MSS'nin ilerleyici nörodejenerasyonudur. İlerleyici nörodejenerasyon sonucu hücre ölümü ve sinaps kaybı meydana gelmekte, buna bağlı olarak etkilenen beyin bölgelerine göre değişen zihinsel alanlarda bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Primer nörodejeneratif demanslar izole kognitif bozuklukla veya bir hareket bozukluğunun eşlik ettiği tablolar olarak ortaya çıkabilirler. (Örn: Huntington Hastalığı, Progresif Supranükleer palsy). Sekonder demanslar altta yatan sistemik veya nörolojik bir hastalığa, inme, travma, neoplaziler veya toksinlere bağlı olarak gelişirler. Vasküler demans ve diğer metabolik, toksik ve vitamin eksikliğine bağlı oluşan demansiyel bulgular önlenabilir olması bakımından önem taşımaktadır. Primer nedenin önlenmesi veya giderilmesi ile demans tablosunun önlenildiği veya gerileyebildiği bu durumlar ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. Bu grupta vasküler demans, demansın ikinci yaygın formudur ve sıklıkla da mikst demansa neden olacak şekilde Alzheimer Hastalığı (AH) ile birlikte bulunabilir (18,19).

2.4. Demansta Tanı Ve Ayırıcı Tanı:

Demans tanısı klinik değerlendirme ile konulabilir. Kesin tanı otopsi ile yapılır. Radyolojik, nöropsikolojik değerlendirmeler ve diğer laboratuvar incelemeleri yapılır. İncelemelerin, hastanın mental durumunu değerlendirirken yararı çok fazladır. Erken demansın tanısı özellikle sosyo-kültür düzeyi yüksek yaşlılarda zordur. Bazen ilk görüşmede tanı koymak zor olabilir. Belli aralıklarla yapılacak mental muayene ve testler tanıyı koydurur.

Demans sendromlarının tanısı iki basamaklıdır. Her şeyden önce sendrom belirtilerinin iyi tanınması gerekir. İkinci basamakta spesifik organik etiyoloji ortaya konulmalıdır. Çeşitli hastalıklar demansa neden olurlar (Tablo 3) .

Tablo 3: Demans etyolojisi

DEJENERATİF BOZUKLUKLAR : ALZHEİMER HASTALIĞI (ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI) FRONTOTEMPORAL DEMANS PARKİNSON HASTALIĞI PİCK HASTALIĞI HUNTINGTON HASTALIĞI LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS KORTİKOBASAL GANGLİONİK DEJENERASYON PROGRESİF SUPRANUKLEAR PALSY TOKSİK : ALKOLİK SEREBRAL ATROFİ KRONİK BROMİD, BARBİTURAT İNTOKSİKASYONU METAL İNTOKSİKASYONLARI (KURŞUN, CİVA, MANGANEZ) ORGANİK MADDELER ORGANOFOSFATLAR VB. KARBONMONOKSİT MYELİNİZAN HASTALIKLAR : MULTİPLE SKLEROZ ADULT-BAŞLANGIÇLI LÖKODİSTROFİLER MEKANİK : TRAVMA HİDROSEFALİ İNFLAMATUAR HASTALIKLAR NEOPLASTİK ; MENİNGİOMA GLİOMA HİPOFİZ TÜMÖRÜ METASTATİK TÜMÖRLER	VASKÜLER NEDENLER : MULTİ İNFARKT DEMANS KAROTİS DAĞILIMLI VERTEBROBAZİLER DAĞILIMLI LAKÜNER STRATEJİK YERLEŞİMLİ GENİŞ LEZYONLAR VASKÜLER İNFLAMATUAR HASTALIKLAR METABOLİK : DİABET, TEKRARLAYAN HİPOGLİSEMİLER HİPOTİROİDİZM B12, FOLİK ASİT YETERSİZLİĞİ POST-ANOKSİK ENSEFALOPATİ, PULMONER YETMEZLİK, KARDİAK HASTALIKLAR KRONİK HEPATİK, PORTAL-SİSTEMİK ŞANT ENSEFALOPATİSİ WILSON HASTALIĞI ÜREMİK ENSEFALOPATİ, DİALİZ DEMANSI KARSİNOMALARIN NONMETASTATİK ETKİSİ ELEKTROLİT ANORMALLİKLERİ (HİPER/HİPONATREMİ, HİPERKALSEMİ) METABOLİK DİABET, TEKRARLAYAN HİPOGLİSEMİLER HİPOTİROİDİZM B12, FOLİK ASİT YETERSİZLİĞİ POST-ANOKSİK ENSEFALOPATİ, MSS ENFEKSİYONLARI : PRİON HASTALIKLARI ENSEFALİT/KRONİK MENENJİT NÖROSİFİLİZ AIDS'LE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR
---	---

Tedavi edilebilen demans vakaları tüm demans hastalarının % 10-15'ini oluştururlar. Tedavi edilebilir demans sendromlarının nedenleri, alınabilirse, hastadan ve özellikle yakın akrabalarından alınacak ayrıntılı bir anemnezden, fizik ve nörolojik muayeneden, rutin laboratuvar ve özel tetkiklerden yararlanarak ortaya konulabilir. Demansta yapılması gereken tetkikler tablo 3'da gösterilmiştir (20).

2.5. Demans hastalarında yapılması gerekenler

Hekim, daha önce çok sık bedensel şikayetleri olmayan ve son zamanlarda bir fiziksel hastalığın bilinen belirtilerine uymayan yakınmaları olan bir yaşlıda demanstan şüphelenmelidir. Aynı şekilde daha önce psikiyatrik hastalık anemnezi vermeyen, ancak son zamanlarda belli bir psikiyatrik tabloya sokulamayan belirtiler gösteren yaşlılarda demans açısından araştırılmalıdır (20).

Yakınma ve anamnez bilgisi açısından demans ön tanısına varıldıktan sonra ikinci aşamada yapılması gereken entellektüel yıkımın klinik olarak ve test materyalleri yardımıyla tespittir. Bu amaçla en sık kullanılan pratik test Standardize Mini Mental Test'tir (Tablo 4).

- Ayrıntılı anamnez: hem hastadan, hem de aileden, fizik, nörolojik muayene ve mental durum muayenesi.
- Kullanılan ilaçların araştırılması ve mümkünse kandaki düzeylerinin saptanması.
- Kan düzeyi değerlendirmeleri: Sedimentasyon dahil rutin kan tablosu, kanda üre, şeker, kreatinin, elektrolitler, bilirubin, albümin/globülin, karaciğer fonksiyon testleri B12 vitamini ve folat düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, sifiliz ve AIDS gibi enfeksiyöz ajanların araştırılması.
- Elektrokardiografi ve akciğer grafisi.
- Kranial BT veya MR.
- EEG ve endikasyon varsa lomber ponksiyon.
- Psikometrik değerlendirme: Demansı ve yüksek kortikal fonksiyon bozukluklarını ortaya koyan özel testler Mini-Mental durum muayenesi Alzheimer hastalığını değerlendirme skalası kognitif skalası ve ulusal ve nörolojik ve iletişim hastalıkları enstitüsü ve inme-alzheimer hastalığı ve ilişkili hastalıklar derneği (MMDM, ADAS-cog, NINDS-AIREN) testleri gibi (20).

Tablo 4: Standardize Mini Mental Test

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz
- Hangi mevsimdeyiz
- Hangi aydayız
- Bu gün ayın kaç
- Hangi gündeiz
- Hangi ülkede yaşıyoruz
- Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız.
- Şu an bulunduğunuz semt neresidir
- Şu an bulunduğunuz bina neresidir
- Şu an bu binada kaçncı kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

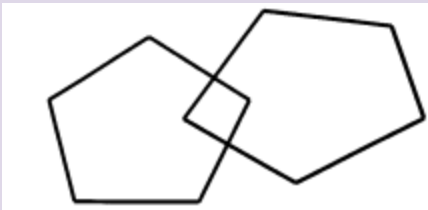
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan(20sn ut).()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10sntut) 1puan
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan
- Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" .
- Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan)



3. Vasküler Patolojiler İle İlişkili Kognitif Bozukluk

3.1.Vasküler Kognitif Bozukluk:

Vasküler beyin hasarı sonucu, bilişsel alanda en hafif düzeyden demansa kadar değişen bir klinik görünümle karakterize bozukluk vasküler kognitif bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu kognitif bozukluğun hafif formları, demans olmadan vasküler kognitif bozukluk (VKB-ND) ve vasküler hafif kognitif bozukluktur (HKB) (21, 22, 23, 24,25).

Hafif kognitif bozukluk kavramı ve tanı kriterleri, bu konudaki bilgi birikimi ve dejeneratif demansların tanınmasıyla yıllar içinde genişlemiş ve değişmiştir. 1999'da Petersen ve ark. HKB için bellek kusuru şikayetinin varlığını şart koştuktayken (25), günümüzde farklı alt tiplerde HKB'ler olduğu, bunların bir kısmında bellek kusuru olmayıp başka bir veya birden çok kognitif işlev sorunu olduğu bilinmektedir. 2004 yılında Winblad ve ark. tarafından yayınlanan ve demans konusunda uzman olan kişilerin görüş birliğine dayanan HKB kriterleri şöyledir, hasta demans durumunda değildir ama normal de değildir (26).

1. Hastada eski haline oranla bir kognitif gerileme söz konusudur ve bunun subjektif ve objektif kanıtları vardır.
2. Günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır ve alet/araç kullanımı gerektiren karmaşık işlevler ya tamamen salimdir, ya da en azından bir miktar bozulmuştur.

Demans etyolojisi açısından HKB alt tiplerinin bilinmesi önemlidir. Amnestik HKB, tek alanlı veya çok alanlı olsun, ileride amnestik bir dejeneratif demansın (sıklıkla da Alzheimer hastalığı) gelişme riskinin arttığı bir durumdur (27).

Amnestik HKB, HKB ile ilişkili literatürün büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve bu da, tüm HKB'ların daima Alzheimer hastalığına dönüştüğü şeklinde yanlış bir yargıya neden olmaktadır. Tek-alanlı amnestik HKB büyük sıklıkla Alzheimer hastalığına dönüşmekteyken, çok-alanlı amnestik HKB Alzheimer hastalığının yanı sıra Lewy cisimcikli demansa da dönüşebilir. Yürütücü işlevleri etkileyen veya disinhibisyon gibi kognitif olmayan davranışsal bozukluklar gösteren HKB ise frontotemporal demansa yatkınlığı arttırmaktadır. Amnestik-olmayan HKB ise, tek alanlı veya çok alanlı olsun, Alzheimer hastalığından ziyade frontotemporal demans veya Lewy cisimcikli demansa dönüşüm açısından yüksek risklidir. Genel olarak, çok alanlı HKB'ların demansa dönüşme riski tek alanlı HKB'lardan çok daha yüksektir. Tüm HKB alt tiplerinde, dejeneratif demanslar haricinde etyolojiler (depresyon,

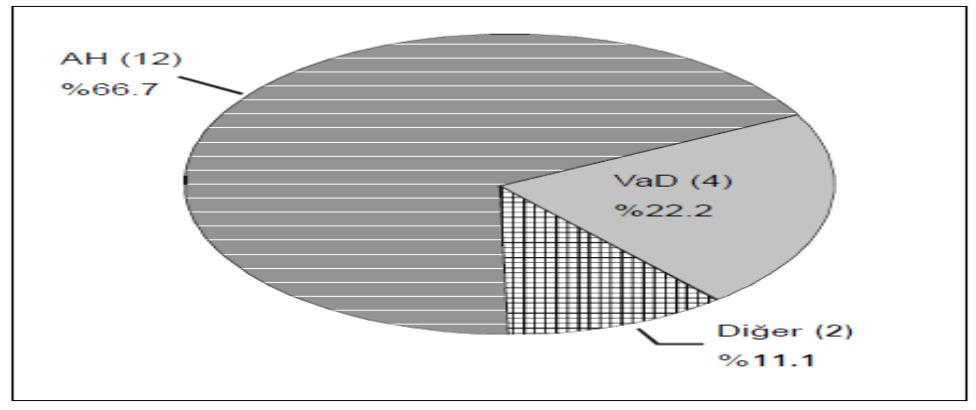
vasküler, enfeksiyöz, metabolik gibi) olabileceği ve bunların bazılarının tedavi edilebilir oldukları unutulmamalıdır (28).

3.2. Vasküler Demans

Önlenebilir demanslardan biri vasküler demanstır ve Alzheimer hastalığından sonra en sık karşılaşılan demanstır (Grafik 1) (29,30).

1900'lü yılların başında aterosklerozun beyin damarlarında ilerleyici stenoza yol açtığı, böylece parenkimal lezyonlara neden olduğu ve demansa ilerlediği kabul edilmişti. Bununla beraber diğer demanslar ile vasküler demans arasındaki fark net değildi.

1970'lerde İngiltere'de Newcastle'da yapılan çalışmalarla, demansı olan ve az da olsa AH patolojisi gösteren hastalarda infarkt nedeni ile oluşan doku kaybı ile global kognitif bozukluk arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve VaD'nin modern konsepti oluşturulmuş. Bunun sonrasında Hachinski 'Multi-infarkt Demans (MID)' tanımını yaptı. Multi-infarkt demans, fokal nörolojik belirti ve bulgularla birlikte olan klinik inme öyküsünü ve basamaksı bir kognitif kötüleşmeyi içerir (31). Bununla birlikte MID terimi strok sonrası demans gelişen tüm hastalar için kullanılmaya başlandı. Modern nörogörüntüleme çalışmaları hastaların tek bir iskemik lezyon, çoklu lezyonlar veya net bir infarkt olmadan yaygın iskemik ak madde yıkımı sonrasında VaD gelişebildiğini gösterdi. Vasküler demansın gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Çünkü bazı hastalarda strok öncesi diğer demans nedenleri de bulunabilir. Strok sonrası hastaların %25'inde demans gelişir ve stroktan sonraki 5 yılda demans gelişme oranı aynı yaştaki popülasyondan 9 kat daha fazladır (32,33,34,35).



Grafik-1: Demans sınıflandırmasında vasküler demans ikinci sıklıkta yer almaktadır.

Serebral iskemik infarkt sonrası gelişen kognitif bozukluğu değerlendiren çoğu çalışmada vasküler demansın en önemli sonuç olduğu, ilk 12 ay içinde inmeli hastaların %8-26'sında demans sendromunun geliştiği gösterilmiştir (36,37,38,39,40).

Farklı hasta popülasyonları ve değişik tanı kriterleri prevalans oranlarında farklılığa neden olmaktadır (41).

Vasküler demans kriterleri, serebrovasküler hastalıklar ve bunun kognisyona etkileri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça gelişmeye devam etmektedir. Vasküler demans için çok sayıda yayınlanmış tanı kriterleri mevcuttur (42,43). Vasküler demans kriterleri değişik derecelerde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. Hiç biri tek başına optimum değildir, içerme ve dışlama kriterleri nedeniyle birbirleri arasında da ciddi uzlaşmazlıklar bulunmaktadır. Tablo 5'te sunulan NINDS-AIREN kriterleri, 'Muhtemel vasküler demans' tanısı içindir. İçerdiği dahil edilme kriterler ve dışlama kriterleri açısından oldukça katı, bu nedenle duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü oldukça yüksek bir kriterler dizisidir (43).

Tablo 5. Muhtemel vasküler demans tanısı için NINDS-AIREN kriterleri

1. Aşağıdaki dışlama kriterleri bulunmaksızın demansın mevcudiyeti:

Bilinç bozukluğu, delirium, psikoz, nöropsikolojik muayeneyi engelleyecek nitelikte ağır afazi ve sensoryel-motor değişiklikler, kognitif değişiklikleri açıklayabilecek nitelikte sistemik veya beyin (Alzheimer hastalığı gibi) hastalıkları.

2. Serebrovasküler hastalık.

3. 1 ve 2 arasında aşağıdaki tarzda bir ilişki:

(1) Saptanabilen bir inmeyi izleyen 3 ay içinde başlayan demans.

(2) Kognitif işlevlerin ani bozulması veya kognitif bozuklukların dalgalanan tarzda basamaksı ilerleyişi.

Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu olacak klinik özellikler şunlardır:

1. Erken dönemde yürüyüş bozukluğu.

2. Dengesizlik veya kendiliğinden düşmeler öyküsü.

3. Erken dönemde, ürolojik nedenlerle açıklanamayan idrara sık çıkma, acele etme veya diğer üriner belirtiler.

4. Psödobulber paralizi.

5. Kişilik ve duygudurum değişiklikleri, abuli, depresyon, emosyonel inkontinans veya psikomotor retardasyon ya da yürütücü işlevlerde bozuklukları da içerecek şekilde diğer subkortikal bozukluklar.

Vasküler demans tanısı ihtimalini azaltan özellikler şunlardır:

1. Beyin görüntülemesine karşılık gelecek lezyonlar olmaksızın, bellek

bozukluğu ve kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmanın erken dönemde mevcudiyeti

2. Kognitif bozukluk dışında diğer fokal nörolojik bulguların bulunmaması.

3. BT veya MRG’de serebrovasküler lezyonların bulunmaması.

Birçok vasküler patoloji bilişsel gerileme ile sonuçlanabilmektedir. Vasküler demansta ortaya çıkan klinik tablo, etiyolojiye göre değiştiğinden VaD'li hastaların bilişsel profillerinin tek bir örüntüsü yoktur (44,45). VaD olan hastalar ile AH olan hastalar arasındaki en belirgin bilişsel fark, bellek bozulmasının daha az olmasıdır. Vasküler demansların sözel öğrenme ve bellek performansı daha iyi, gecikmiş hatırlama performansları daha yüksek, unutma, yanlış kelime hatırlama, karıştırma oranları daha azdır. Bellek bozulmaları daha çok, hatırlamanın azalması, ancak tanıma veya ipucuyla tanımanın sağlam olması şeklindedir (46).

Vasküler demanslarda en çok görülen bozulmalar, zihinsel yavaşlama, amaç belirleme, başlatma, planlama, organize etme, sıralama ve soyutlamadır (47). Subkortikal iskemik demanslarda, subkortikal kanamalarda veya tek subkortikal stratejik infarktlarda da benzer şekilde daha çok dikkat ve yürütücü işlevlerde (amaç oluşturma, başlatma, planlama ve organize etme) bozulmalar beklenir. Bilgi işleme hızı ve soyut düşünme bozulur (48).

Vasküler etkilenme sonucu sol perisilviyan bölgede gelişebilen afazi nedeniyle yaşanan iletişim güçlükleri, dil ifadesini ve formülasyonunu bozabilir. Subkortikal iskemik hasarı olan kişilerde ise dizartri, motor güçsüzlük, yürüme bozukluğu, yürütücü işlev bozulmaları, dilin melodisi, tizliği, artikülasyon hızında değişimlerle karşılaşılır (49). VaD'de duygudurum bozuklukları, kişilik değişiklikleri ve duygusal dalgalanmalar da yaygın olarak görülmektedir(46). VaD ve AH'li hastaların karşılaştırıldığı çalışmaları konu alan bir metanaliz çalışmasında, her iki grubun nöropsikolojik test performanslarının oldukça benzer olduğu; farklılaşan tek bulgunun yüz ifadesinden konuşmanın duygusal tonunu fark edebilme ve duyguları tanıyabilme görevlerinde olduğu gösterilmiştir (51).

VaD tanısı için çeşitli klinik kriterler (Diagnostic and Statistical Manual [DSM- IV], International Classification of Diseases [ICD]-10, Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers [ADDTC], Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği [NINDS-AIREN]) olmasına karşın, bunlar birbirlerinden az ya da çok farklılıklar gösterir. Örneğin DSM-IV ve ICD-10 kriterleri VaD tanısı için radyolojik tetkik gerektirmezken, ADDTC beyin görüntülemesinde saptanan beyaz cevher lezyonlarını dikkate almaz ve her birinin duyarlılığı ve özgüllüğü birbirinden farklıdır (52).

Tablo 6: Hatchinski ve Modifiye Hatchinski kriterleri.

Klinik Özellik	Hachinski (1975)	Modifiye kriterleri
Ani başlangıç	2	2
Basamaklı kötüleşme	1	
Dalgalandan seyir	2	
Noktürnal konfüzyon	1	
Kişiliğin görece korunması	1	
Depresyon	1	
Somatik yakınmalar	1	
Emosyonel inkontinans	1	
Hipertansiyon öyküsü	1	
İnme öyküsü	2	1
Jeneralize ateroskleroz	1	
Fokal nörolojik belirtiler	2	2
Fokal nörolojik bulgular	2	2
Bilgisayarlı Tomografi		
-Hipodens alan – izole		2
-Hipodens alan – multipl		3
Maksimum skor	18	10
• Vasküler Demans sınır	7-18	5-10
• Karma Demans sınır	5-6	3-4
• Dejeneratif Demans sınır	0-4	0-2

Akut iskemik atak sonrası kognitif bozukluk gelişen her hastada VaD gelişmez. Post-stroke kognitif bozukluklar haftalar içinde düzelebileceği için VaD teşhisi strok başlangıcından 3 ay sonrasına kadar düşünülmemelidir (42,43).

Afazi en sık karşılaşılan kognitif bozukluktur. Bununla beraber, strokla indüklenen dil bozukluklarında demans sendromunu teşhis etmek problemli olabilir. Bunun nedeni:

- 1) Afazik hastalar diğer kognitif alanları değerlendirmede kullanılan basit nöropsikolojik testlerin tanımlanmasını anlamada problem yaşayabilirler,
- 2) Davranışsal ve psikiyatrik problemlerle birlikte olan farklı afazi türleri kişinin günlük yaşam aktivitelerini bozabilir,
- 3) Ciddi dil bozukluklarının olması hastanın günlük yaşam aktivitelerini belirgin derecede bozmuş olsa da hastanın VaD'si olduğu anlamına gelmez.

Demansın standart diagnostik kriterlerinden biri bellek kaybı içermesi gerektiğidir. Vasküler demans, bellek kaybı olmadan da görülebilir veya muayene sırasındaki unutkanlık şikayeti kısa bellek bozukluğundan çok, yürütücü işlev bozukluğuna bağlıdır. Bu nedenle nörologlar pratikte, vasküler kognitif bozulmanın belirgin bellek bozukluğu olmadan da var olabileceği gerçeğini göz önünde bulundurmaldırlar (53).

3.3. Vasküler Demans Alt Tipleri .

3.3.1. Multi-infarkt demans: Serebral hemisferleri besleyen ana arterlerin proksimal ve/veya distal tıkanmalarına bağlı gelişir. Bu alanlarda oluşan infarktların devreden çıkardığı işlevleri yansıtır. Bu durumda beklenen tablo, sol hemisfer stroklarının afazik bozukluklarıyla, sağ hemisfer stroklarının ihmal sendromu ve vizuo-spasyal bozukluklarının karışımı şeklindedir. Yakın bellekte nadiren primer bir bozukluk gözlenir. Demansa hemi veya tetra-parezi, yüzeyel duyu bozuklukları ve görme alanı kusurları sıklıkla eşlik etmektedir (54).

Laküner durum, 'subkortikal demans' olarak tanımlanan tablonun prototipidir. Seyri yukarıda tanımlanan şekilde akut başlangıç ve basamaklı ilerleme tarzındadır. Demans profili bellekte tanımanın korunduğu sekonder bozukluk, frontal yürütücü bozukluk şeklindedir. Davranışsal özellikler arasında bradifreniden apatiye giden psikomotor yavaşlama ve emosyonel labilite ön plandadır. Somatik nörolojik bulgular çoğunlukla hemiparezi sekelleri, piramidal bulgular, alt beden yarısı (veya vasküler) parkinsonizm şeklinde yürüyüş

bozuklukları, psödobulber paralizi ve dizartri tarzındadır. Üriner inkontinans erken dönemde sıklıkla görülmektedir. Afazi ve hemianopsi gibi ‘kortikal’ kognitif ve algısal bulguların görülmesi beklenmez. Beyin görüntülemesinde tabloyla ilişkilendirilebilecek derin gri madde yapıları ve frontal ak madde içindeki laküner lezyonların varlığı tanı koydurucu olacaktır. Ancak tablo her zaman bu kadar tipik olmayabilir (54).

3.3.2. Binswanger hastalığı: (BH) seyrinde, periventriküler ak maddenin kronik hipoperfüzyona bağlı ilerleyici gliozisinde doku kaybı, sıklıkla sessiz infarktlar şeklinde olabilir. Bu nedenle öykü içinde akut başlangıç veya basamaksı ilerleme bazen hiç ayırt edilmeyebilir veya birkaç gün sürüp düzelen hafif bir konuşma/yutma bozukluğu, taraf zaafı şeklinde bir minör strokla tablonun biraz daha bozulduğu kaydedilir. Klinik tablo laküner duruma çok benzer. Subkortikal beyaz maddede anılan bozukluk kendisini BT’de beyaz madde yoğunluğunda yaygın azalma (lökoareozis), MRG’de T2 ve proton ağırlıklı incelemede peri ve paraventriküler bölgelerde birleşme eğilimi (konfluans) gösteren yüksek sinyal odakları şeklinde ortaya koyar (54).

3.3.3. Demansı olmayan ve Ak Madde Hastalığı: (AMH) olan hastaların kognitif bulguları belirsizdir. Kognitif semptomlar başlamadan önce ak madde hastalığının belirli bir volüme (yaklaşık 10 cm³) ulaşmış olduğu öngörülmüştür. Nöropatolojik çalışmalar, U liflerinin korunduğu santral ak maddede gliozisle beraber demiyelinizasyon alanları gösterir. Lezyonlarla normal ak madde arasındaki sınır belirgin değildir. Ak madde hastalığının ciddiyeti küçük fokal lezyonlardan tüm subkortikal ak maddeyi içeren büyük lezyonlara kadar değişir (53).

Demansın merkezini oluşturan kritik beyin lezyonlarının önceden mevcut olduğu, başka bölgeler hasara uğradığında mevcut ana kognitif yıkımın üzerine yeni bozuklukların bindiği varsayılır. Bu kritik alanların limbik, paralimbik alanlar, diensefalon, bazal önbeyin, striatum, frontal loblar, bunları çevreleyen komşu ak madde ve bu alanlarla iletişimi sağlayan bağlantılar olduğu kabul edilir (55).

3.3.4. Stratejik infarkt demansı: Medial talamus, kaudat çekirdek başı, kapsüla interna genusunun ventral bölümünü içeren stratejik lokalizasyonlu infarktlar bazen tek başlarına demans tablosunu ortaya çıkarabilirler. Demans profili tutulan stratejik alana göre değişir. Örneğin, medial talamusta dorsomedial çekirdekle birlikte mamillotalamik traktusun infarktı frontal yürütücü ve amnestik bozuklukların bir karmasını oluştururken, kaudat çekirdek başı

infarktlarında saf bir frontal yürütücü bozukluk görülür. Bu durumda, yeni bir vasküler olay olmazsa akut demans tablosu zaman içinde kendiliğinden düzelebileceği gibi, nörolojik defisit bulguları da mevcut olmayabilir.

3.3.5. Spesifik arteriopatiler nedeni ile oluşan demans: Notch proteini genindeki mutasyonlar klinik tablo ve görüntüleme açılarından Binswanger Hastalığı'na (BH) çok benzeyen 'Cerebral Autosomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar Lökoensefalopati' (CADASIL) isimli ailevi hastalığa neden olur. Bu ailelerde migren öyküsü, mood değişiklikleri ile birlikte BH benzeri demans, otozomal dominant kalıtım tarzıyla birlikte bulunur (54).

Tablo 7: Vasküler demansın alt tiplerinin özeti

	Multi-infarkt Demans	Laküner Durum	Stratejik İnfarkt	Binswanger Sendromu
Etyoloji	Kardiyo-emboli, karotis hastalığı, intra-kranyal in-situ tromboz	Arteriolo-skleroz, amiloid anjiopati, diğer küçük damar hastalığı	Arteriolo-skleroz, amiloid anjiopati, diğer küçük damar hastalığı, intra-kranyal in-situ tromboz	Arteriolo-skleroz, amiloid anjiopati, diğer küçük damar hastalığı, CADASIL
Damar alanı	Tek arter	Tek arter, küçük arteriyol	Tek arter	Sınır sulama alanı, küçük arteriyoller
Beyin hasarı mekanizması	Akut iskemi	Akut iskemi	Akut iskemi	Kronik hipoperfüzyon
Patoloji	Birden fazla bölgesel infarkt	Multipl lakünler	Stratejik lokalizasyonlu tek infarkt	Demyelinizasyon ve aksonal kayıp
Görüntüleme	Kortiko-subkortikal infarkt alanları	Derin gri madde ve frontal beyaz maddede laküner infarktlar	Medial taalamus, kaudat çekirdek, kapsula interna genusunda laküner infarkt	Peri, paraventriküler beyaz maddede lökoareozis / hiperintensite
Lokalizasyon	Geniş boyutlu nöro-kognitif şebekeler	Kortiko-striato-talamo-kortikal devreler	Kortiko-striato-talamo-kortikal devreler	Kortiko-kortikal bağlantılar
Klinik	Afazi, vizuo-spasyal bozukluk, hemiparezi, hemianopsi	Yürütücü bozukluk, psödobulber paralizi, vasküler parkinsonizm, üriner inkontinans	Yürütücü bozukluk, amnezi	Yürütücü bozukluk, yürüme bozukluğu, üriner inkontinans, sıklıkla yavaş seyir

Vasküler demans tanısı iskemik vasküler lezyonlara bağlı demanslara karşılık olarak kullanılsa da, hasta büyük bir hemorajik stroku takiben (intraserebral kanama, subaraknoid kanama) sağ kalırsa, demans sekel olarak karşımıza çıkabilir. Vasküler demans tedavisi serebrovasküler hastalık tedavisi ilkelerini izler. Başta hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi olmak üzere vasküler risk faktörlerinin kontrolü, asetilsalisilik asit ve benzeri anti-agregan uygulama, kardiyak ve arterden artere emboli riskinde anti-koagülasyon, kritik ekstra-kranial karotis interna daralmalarında uygun olgularda stent ve endartektomi VD'nin önlenmesi ve denetiminde de etkili olacaktır. Bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti memantin, ginkgobiloba ekstresi ve AH'da kullanılan kolin-esteraz inhibitörleri VD'de etkinlikleri denenen diğer ajanlar olup FDA tarafından onaylanan Galantamin bu konuda en çok kullanılan ilaçlardır (54).

Tedavisi üzerinde çalışılan diğer ajanlardan biri olan lityum, vasküler demansda oluşan serebral iskekiye yönelik etkisine dair çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

3.4. Lityum

Lityum 1800'lerin başında keşfedilmiş alkali bir iyondur. Tıpta ilk kez 1800'lü yılların ortalarında A. Lipowitz ve Alexander Ure tarafından in vitro olarak lityum çözeltilerinin ürik asit kristallerini çözme yeteneğinin keşfinden sonra, mesanenin ürik asit taşlarının tedavisi ve gut hastalarında ürik asit depositlerinin çökelti tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır (56,57).

1900'lü yıllara gelindiğinde ise lityum gut, romatizma, kabızlık, şişmanlık, gebelikte ortaya çıkan albuminüri, astım, idrar inkontinansı, sistit, ürogenital hastalıklar, baş ağrısı, nevralji, bel ağrısı, sıtma gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktaydı. Birçok hastalığa deva olduğu ileri sürülen lityum, mineral soda ve bira içinde de pazarlanmaya başlandı fakat terapötik dozda lityum alınabilmesi için günde yaklaşık 150000-200000 galon tüketmek gerekiyordu. 1940'larda lityumun klorid tuzu hipertansif ve konjestif kalp yetmezliği olan hastaların düşük sodyum içeren diyetlerinin bir parçası olarak sofraya tuzu şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat akut ve ölümcül zehirlenme olgularının görülmesi bu amaçla lityum kullanımını sınırlamıştır (58).

Lityumun kardiyak hastalarda görülen toksik etkileri yüzünden bu yöndeki kullanımı sonlanmış, fakat aynı yıl yeni bir kullanım alanı daha bulmuştur. 1949 yılında Avustralyalı psikiyatrist John F.J. Cade manik hastalarda lityumun antimanik etkinliğine dikkati çekmiştir. Cade'in 10 manik hastada lityumun etkin olarak kullanıldığını bildirmesinin ardından

lityumun hem akut antimanik etkinliği, hem de manik depresif bozuklukta koruyucu amaçlı kullanımı kontrollü çalışmalar ile de desteklenmiştir (59).

1960'lı yılların sonuna doğru bu amaçlarla kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından mani tedavisinde kullanımının onaylanması ise 1970 yılında olmuştur. Dört yıl sonra ise mani öyküsü olan hastalarda idame tedavisi olarak kullanımı onaylanmıştır. Valproatın akut manide kullanımının FDA tarafından onaylandığı 1995 yılına kadar ise bipolar bozukluğun tedavisinde FDA onayı bulunan tek ilaç olarak kullanımı yaygın biçimde srmştir (60).

3.4.1. Lityum etki mekanizması

Günümüzde lityumla ilgili yapılan çalışmalar, onun hücre içi inostol, enzimler ve ikinci habercilere olan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Serotonin (5-HT), dopamin(DA), glutamat, gama-amino bütirik asit (GABA)'e olan etkisi, nörotransmitter salınımını ve aksonal morfolojide değişiklik yaparak nöroplastisiteyi etkilemesi gibi bir çok konuda yayın olmasına rağmen, lityumun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (61).

3.4.2. İnoзитol tükenme teorisi

Lityumun etki düzeneğine dair ortaya atılan ilk varsayım, 1989 yılında Berridge ve arkadaşları tarafından ortaya atılan “inoзитol tükenme” teorisidir. Buna göre, lityum;

1) İnoзитol monofosfataz enzimini inhibe ederek inoзитolmonofosfat düzeylerini arttırırken, serbest inoзитol düzeyini azaltır.

2) İnoзитolfosfatın serbest inoзитole dnşmesinde rol alan inoзитol polifosfat I fosfataz enzimini de inhibe eder.

3) Bu etkilerle beyinde serbest myo-inoзитol düzeyi azalması ve fosfoinoзит sikkusunun etkinliğinin zayıflaması, reseptör uyarısına yanıt olarak salınan nörotransmitter (noradrenerjik-serotonerjik) miktarını azaltır. Bu varsayım, fosfotidil inoзитol üzerinden lityumun hem manik, hem depresif epizotlardaki etkinliğini açıklamaya katkı sağlaması nedeniyle oldukça ilgi çekmiş ve üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (62).

Daha sonraki yıllarda lityumun bazı etkilerini inoзитol azaltma yolu ile gerçekleştirdiği bildirilirken, bundan bağımsız etki mekanizmaları da tanımlanmıştır (63).

3.4.3. Lityumun G proteinleri (Haberci guanin nükleotid bağlayıcı proteinler) ile etkileşimi: Lityumun etkilediği diğer ikincil haberci sistemi de sikkik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu sağlayan adenilat sikkaz sistemidir. Lityumun bu sistemler üzerine olan

etkisini, doğrudan hücre yüzeyindeki reseptör üzerinden değil de hücre zarında bulunan reseptörlerle sinyal iletim sistemi arasındaki bağlantıyı sağlayan G proteinlerinin işlevlerini değiştirerek yaptığı düşünülmektedir. Uzun dönem lityum kullanımının G proteinlerinin allosterik modulasyonu üzerine etkisi mevcuttur. Bu etkisi lityumun siklik afektif hastalıklarda duygu durum düzenleyicisi olarak kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (62,63).

3.4.4. Lityumun gen ekspresyonu üzerine etkisi: Etkinliğinin başlaması ve ilaç kullanımı kesildikten sonra da ortadan kalkması için süre gereken duygudurum düzenleyici, antidepresan ve birçok antipsikotik ilaçların genetik düzeyde bazı değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (62,64).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da lityumun aktivatör protein 1'in, DNA üzerindeki TPA (12-o-tetradekanoil-forbol 13 asetat) yanıt elemanına bağlanmasını artırdığı saptanmıştır (65,66).

Yine aynı sisteme, glikojen sentataz kinaz-3beta (GSK-3b) etkinliğini azaltarak katkı sağladığı bulunmuştur (67,68,69,70).

3.4.5. Lityumun protein kinaz C ile etkileşimi: Protein kinaz C insan beyinde farklı oranlarda dağılım gösteren ve fosforilasyonda görev yapan 12 izoenzimden oluşan bir sistemdir (71).

Lityum uygulamasının, protein kinaz C'nin a ve e izoenzimlerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu; bunun da sinyal iletiminin düzenlenmesi, iyon kanallarının işlevlerinin düzenlenmesi ve gen regülasyonunda uzun süreli etkilere yol açacağını ileri sürmüşlerdir (72,73,74).

Manji ve arkadaşları da bu etkinin invivo ortamda myo-inozitol uygulamasıyla geri döndürülebildiğini bildirmişlerdir (75).

Lenox ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, kronik lityum tedavisinin sıçan hipokampusunda miristollenmiş aleninden zengin C kinaz substratında (myristoylated alanine-rich C kinase substrate: MARCKS) azalmaya yol açtığını bulmuşlardır.

MARCKS beyinde protein kinaz C'ye substratlık eder, kalsiyuma bağımlı olarak kalmoduline bağlanır ve filamentöz aktinin çapraz bağlantılarında rol alır. Böylelikle hücre iskeletinin restorasyonuna ve nöroplastisitenin (sinyal iletimi, nörotransmitter salınımı gibi işlevlerde) sağlanmasına katkıda bulunur. Yine aynı araştırmacılarca valproat'ında benzer

etkiyle MARCKS proteininde azalmaya yol açtığı ve bu etkinin lityumdan daha kısa sürede (etki lityumla 7 günde sağlanırken, valproatla 3 günde sağlanmaktadır) ortaya çıktığı; bunun da klinik olarak valproattaki antimanik etkinin lityumdan daha önce çıkışıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (76,77,78).

3.4.6. Lityumun Klinikte Kullanımı:

Lityum psikiyatri alanında bipolar bozuklukların yanısıra geniş bir yelpazede kullanım alanı bulunmaktadır. Yineleyici veya dirençli unipolar depresyonda antidepresanlarla birlikte güçlendirme tedavisi olarak, şizoaffektif bozukluk ve şizofrenide affektif komponent belirgin ise antipsikotiklerle birlikte özkıyım davranışının engellenmesi amacıyla, agresyon önlenmesi amacıyla davranış bozukluğu ve dürtü kontrol bozukluğu olanlarda, obsesif kompulsif bozuklukta ekleme tedavisi olarak kullanımı, lityumun kullanım alanlarına örnek olarak verilebilir (79).

Psikiyatrik hastalıklar dışında da kullanım alanı bulmuştur. Lityumun, kemik iliğinde granülosit yapımını uyarması nedeniyle nötroopenik hastalarda (aplastik anemi veya kanser, immunsupresifler ile indüklenen nötropeni), amiyotrofik lateral sklerozda bulgulardaki ilerlemenin geciktirilmesi için, uygunsuz antidiüretik hormon üretiminin varlığında, tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot tedavisine ekleme tedavisi olarak, kronik veya epizodik küme baş ağrılarının tedavisinde ve genital herpes enfeksiyonlarında kullanımı bildirilmiştir (57).

3.4.7. Farmakokinetik özellikleri

Lityum'un terapötik seviyesi ve toksik seviyesi arasındaki sınır dar olduğundan lityum serum düzeyinin sürekli izlenmesi gereklidir. Lityum tedavisi alan olguların yaklaşık % 75-90'ı, tedavilerinin herhangi bir döneminde hafif zehirlenme belirti ve bulguları gösterir (80).

Serum lityum seviyesi yükseldikçe toksikasyon riski artmaktadır. Diyare, kusma, halsizlik koordinasyon bozukluğu gibi semptomlar toksikasyonun ilk belirtileri olabilir ve serum lityum düzeyi 2 mEq/l altındayken görülebilir. Daha yüksek seviyelerde, ataksi, bulanık görme, kulak çınlaması poliüri gibi semptomlar, 3 mEq/l üzerindeki düzeylerde ise birçok organı ve sistemi tutan kompleks bir klinik tablo ortaya çıkabilir. Bu nedenle serum lityum düzeyinin 2 mEq/l üzerine çıkmasına izin verilmemektedir.

Tablo 8: Serum lityum seviyesine bağı olarak ve tedavi düzeylerinde de görülebilen yan etkiler

Santral sinir sistem	Epileptiform ataklar, baş dönmesi, konfüzyon, stupor, koma, akut distoni, nistagmus
Kardiyovasküler	Aritmi, hipotansiyon, kollaps
Gastrointestinal	İştahsızlık, bulantı, kusma, diyare.
Üriner	Oligüri, poliüri.
Dermatolojik	Folikülit, alopesi.

Bu yan etkileri nedeniyle yaşlı hastalarda genç hastalara göre lityum kullanımının bazı riskleri olabilir. İlerleyen yaşla ilgili olarak böbrek, tiroid ve kardiyak fonksiyonlarda oluşan fizyolojik değişiklikler ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirir. Bu nedenle yaşlı hastalarda lityum kullanımı özel bir dikkat gerektirir. Lityum böbrekler tarafından atılmakta olup renal hastalıklar ve azalmış renal klirens toksisite riskini artırmaktadır. Tiazid grubu diüretikler lityumun renal klirensini azaltmaktadırlar. Bu medikasyonların birlikte kullanımını gerektiren durumlarda lityum dozunun ayarlanması zorunludur. Keza diğer medikasyonlarda da lityum klirensi etkilenebilir. Özellikle duyarlı olan hastalarda CVS belirtileri ortaya çıkabilir. Bu nedenlerden dolayı yaşlı hastalarda lityum düzeyi sık aralarla kontrol edilmelidir. Tedavi başlangıcından önce tüm hastaların tiroid, böbrek ve kardiyak fonksiyonları dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir.

3.5. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem

Organizma içindeki radikaller, geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açan birçok tepkimeye neden olurlar. Süperoksit ve hidroksil radikalleri hücresel, mitokondrial, nükleer ve endoplazmik zarlarda lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Geçirgenlikteki artış mitokondrial hasara neden olan Ca^{+2} 'un hücreye akın etmesine neden olur (82).

Hücre ve organ sistemlerini serbest oksijen radikallerine karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem endojen ve eksojen orjinli, etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir (83).

Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler. Nötralize olması gereken

çeşitli reaktif ara ürünleri ve indirgenmesi gereken okside biyomolekülleri etkileyen hem lipofilik hem hidrofilik fazda pek çok antioksidan tablo 9’da özetlenmiştir (84).

Tablo 9: Oksidatif stres ile ilgili kullanılan parametreler ve etkileri

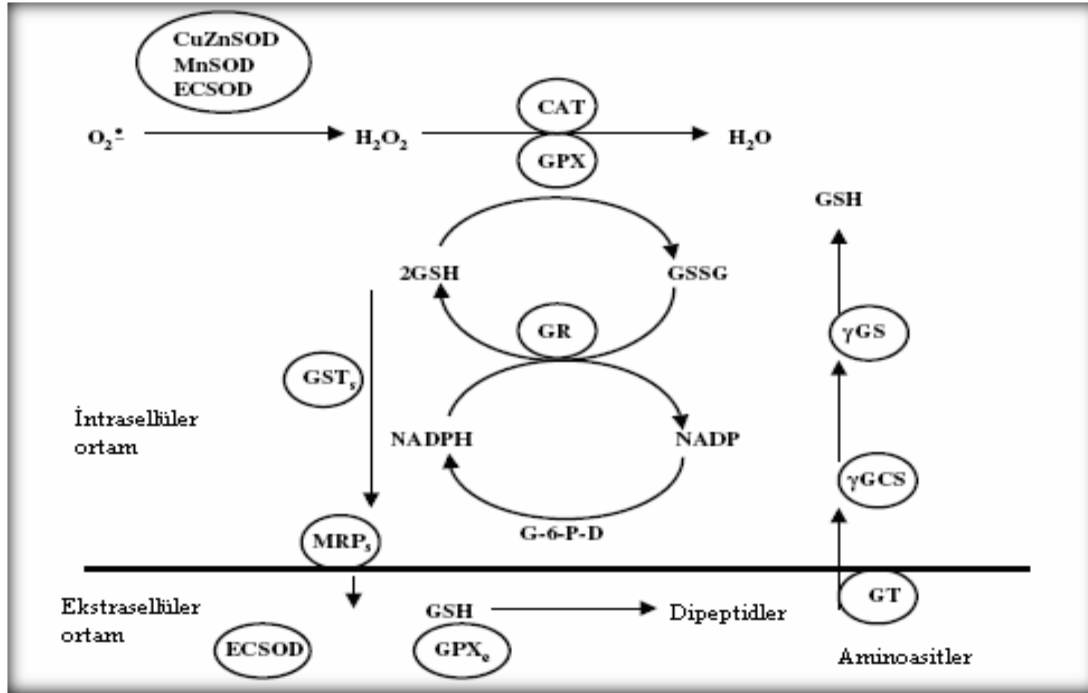
Antioksidan	Faz	Etki
Süperoksit Dismutaz(SOD)	Hidrofilik	$O_2^{\cdot -}$ ’nin H_2O_2 ve O_2 ’e dismutasyonu
Katalaz(CAT)	Hidrofilik	H_2O_2 ’nin H_2O ve O_2 ’e dismutasyonu
Glutasyon peroksidaz(GSH-Px)	Hidrofilik veya Lipofilik	R-OOH’nin R-OH indirgenmesi
Glutasyon redüktaz (GSH-Rd)	Hidrofilik	Okside glutasyonun indirgenmesi
Glutasyon S Transferaz (GST)	Hidrofilik	R-OOH’nin GSH ile konjugasyonu
Metallotieninler	Hidrofilik	Geçiş metalleriyle nötralizasyon
Tiyoredoksinler	Hidrofilik	R-S-S-R’nin R-SH’a indirgenmesi
Glutasyon	Hidrofilik	R-S-S-R’nin R-SH’a indirgenmesi Serbest radikal temizleyicisi GSH-Px ve GST’nin kofaktörü
Ubikinon	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi Lipid peroksidasyonunda korun
Askorbik asit	Hidrofilik	Serbest radikal temizleyicisi Tokoferol kazanımı Enzimlerin redükte formda korunması
Karotenler	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi $O_2^{\cdot -}$ baskılayıcı
Tokoferol	Lipofilik	Selenyum absorpsiyonunu artırır Serbest radikal temizleyicisi Lipid peroksidasyonunda korun
Selenyum	Amfifilik	Tiyoredoksin, GSH-Px yapıtaşı

Antioksidanları hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları olarak sınıflandırabiliriz. Bunlara örnek vermek gerekirse;

- 1) Hücre içi antioksidanlar için süperokit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz, glutasyon S transferaz, glutasyon redüktaz; zar antioksidanları için E vitamini, β karoten ve koenzim Q’dan bahsedebiliriz .

- 2) Hücre dışı antioksidanlarda ise transferini, laktoferrini, haptoglobini, hemopeksini, albumini, seruloplasmini, ekstrasellüler süperoksit dismutazı, ekstrasellüler glutatyon peroksidazı, bilirubini, askorbik asiti sayabiliriz .
- 3) Zar antioksidanları için E vitaminini, β karoteni, koenzim Q (79).

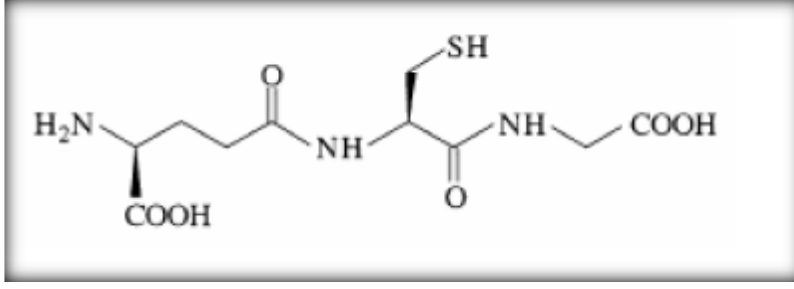
Reaktif oksijen türlerine karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılır (Şekil 1) (86).



Şekil 1: İnsan dokularındaki major antioksidan enzimler ve bağlı yollar. CuZnSOD (bakır-çinko SOD), MnSOD (manganez SOD), ECSOD (ekstrasellüler SOD), CAT (katalaz), GSH-Px (glutatyon peroksidaz), GSH-Rd (glutatyon redüktaz), GSH (redükte glutatyon), GSSG (okside glutatyon), GST (glutatyon S transferaz), MRP (Multidrug resistans protein), G6PD (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz), cGS (gama glutamil transpeptidaz), cGCS (gama glutamil sisteinil sentetaz), GS (glutatyon sentaz), GPXe (ekstrasellüler glutatyon peroksidaz) (87).

3.5.1. Redükte Glutatyon (GSH)

Tripeptid yapıdaki GSH (L- γ - glutamil-L-sisteinil-glisin) oksidatif ve elektrofilik stres ve radyasyona karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynar (Şekil 2.5). GSH sitozolik GSH redoks döngüsünde substrat olarak rol alırken, ROS'a karşı direkt olarak da savunma yapabilir (87).



Şekil 2: Redükte Glutatyon (GSH).

Hücrede milimolar derişimde bulunan GSH primer olarak redükte formda (GSH) bulunur ancak okside formda disülfüd dimeri (GSSG) olarakta bulunabilir (88,89). GSH'ın hücresel seviyesi γ -glutamil transpeptidaz, aminoasit transporterları, glutatyon sentetaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazı içeren çoklu bir enzim sistemi tarafından korunur (90).

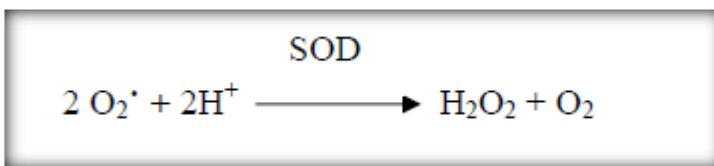
3.5.2. Süperoksit Dismutaz Enzimi (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzim Süperoksit Dismutaz'dır. Formları arasında aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılım farkı vardır. Prokaryotlarda Fe ve Mn-SOD bulunurken, ökaryotlarda Mn, CuZn ve ekstrasellüler SOD (EC-SOD) bulunur (91).

Mn-SOD homotetramer yapıdadır, her subünitesinde bir Mn iyonu bulunur, ve 88 kDa ağırlığındadır. Hücresel Mn-SOD içeriği kalp, beyin, karaciğer, böbrek gibi yüksek metabolik aktivitesi olan dokularda daha fazladır.

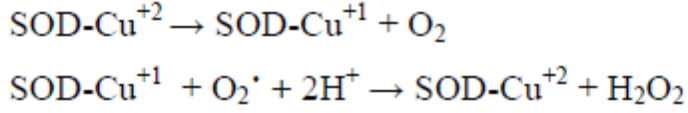
CuZn-SOD 32 kDa ağırlığında olup memelilerde en çok karaciğer, böbrek, eritrosit ve santral sinir sisteminde bulunur. İki protein subünitesi içerir her subünitede Cu ve Zn atomları bulunur.

EC-SOD ise en çok damarlarda, akciğer, uterus ve tiroid bezlerinde bulunur (92,93). SOD, süperoksit molekülünün hidrojen peroksite ve moleküler oksijene tepkimesini katalizler (94,95,96).



Şekil 3: Süperoksit Dismutazın yer aldığı reaksiyon

Tepkimede süperoksit anyonu Cu^{+2} ve bir arjinin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu şekilde süperoksitten bir elektron Cu^{+2} 'a transfer olurken Cu^{+1} ve moleküler oksijen oluşur. İkinci süperoksit anyonu Cu^{+1} 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki elektron alarak hidrojen peroksiti oluşturur (92,95).

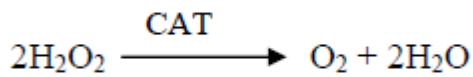


Şekil 4: Süperoksit Dismutaz elektron Cu^{+2} 'a transferi

3.5.3. Katalaz Enzimi (KAT)

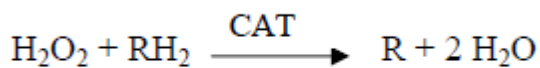
Katalaz çoğu organizmada bulunan ve hem içeren homotetramerik bir enzimdir. Peroksizomlarda yüksek derişimlerde bulunur (97,98). Katalaz yapı ve işlevlerine göre bifonksiyoneldir. Tüm prokaryot ve ökaryotlarda bulunur. Her subünite bir hem grubu ve NADPH molekülü içerir.

Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır. Bu kofaktör peroksitin oksijene dönüşümünde katalazın inaktivasyonunu koruduğu ve etkisini arttırdığı gözlenmiştir (98). Katalaz hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalizler.



Şekil 5: Katalaz enzim ile hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene katalizasyonu

Katalaz ayrıca fenol, alkol gibi farklı substratların, hidrojen peroksitin çift redüksiyonu ile detoksifikasyonunu sağlar.



Şekil 6: Katalaz enzim ile detoksifikasyonu.

Glukoz-6-fosfat eksikliklerinde NADPH'ın olgun eritrostlerdeki düşükülüğünün katalazda inhibisyona neden olduğı ve hemolizin GSH-Rd/GSH-Px'den çok katalazdan kaynaklandığı düşünölmektedir (96).

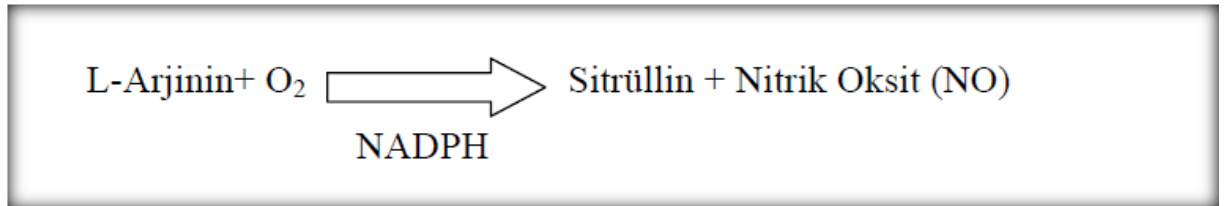
3.5.4. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), ilk kez endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak tanımlanmış ve günümüzde birçok memeli hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenlediğı anlaşılmıştır. NO, argininin nitrik oksit sentetaz enzim ailesi tarafından oksitlenmesiyle ya kalsiyuma bağımlı ya da indüklenabilir ve kalsiyumdan bağımsız olarak sentezlenir. Endojen olarak üretilen NO konak savunması ve immüniteyi etkilediğı gibi kan damar tonusu ve nöronal ileti dahil bir çok fizyolojik olayların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. NO, bir biyolojik haberci moleküldür. Sinir sisteminde fizyolojik ve patolojik rolleri vardır.

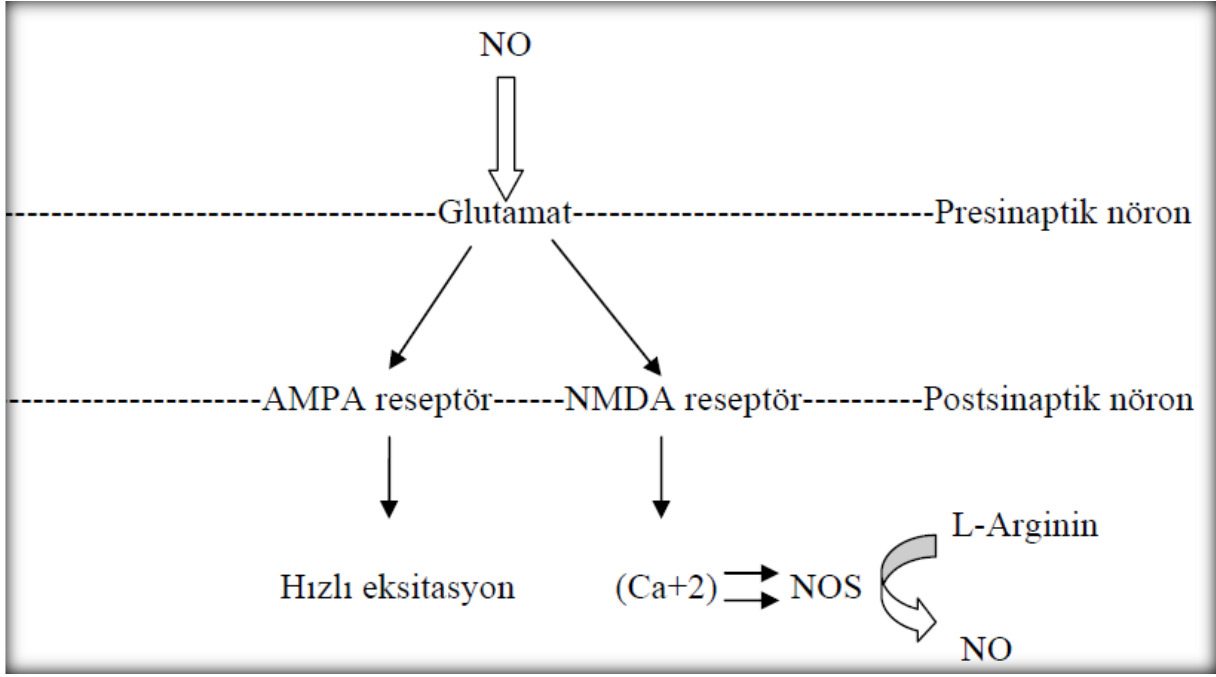
Sinir sistemi morfogenezisinde ve sinapsların şekillenmesinde rol oynar, nörotransmitter salınımı ve gen oluşumunu düzenleyebilir.

NO, aşırı üretilmesi halinde, çeşitli sinir sistemi hastalıklarında önemli bir nörotoksin olarak karşımıza çıkar. Ayrıca, bir çok çalışmada NO'in inflamatuvar cevapları düzenlemede kompleks bir rol oynadığı anlaşılmıştır (99).

Nitrik oksit sentetaz vücudun bir çok değişik dokularından (damar endoteli, beyin, makrofaj, üriner sistem dokuları vb.) izole edilmiştir. NOS'un katalize etiğı biyokimyasal reaksiyon Şekil 7'de gösterilmiştir. (100).



Şekil 7: Nitrik oksit (NO)



Şekil 8: Beyin dokusunda arginin nitrik oksit yolu

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arjininden sentez edilir. Bu enzimin üç izoformu tanımlanmıştır; nöronal NOS (Tip I NOS, nNOS), indüklenbilir NOS (Tip II NOS, iNOS) ve endotelyal NOS (Tip III eNOS) (101).

Endotelyal NOS ve nöronal NOS, yapısal NOS olarak da bilinir ve bunların aktiviteleri hücre içi kalsiyumu tarafından düzenlenir. iNOS normal şartlar altında dokularda bulunmaz ve sadece patolojik süreçlerde tespit edilebilir. Transkripsiyonel seviyede kalsiyumdan bağımsız şekilde sentez edilir. Bazı pro-inflamatuar uyaranlar iNOS üretimini tetikleyebilirler. Nitrik oksit (özellikle nitrik oksitle ilişkili iNOS) serebral vazospazm, travmatik beyin hasarı gibi çeşitli patolojik süreçlerin gelişiminde önemli role sahiptir.

Bu yüzden, nitrik oksit sentaz inhibitörleri söz konusu durumların tedavisinde rol alıyor olabilirler (100,102,103).

NO'nun nöron ölümünü tetiklediği baskın mekanizma NO'nun sitotoksik bir madde olan peroksinitrit (ONOO-) üretmek üzere süperoksit anyonuyla (O₂⁻) reaksiyona girmesini ifade eder. Bu reaksiyon oldukça yüksek oranda gerçekleşir ve süper oksit dismutazın (SOD) süperoksit anyon substratıyla rekabet eder. Peroksinitrit, hidroksil radikali gibi çok daha güçlü nörotoksinleri yaratmak üzere proteinleri, lipidleri ve DNA'yı okside etme ve homolitik şekilde kompozisyonunu bozma yeteneğine sahip olan oldukça reaktif bir moleküldür.

NO, mitokondrial solunum zincirindeki kompleks I ve II ile akonitaz benzeri demir-sülfür kümeleri veya tiyol kalıntıları içeren esansiyel proteinlerin fonksiyonu olan nitrosilasyon yoluyla doğrudan hasar yaratabilir (104,105).

3.5.5. Miyeloperoksidaz (MPO)

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granülositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir. HOCl miyeloperoksidaz enzimi tarafından H₂O₂ ve Cl-iyonunun birleşmesi sonucu oluşur. Dokularda hasar oluşturan güçlü bir oksidandır (106). Miyeloperoksidaz reaktif oksidan tür bir dizi oluşumunu katalizleyen lökosit kaynaklı bir enzimdir. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtının ayrılmaz bir bileşeni olmasının yanı sıra, kanıt MPO kaynaklı oksidanlar inflamasyon sırasında doku hasarına katkıda bulunduğunu ortaya çıkmıştır. MPO-katalizli reaksiyonlar başlama, yayılma sırasında da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık gelişimi boyunca potansiyel proaterojenik biyolojik aktiviteleri, ve aterosklerotik sürecin akut komplikasyon aşamalarıyla ilişkilendirilmiştir.

Günümüzde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık patogenezinde ve dolayısıyla terapötik müdahalede MPO ve inflamatuvar kaskad önemli bir hedefi oluşturmaktadır (109).

3.5.6. Lityum ile ilgili gündem çalışmaları

Lityum ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmaların önemli bir bölümü psikiyatri ve malignanside lityum ve diğer duygu durum düzenleyicilerinin tedavi etkinlikleri üzerinedir (107, 108, 109). Bununla birlikte demans üzerine olumlu etkileri konusunda deneysel çalışmalar mevcuttur. Lityum amiloid öncül proteini metabolizmasında ve tau protein foforilasyonu kilit rol alan enzimi glikojensentez kinaz 3'ü inhibe etmesi nedeniyle demans patogenezinde koruyuculuğu tahmin edilmektedir. Bir çalışmada kronik lityum kullanan hastalarda Alzheimer hastalığının prevelansı lityum kullanmayanlara göre daha düşük saptanmıştır (110,111). Son çalışmalarda lityumun glutamat eksitotoksitesine karşın invivo ve in vitro nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (5,6). Benzer bir çalışmada sıçanlarda orta serebral arter oklüzyonu ve reperfüzyonu deneysel modelinde lityum tedavisinin (0.5-3mEq/kg, SC) infarkt hacmini azalttığı yönünde etkileri saptanmıştır (113).

Lityumun olumlu nöroprotektif etkileri iskemiden 3 saat sonra verilmesine karşılık izlenmiştir. Bununla birlikte iskemi nedenli nörolojik defisitlerde bir hafta lityum tedavisi ile azalma görülmüştür. Lityum tedavisi ile iskemik beyinde DNA hasarı saptanan nöron sayısında azalma görülmüştür. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarında 1 hafta lityum

tedavisi ile sıçan serebral kortikal hücrelerinde reaktif oksijen metabolitinin indüklediği hücre ölümünün azaldığı izlenmiştir. Ayrıca glutatyon üzerinden antioksidan nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir. Lityumun kronik kullanımı beyin dokusunun sıçan kültürlerinde reaktif oksijen metaboliti olan H₂O₂ düzeyinde azalma saptanması üzerine lityumun oksidatif stres üzerine koruyucu etkinliğe sahip olduğunu desteklemektedir. Bu etkinliğin en önemli antioksidanlardan GSH'un hem ekspresyonu hem seviyelerini anlamlı bir derecede arttırarak gerçekleştiği düşünülmektedir (113).

Yapılan çalışmalarda kronik lityum kullanımının frontal kortekste B hücresi lenfoma proteini-2 (Bcl-2) sentezini, "polyoma virüs enhancer binding" proteini (PEBH-2B) üzerinden arttırdığı bulunmuştur. Lityum hem GSK-3b enzimini baskılayıcı etkisinin, hem de Bcl-2 düzeylerinde meydana getirdikleri artış sayesinde; bipolar bozukluğun neden olabileceği hücre yıkımı ya da hasarlanmayı denetliyor olabileceği düşünülmektedir (114,115).

Ayrıca lityum endojen büyüme faktörleri olan hücre dışı sinyalleri düzenleyici kinazı (ERK) ve mitogen aktive edici proteini (MAP) de aktive ettiği bulunmuştur (115).

Tüm bu bulguların lityumun nörotrofik ve nöroprotektif etkisine katkıda bulunduğu, bu sayede lityuma bağlı değişik etki mekanizmalarının onun terapötik etkisi için önemli olduğu, nöroplastisiteyi desteklediği, nöral hücre koruması sağladığı bildirilmiştir (116).

Bu bilgiler ışığında bilateral İCA okluzyonu ile vasküler demans oluşturduğumuz sıçanlarda 21 gün boyunca günlük intraperitonyal lityum (40 mg/kg ve 80 mg/kg) uygulanarak, lityumun öğrenme, oksidatif stres markerleri ve apoptoz üzerine etkinliği araştırıldı.

4.MATERYAL VE METOD

Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Adnan Menderes Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından Tpf-10013 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma, deney hayvanlarının bilimsel amaçla kullanılabilmesi için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır.

4.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada; 42 adet Wistar-Albino cinsi, 6-7,5 ay, ağırlıkları 188-260 (230±24.9gr) arasında olan erkek rat kullanıldı. Çalışmadaki ratların hepsi deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık) ve oda ısısı koşullarında (20-22 C) bulunduruldu. Standart rat yemi ile beslendi. Ratların her bir grubu ayrı kafeslere konarak yeterli miktarda içme suyu ve standart rat pellet yemi verildi.

4.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deney hayvanına 24 diziyam ketamin (Alfamin %10) intraperitoneal + 12 diziyam Ksilazin (Alfazyne %2) intraperitoneal uygulanarak genel anestezi sağlandı

4.3. Deneyde Kullanılan Cihazlar

- 1- Isıtıcı battaniye (Aydın el yapımı)
- 2- Derin dondurucu Facis (Fransa)
- 3- Hassas terazi Mettler Toledo AL 204 (Çin)
- 4- Yellowline TTS2 (karıştırıcı) İKA (USA)
- 5- 180cm çapında 50cm boyutunda havuz (El yapımı –Aydın yeni sanayi)

4.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması

Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

Grup I (Kontrol grubu) şam opere grup (n=9)

Grup II BCAO uygulanan vaskuler demans grubu (n=9)

Grup III BCAO uygulanan vaskuler demans + 40mg/kg/gün Li (n=9) 28 gün i.p. yoldan verildi.

Grup IV BCAO uygulanan vaskuler demans + 80mg/kg/gün Li (n=9) 28 gün i.p. yoldan verildi.

Kontrol grubu hariç anestezi uygulandıktan 10 sonra boyun ventral yüzeyinde deri kesildi, ardından İCA'ya ulaşmak için kas ve fasya tabakaları disseke edildi. Önce sağ, ardından sol İCA komşu dokulardan özellikle vagus siniri dikkatlice dissekte edildi. İCA okluzyonu steril 0,3 ipek ile bilateral ICA çevresinden kalıcı suture ile yapıldı. Kontrol grubuna (grup I) ise aynı anestezi uygulandıktan sonra bir önceki 3 gruba benzer boyutlarda sadece kesi yapılarak bilateral ICA'lar tespit edildikten sonra herhangi bir girişim yapılmadan insizyon yeri 0,3 ipekle kapatıldı.

Deney başlangıcında sıçanların ağırlıkları 188-260 gr olarak saptandı. İlaç uygulamaları sıçanların ağırlıklarına göre yapıldı. Tüm grupların enjeksiyonu i.p. yoldan aynı gün başlandı ve 28 gün boyunca yapılarak aynı gün sonlandırıldı.

Kontrol grubuna 1 ml SF i.p yapıldı. Tüm gruplar 180 cm çapında havuzun içinde her gün sırasıyla yüzdürüldü. İlk 60 saniyede platformu bulan sıçanları platformun üzerine 20 saniye daha kalmasını beklendi. Platformu 60 sn içinde bulamayan sıçanlar platform üzerine konarak 20 saniye beklendi. Süreler kayıt edildi. Platformu 60sn'de bulamayan sıçanlar için platformu bulma süresi 60 sn olarak kaydedildi.

Deneyler; sıçanlara öğleden sonra 15.00–17.00 saatleri arasında 2'şer dakika aralıklarla, günde birer yüzdürme yaptırıldı. Deney sırasında hayvanlar su yüzeyine yüzleri tanka dönük olacak şekilde ve sıfır noktasından bırakıldı (11). Testin çevresel faktörlerden etkilenmemesi için havuz su derinliğı 25 cm olarak belirlendi ve su ısısı 19-22C arasında tutuldu. İlk denemelerde sıçanların suda 1 dakikadan fazla kalmamalarına dikkat edildi. 1 dakikalık sürede kaçma platformunu bulamadıklarında yardımla kaçma platformunu

bulmaları sağlandı. Öğrenme ve test fazı sırasında sıçanların o kaçma platformunda kalma süresi 20 saniye olarak ayarlandı. 6. günde reversal öğrenme fazında ilk beş yüzdürmeden sonra 6. yüzdürme, kaçma platformu tanktan çıkartıldıktan sonra sıçanların toplam 60 sn yüzmelerine izin verilerek gerçekleştirildi. Yüzdürme işlemi sonrasında havuzdan çıkarılan sıçan, kâğıt havlu ile kurutuldu. Sonucu etkileme olasılığı düşünülerek çalışma süresince araştırmacının bulunduğu nokta ve giyilen önlüğün rengi aynı tutuldu, farklı parfüm, deodorant kullanılmamasına özen gösterildi. Yüzdürme her 4 grup için aynı şekilde 6 gün yapıldı (117,118).

4.5. Doku Örneklerinin Alınması

Deneyin 28. gününde tüm sıçanlar 24 dizyem ketamin (Alfamin %10) intraperitoneal + 12 dizyem ksilazin (Alfazyne %2) intraperitoneal verilerek sedatize edildi. Ardından dekapitasyon ile sıçanlar sakrifiye edildi. Boyun ve baş dorsal taraftan insizyonla sıçanların kafatası açıldı ve beyin dokusu çıkarıldı. Doku örnekleri biyokimyasal çalışmalar gerçekleştirilene kadar - 40°C'lik derin dondurucuda saklandı.

4.6. Dokularda Biyokimyasal Analizler

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır. Doku örnekleri, proteaz inhibitörü olan 0,2 µM phenylmethanesulphonyl fluoride (PMSF) ve 1 mM Ethylenediamin tetra acetic acid (EDTA) içeren 50 mM fosfat tamponunda (pH 7,4) (1/10 g/ml) olacak şekilde 4°C'de homojenize edildi. Homojenatlar, MPO için örnek ayrıldıktan sonra, 10.000 rpm 5 dakika santrifüj edildi ve üstteki supernatant eşit olarak ependorflara ayrılarak diğer parametrelerin bakılabilmesi için -80° C'de donduruldu (119) .

4.7. CAT Ölçüm Yöntemi

Doku örneklerinde CAT aktivitesi Aebi'nin yönteminine göre saptandı. Fosfat tamponu (50 mM pH:7.4) olacak şekilde, potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) ve disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄.2H₂O) ile hazırlandı. H₂O₂ (30 mM) olarak hazırlandı. Tampon ile dilüe edilmiş örneğe, H₂O₂'li tamponun eklenmesi ile başlayan absorbans değişimi, spektrofotometrede 240 nm'de izlenerek, 15 saniyedeki absorbans değişimi ölçüldü ve aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı. Sonuçlar U/g yaş doku olarak verildi (120) .

$$k = (2.3/\Delta t) \log (Abs_1/Abs_2) = 0.1175/\Delta t \text{ (sn}^{-1}\text{)}$$

4.8. GSH Ölçüm Yöntemi

Dokuda GSH Beutler ve ark.'nın yöntemine göre ölçüldü. Presipite edici solüsyon; metafosforik asit, disodyum EDTA ve sodyum klorür (NaCl) kullanılarak hazırlandı. Disodyum fosfat solüsyonu; di sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) ile hazırlandı. DTNB solüsyonu; [5,5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoic acid)] ve [sodyum sitrat] ile hazırlandı.

GSH standardı; (reduced glutathione) kullanılarak 1-60 mg/dl'lik standartlar olarak hazırlandı. Standartlar ve örnekler spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı okutuldu. Sonuçlar mg/ g yaş doku olarak verildi (121).

4.9. Cu,Zn SOD Ölçüm Yöntemi

Dokuda SOD ölçümü, Sun ve ark.'nın yöntemine göre saptandı. Doku süpernatantı kloroform, etanol ile iyice çalkalandı ve örnekler içindeki SOD 12.000g'de 1 saat santrifüjlendikten sonra ekstrakte edildi. SOD deney çözeltisi; 0.3 mmol/L xantine, 0.6 mmol/L EDTA, 150 $\mu\text{mol/L}$ nitroblue tetrazolium (NBT), amonyum sülfat (NH_4SO_4), 20167 U/L xantine oxidase (XOD) içermektedir. Bu çalışma çözeltisine örnekler eklendikten sonra 25° C'de su banyosunda , XOD çözeltisi eklendi. Reaksiyon bakır klorür (Cu_2Cl) eklenerek durduruldu. Ayrıca kör çözeltisi hazırlandı. Deney sonunda oluşan renk 560 nm'de spektrofotometrede ölçüldü.

SOD standardı (Cu,ZnSOD porcine erythrocytes) ile, 0-270 ng/tüp ve % inhibisyon değerleri karşılıklı gelecek şekilde oluşturuldu. İnhibisyon değerleri aşağıdaki formülден hesaplandı. Her örnek için elde edilen inhibisyon değeri, grafik kullanılarak SOD değeri saptandı. SOD düzeyleri ng/g yaş doku olarak verildi (122).

4.10. NO• (nitrit+nitrat) Ölçüm Yöntemi

Dokuda NO• düzeyleri, Navarro-Gonzalves ve ark.'nın yöntemine göre saptandı. Doku supernatantı önce proteinlerinden ayrıldı. Glisin-NaOH tamponu; glisin ve sodyum hidroksit kullanılarak hazırlandı. Glisin- NaOH tamponu içindeki CuSO_4 çözeltisi; glisin, NaOH ve bakır sülfat kullanılarak hazırlandı. Sülfanilamid çözeltisi; hidroklorid asid %37 ve sülfanilamid ile hazırlandı. NED çözeltisi [N-(1-Naphtyl) Ethyl-Enediamine dihydrochloride] kullanılarak hazırlandı. Standartlar, sodyum nitrit (NaNO_2) kullanılarak, 2-80 μg

konsantrasyonlarda hazırlandı. Örneklerdeki NO[•] konsantrasyonu, Griess reaksiyonu sonucunda ölçüldü. Örnekler ve standartlar, ELISA mikropate okuyucuda 540 nm'de okutuldu. Konsantrasyon hesapları otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanmış olup, sonuçlar µM/g yaş doku olarak verildi (123).

4.11. MPO ölçümü

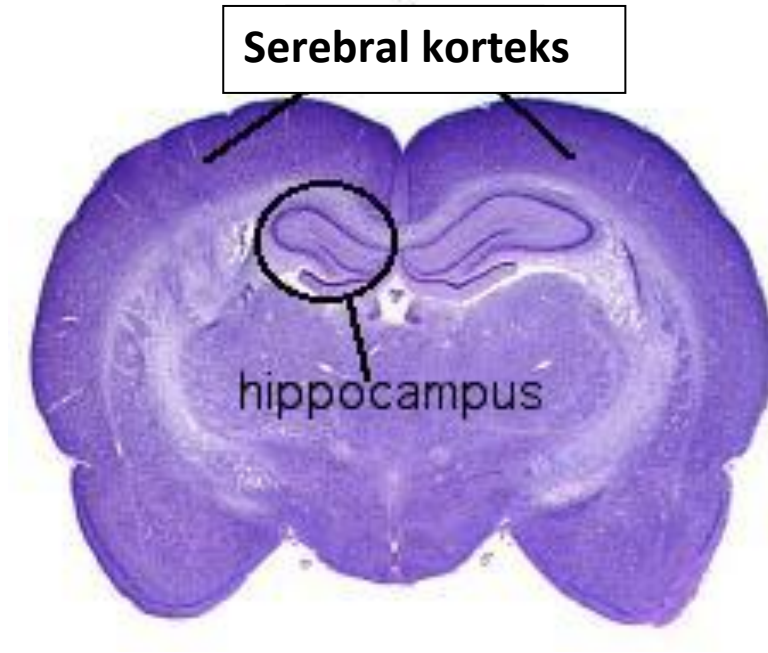
Dokuda MPO aktivitesi Suzuki ve ark.'nın yönteminine göre saptandı. Yöntem sentetik bir substrat olan 3,3',5,5'-tetramethyl benzidine (TMB)'in MPO yoluyla yıkılımının ölçülmesine dayanmaktadır. Belli miktardaki doku homojenatı 7.000 rpm 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki kısım atıldı ve alttaki kalan doku kısmı deterjanlı tampon ile çözüldü (160 mM potassium phosphate buffer, pH 5.4, 1% hexadecyltrimethylammonium bromide, HETAP). Reaksiyon H₂O₂'in 37 °C'de reaksiyon karışımına eklenmesi yoluyla başlatıldı. MPO'nun katalizlediği reaksiyonda TMB oksidasyona uğramakta olup, reaksiyon sırasında absorbans artışı 655 nm'de 15 saniye ölçülmekte ve 1 dakikadaki MPO aktivitesi hesaplanmaktadır. MPO aktivitesi U/g yaş doku olarak verilmektedir (124).

4.12. Histopatolojik İnceleme

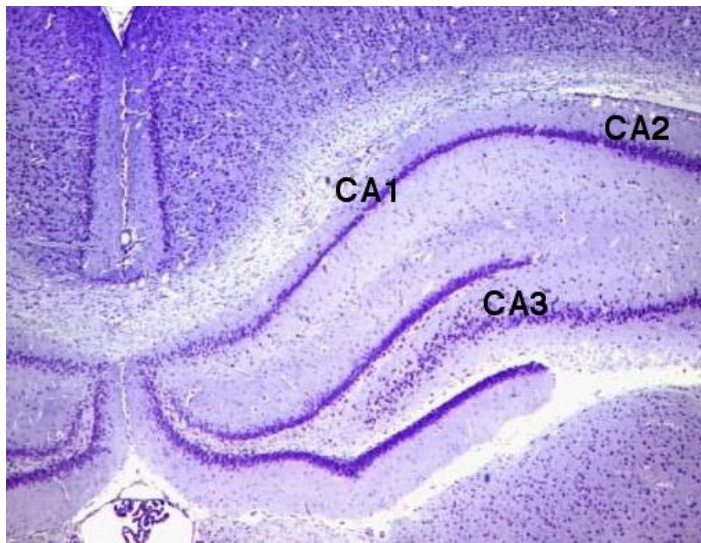
Formolde (% 10'luk) fikse edilen beyin dokusundan alınan örnekler doku takip cihazında izlemiden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan, mikrotomda 5 µm kalınlığında her bir örnekten lama kesitler alınmıştır. Kesitler hipokampal (Resim-1) bölgede iskemiye duyarlı olması nedeniyle CA1 (Resim-2) nöronlarını incelemek üzere alınmıştır. Apopitotik nöronların tespiti için prepratlar Hematoksilen-Eozin ile boyanmıştır. Apopitoza uğrayan hücre X400'lük büyütmede 3 alan seçilip olağan nöronlar sayıldı. Ancak patolojik değerlendirmeye alınan gruplardaki sayı yeterli istatistiksel analiz yapmak için yeterli değil idi.

Buna göre grubunda ortalama apopitotik hücre sayısı

- Kontrol 0,46
- Demans grubunda 5,06
- Li-40'de 2,5
- Li-80 gruplarında 1,33 ortalama CA1 apopitotik hücre saptandı.



Resim 1: Sıçan beyni koronal kesit görüntüsünde hipokampus ve korteks



Resim 2: Sıçan hipokampal bölgesinde CA1, CA2 ve CA3 nöronların yerleşimi

4.13. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizi bilgisayar ortamında SPSS 14.0 istatistik programında yapıldı. Gruplarda yer alan veriler arasındaki farklılık Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Analizde; ölçüm verileri $\pm$ standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farklılaşmanın öneminin tespiti için dependent paired t testi kullanıldı. $p < 0,05$ 'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 6-7.5 aylık (ortalama 6,9) yaş aralığında 36 adet dişi sıçan alındı. Sıçanların vücut ağırlıkları 188-260 (230±24.9gr) saptandı. Çalışmaya alınan sıçanlara ait çalışılan oksidatif stres gösterge parametreleri Tablo-10'da özetlenmiştir. Buna göre gruplar (kontrol, Li-40, Li-80, demans) arasında karşılaştırma yapıldığında sırasıyla

NO-k ($\mu\text{M/g}$) (0,059±0,047; 0,27±0,25; 0,22±0,13; 0,5±0,4; p=0,015)

NO-h ($\mu\text{M/g}$) (0,21±0,18; 0,14±0,13; 0,15±0,08; 0,12±0,22; p=0,938)

GSH-k (mg/g) (0,90±0,34; 1,25±0,3; 1,45±0,74; 0,6±0,06; p=0.003)

GSH-h (mg/g) (1,83±0,65; 1,84±0,6; 2,13±1,05; 1,6±0,5; p=0.710)

KAT-k (u/g) (6,7±1,68; 15,07±7,37; 18,08±9,1; 8,4±3,8; p=0.011)

KAT-h (u/g) (4,19±1,85; 10,6±7,36; 10,25±4,41; 5,02±1,6; p=0.009)

SOD-k (ng/g) (22,75±4,08; 31,97±4,25; 33,14±9,27; 22,05±5,9; p=0.038)

SOD-h (ng/g) (26,7±6,3; 36,03±2,14; 38,1±1,84; 31,5±4,5; p=0.003)

MPO-k (u/g) (10,7±2,06; 15,3±2; 12,95±2,9; 25,76±9,11; p=0.016)

MPO-h (u/g) (7,98±1,52; 24,87±10,73; 16,58±5,8; 46,53±18,43; p=0.0)

değerleri elde edildi. Sadece NO-h ve GSH-h gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir.

Kontrol ve demans grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ise NO-k (p=0,01), GSH-k (P=0,02), MPO-k (P=0,037), MPO-h (P=0,004) değerleri arasında izlendi.

Kontrol ve Li-40 grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ise NO-k (p=0,03), CAT-k (P=0,016), CAT-h (P=0,025), SOD-k (p=0,025), SOD-h (p=0,01), MPO-k (P=0,01), MPO-h (P=0,004) değerleri arasında izlendi.

Kontrol ve Li-80 grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ise NO-k (p=0,008), CAT-k (P=0,004), CAT-h (P=0,01), , SOD-h (p=0,006), MPO-h (P=0,004) değerleri arasında izlendi.

Demans ve Li-40 grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ise GSH-k ($p=0,004$) CAT-k ($P=0,078$) değerleri arasında izlendi.

Demans ve Li-80 grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ise GSH-k ($p=0,006$), CAT-h ($P=0,01$), SOD-h ($p=0,01$), MPO-k ($P=0,025$), MPO-h ($P=0,004$) değerleri arasında izlendi.

Li40 ve Li80 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo10: Korteks ve hipokampal dokudan çalışılan oksidatif strese dair parametrelerin gruplara göre dağılımı ve p değerleri (ortalama değerleri $\pm$ standart deviasyon)

Parametreler	Gruplar				p değeri
	Kontrol	Demans 40	Demans 80	Demans	
NO k ($\mu\text{M/g}$)	0,059 $\pm$ 0,047	0,27 $\pm$ 0,25	0,22 $\pm$ 0,13	0,5 $\pm$ 0,4	0,015
NO h ($\mu\text{M/g}$)	0,21 $\pm$ 0,185	0,14 $\pm$ 0,13	0,15 $\pm$ 0,08	0,12 $\pm$ 0,22	0,938
GSH k (mg/g)	0,90 $\pm$ 0,34	1,25 $\pm$ 0,3	1,45 $\pm$ 0,74	0,6 $\pm$ 0,06	0,003
GSH h (mg/g)	1,83 $\pm$ 0,65	1,84 $\pm$ 0,60	2,13 $\pm$ 1,05	1,6 $\pm$ 0,5	0,710
Katalaz-k (u/g)	6,7 $\pm$ 1,68	15,07 $\pm$ 7,37	18,08 $\pm$ 9,1	8,4 $\pm$ 3,8	0,011
Katalaz h (u/g)	4,19 $\pm$ 1,85	10,6 $\pm$ 7,36	10,25 $\pm$ 4,41	5,02 $\pm$ 1,6	0,009
SOD k (ng/g)	22,75 $\pm$ 4,08	31,97 $\pm$ 4,25	33,14 $\pm$ 9,27	22,05 $\pm$ 5,9	0,038
SOD h (ng/g)	26,7 $\pm$ 6,3	36,03 $\pm$ 2,14	38,1 $\pm$ 1,84	31,5 $\pm$ 4,5	0,003
MPO k (u/g)	10,7 $\pm$ 2,06	15,3 $\pm$ 2	12,95 $\pm$ 2,9	25,76 $\pm$ 9,11	0,016
MPO h (u/g)	7,98 $\pm$ 1,52	24,87 $\pm$ 10,73	16,58 $\pm$ 5,8	46,53 $\pm$ 18,43	0,000

Tablo 11: Demans grubuna ait MWG testi verileri; 6 günlük platformu bulma için geçen süre (sn) ve son gün eğitim sonrası platform arama süreleri (PAS) (sn).

Gün	Demans grubu sıçanları (n=9)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	60	17	27	29	26	60	60	58	14
2	15	60	60	60	24	60	36	58	60
3	32	60	52	60	60	30	60	39	60
4	60	41	49	51	21	24	55	60	33
5	17	60	21	50	60	60	60	17	20
6	60	45	38	28	60	32	60	38	40
PAS	18	16	15	13	7	12	9	12	8

Tablo 12: Li-40 grubuna ait MWG testi verileri; 6 günlük platformu bulma için geçen süre (sn) ve son gün eğitim sonrası platform arama süreleri (PAS) (sn).

Demans Li40 grubu sıçanları (n=9)									
Gün	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	41	60	60	34	21	24	52	19	60
2	60	34	58	40	50	60	35	31	25
3	35	45	60	50	30	41	30	31	37
4	60	32	42	32	40	25	47	53	60
5	60	23	44	48	32	60	31	21	58
6	35	22	30	25	24	27	29	23	30
PAS	18	17	19	20	17	21	15	17	10

Tablo 13:Li-80 grubuna ait MWG testi verileri; 6 günlük platformu bulma için geçen süre (sn) ve son gün eğitim sonrası platform arama süreleri (PAS) (sn).

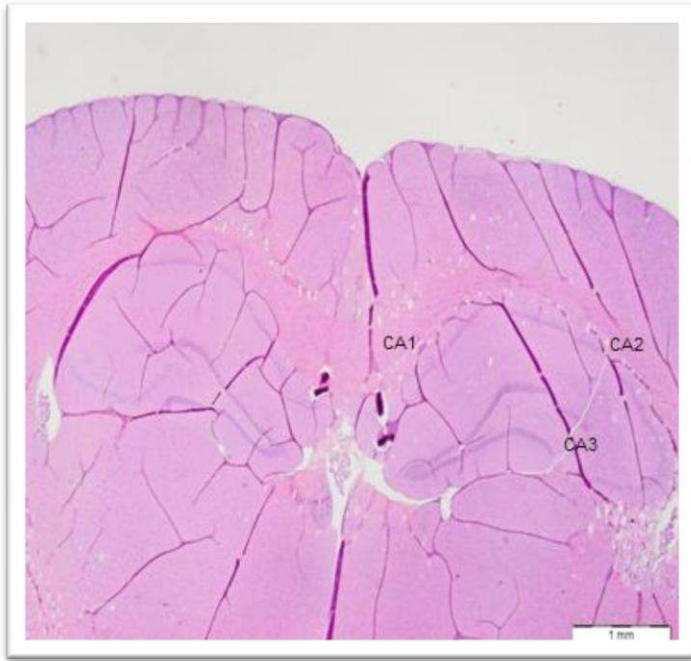
Demans Li 80 grubu sıçanları (n=9)									
Gün	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	60	48	23	20	50	38	60	31	60
2	37	50	38	60	51	37	17	60	51
3	47	60	52	60	43	28	14	60	38
4	28	48	20	20	21	21	52	23	57
5	47	60	40	25	53	19	18	20	24
6	58	31	40	16	20	39	20	23	17
PAS	16	16	11	20	21	19	14	20	10

Tablo 14: Kontrol grubuna ait MWG testi verileri; 6 günlük platformu bulma için geçen süre (sn) ve son gün eğitim sonrası platform arama süreleri (PAS) (sn).

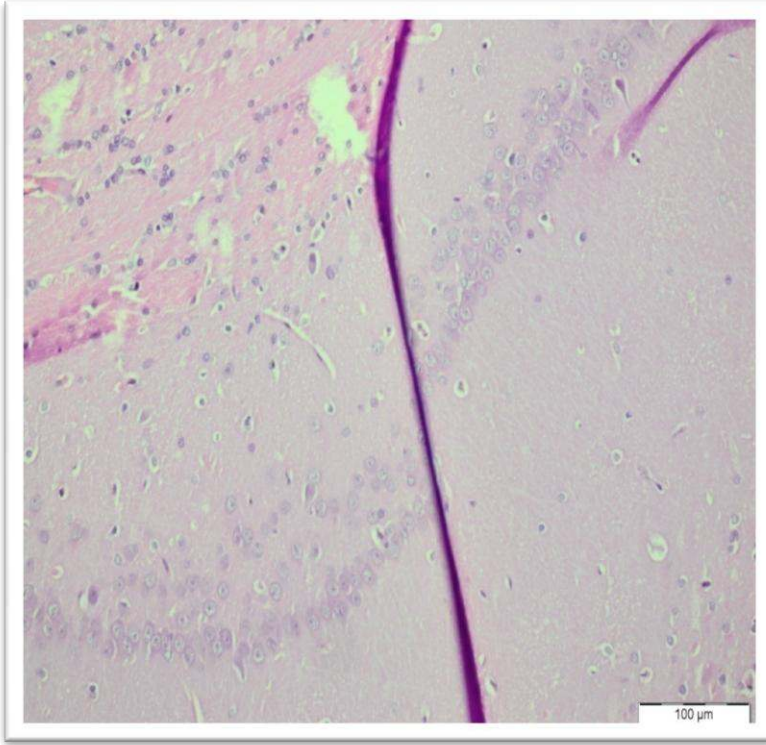
Şam grubu sıçanları									
Gün	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	13	20	13	38	60	28	60	38	14
2	10	15	12	57	32	60	26	50	43
3	9	17	22	18	48	41	32	15	14
4	15	11	17	21	13	23	11	15	14
5	8	17	15	22	18	25	21	11	36
6	6	9	11	11	13	5	6	5	15
PAS	35	30	38	25	26	24	30	35	30

5.1. Patoloji

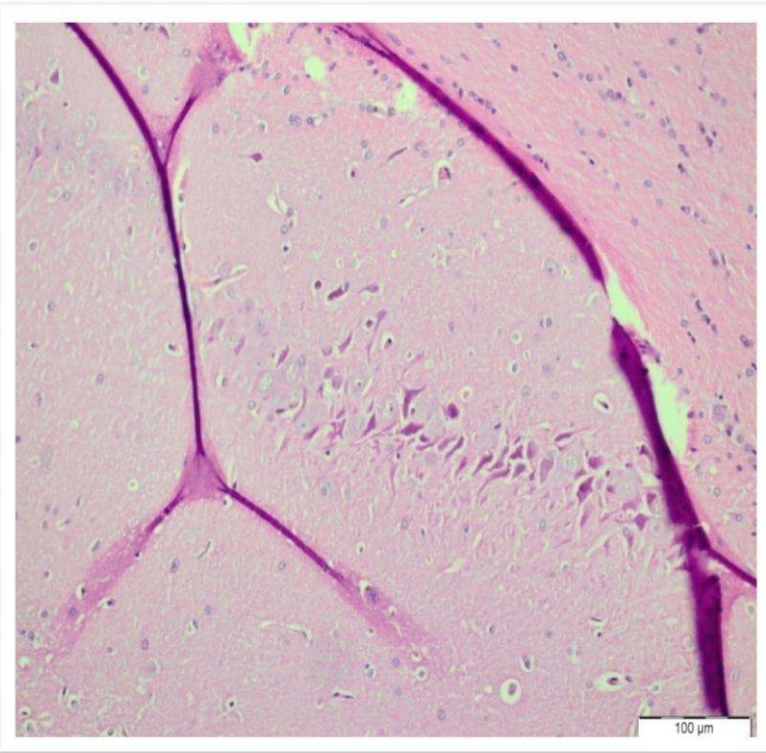
Tüm sıçanlardan aynı düzlemde alınan kesitlere uygulanan Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar patalog tarafından ışık mikroskobunda değerlendirildi. X400'lük büyütmede 3 alan seçilip olağan nöronlar ile apoptotik nöronlar sayıldı. Yuvarlak-oval nukleuslu, nukleer kontur irregülaritesi olmayan nöronlar olağan nöronlar olarak değerlendirildi. Hipokampus CA1'deki apoptotik nöronlar 3 alanda sayıldı ve ortalaması alındı.



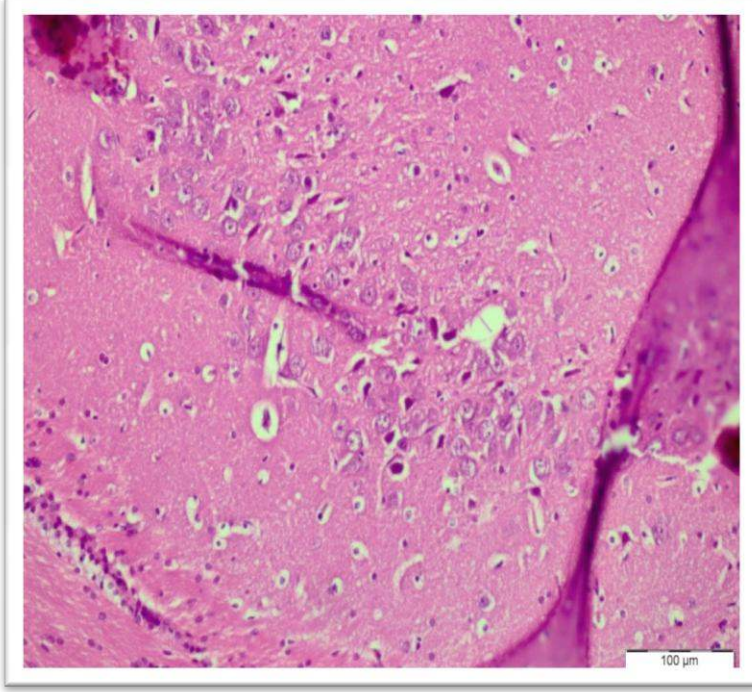
Resim 3: Şam grubu hipokampal CA1 nöronları (X20, H-E)



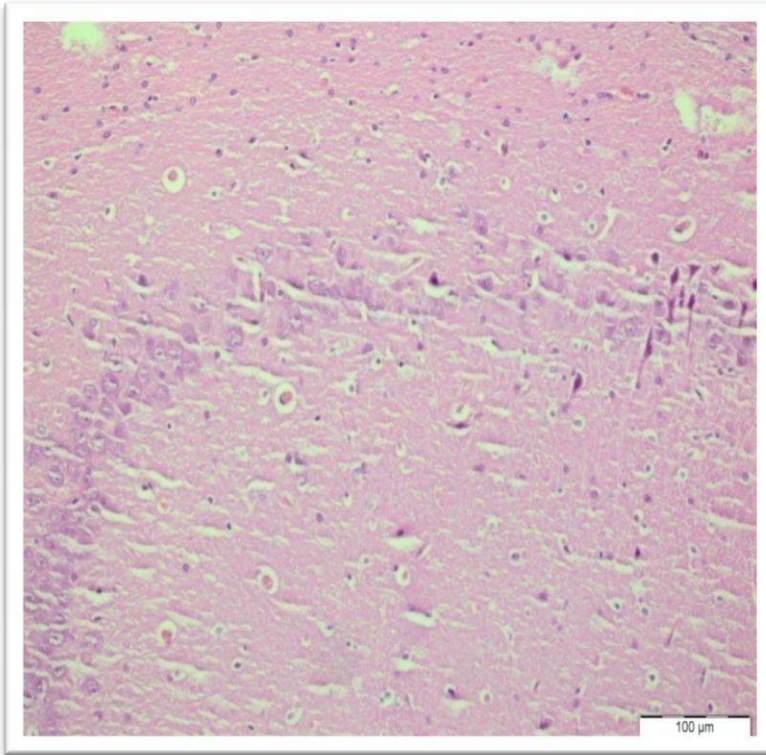
Resim 4: Kontrol grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)



Resim 5: Demans grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

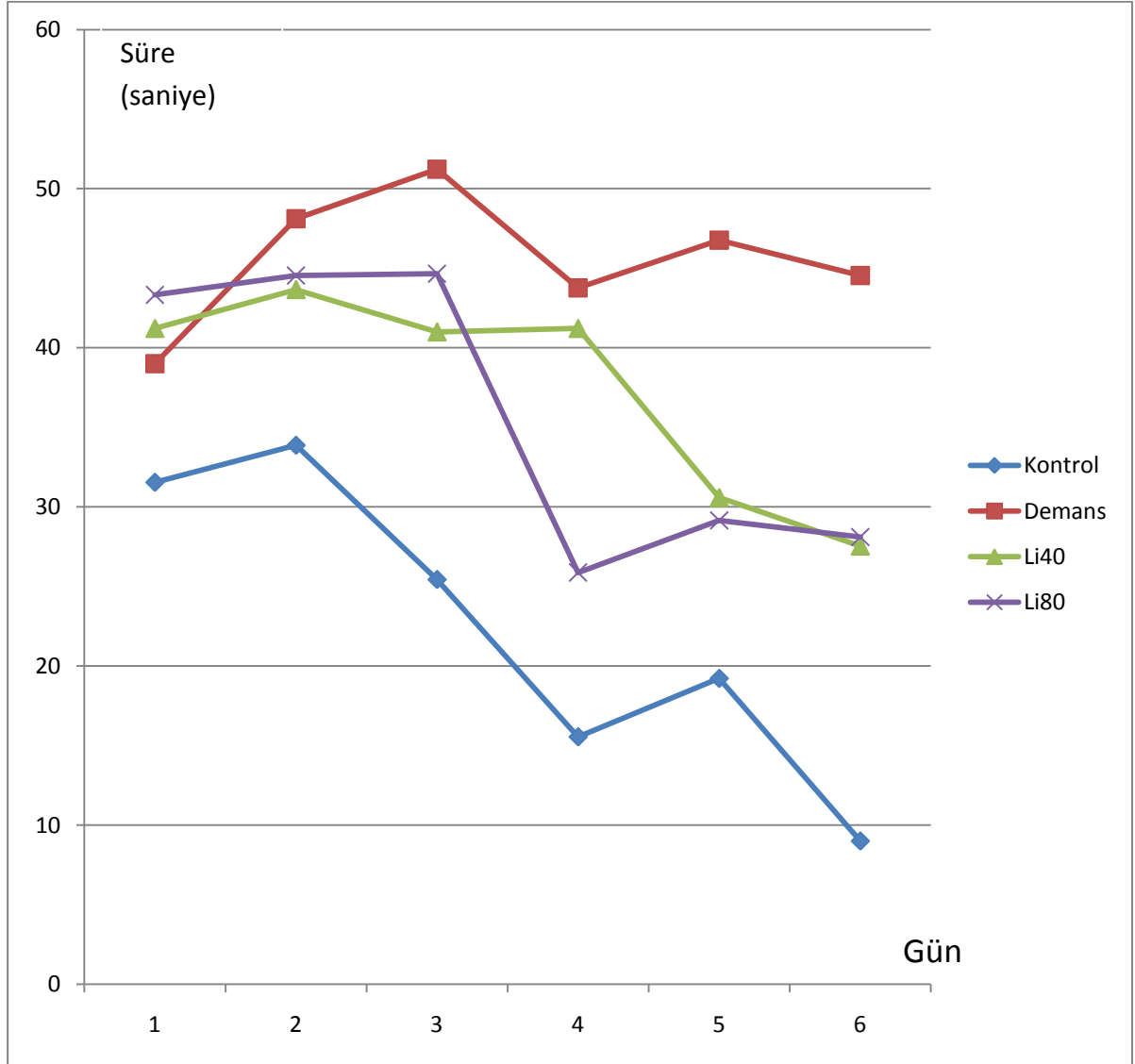


Resim 6: Li-40 demans grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

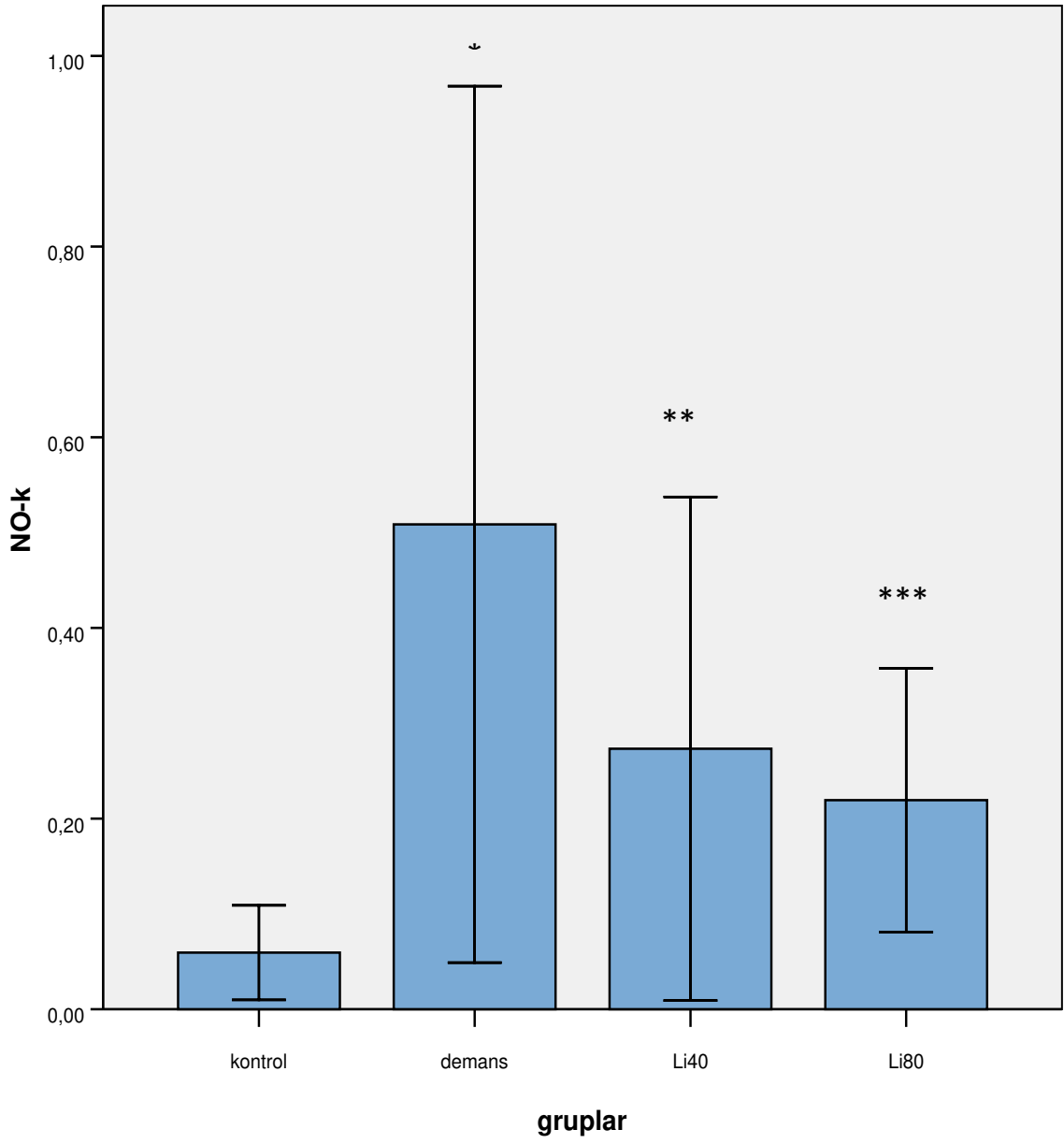


Resim 7: Li-80 demans grubu hipokampal CA1 nöronları (X200, H-E)

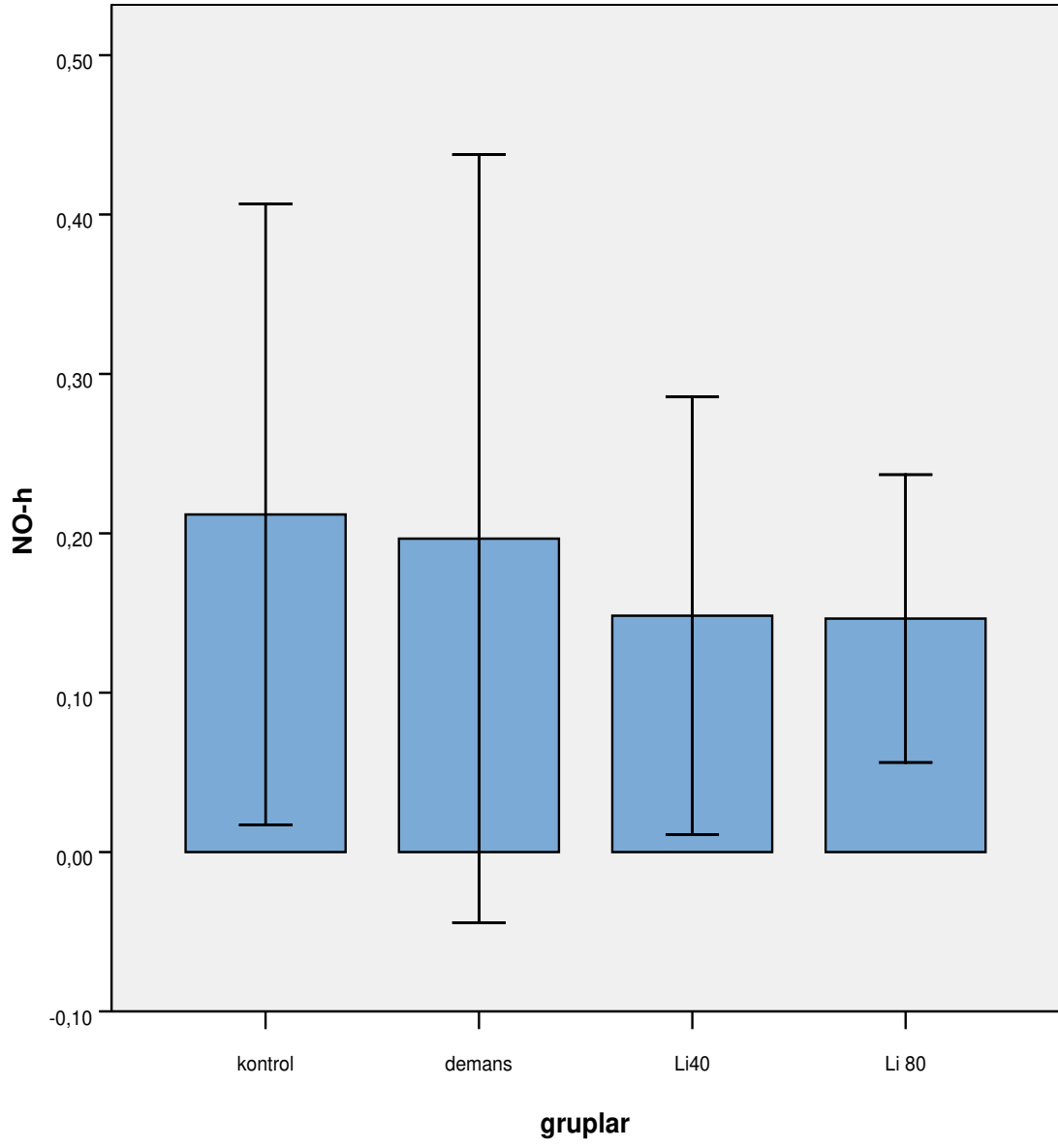
6. GRAFİKLER



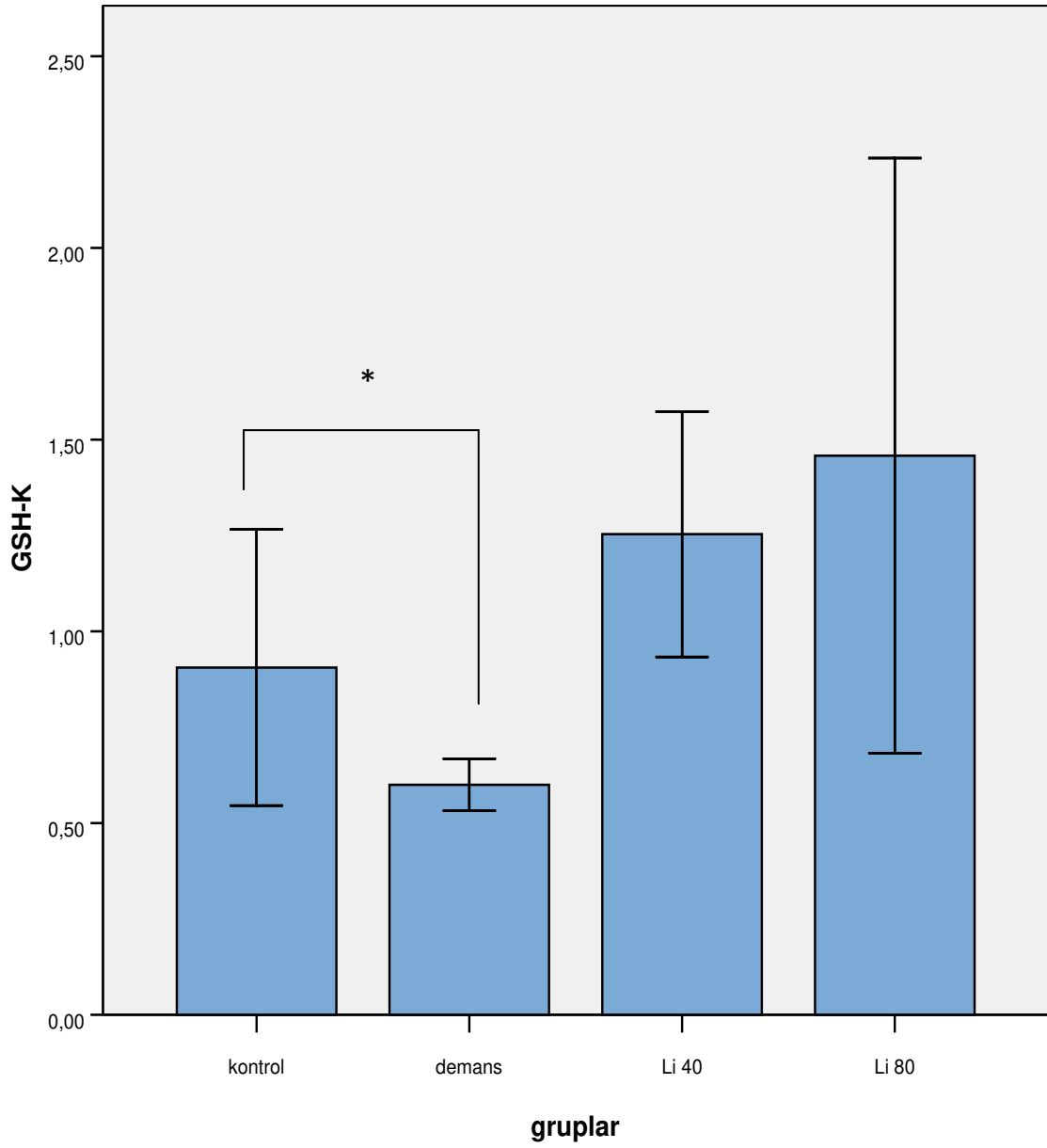
Grafik 2: MWG testinde 6 gün süreyle platforma ulaşma süreslerinin günlere göre dağılımına ait grafik



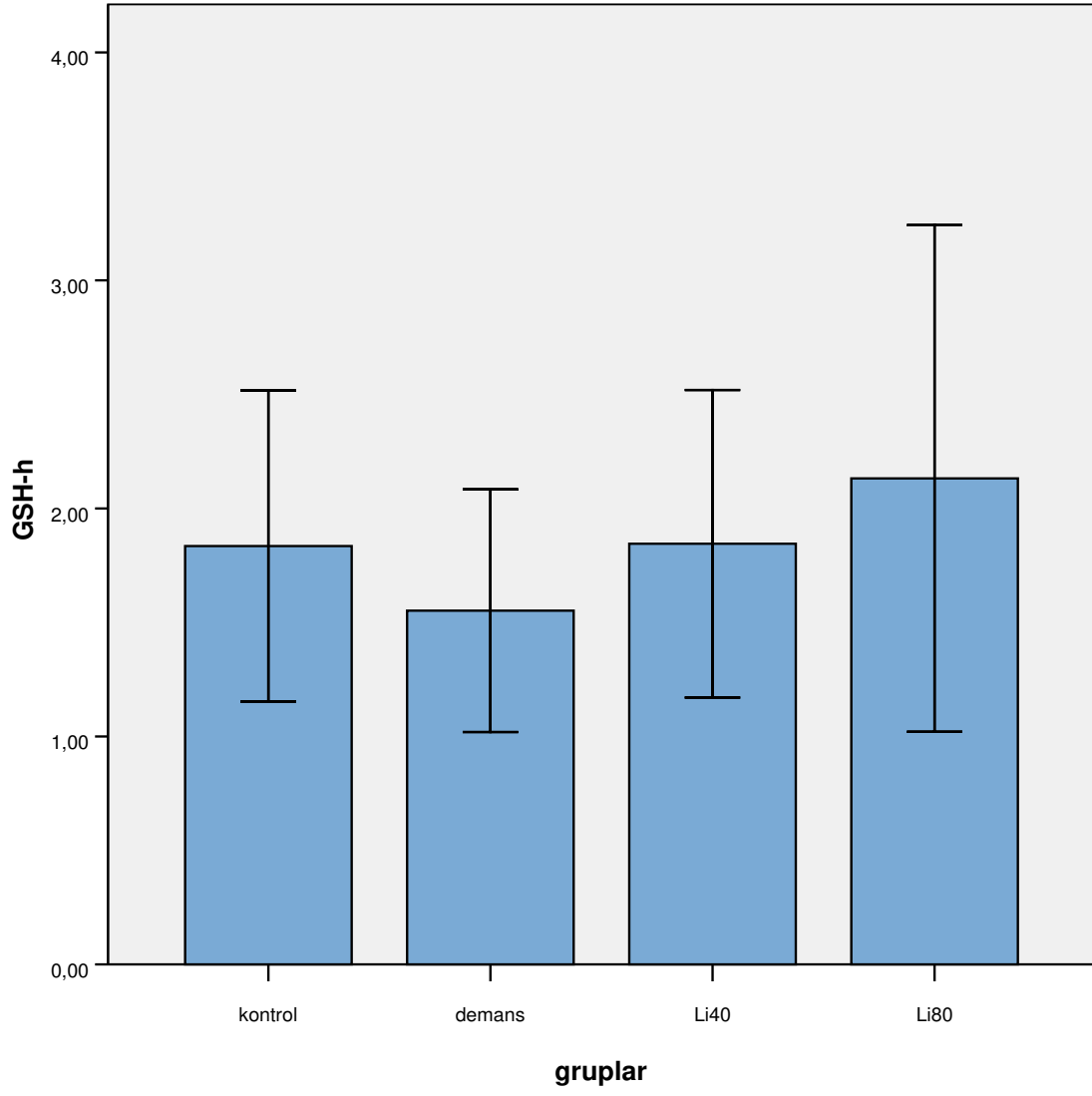
Grafik 3: Kortikal dokuda NO düzeylerinde kontrol ile demans, Li-40 ve Li-80 gruplarının karşılaştırılması (*p=0,01, **p=0,03, ***p=0,08)



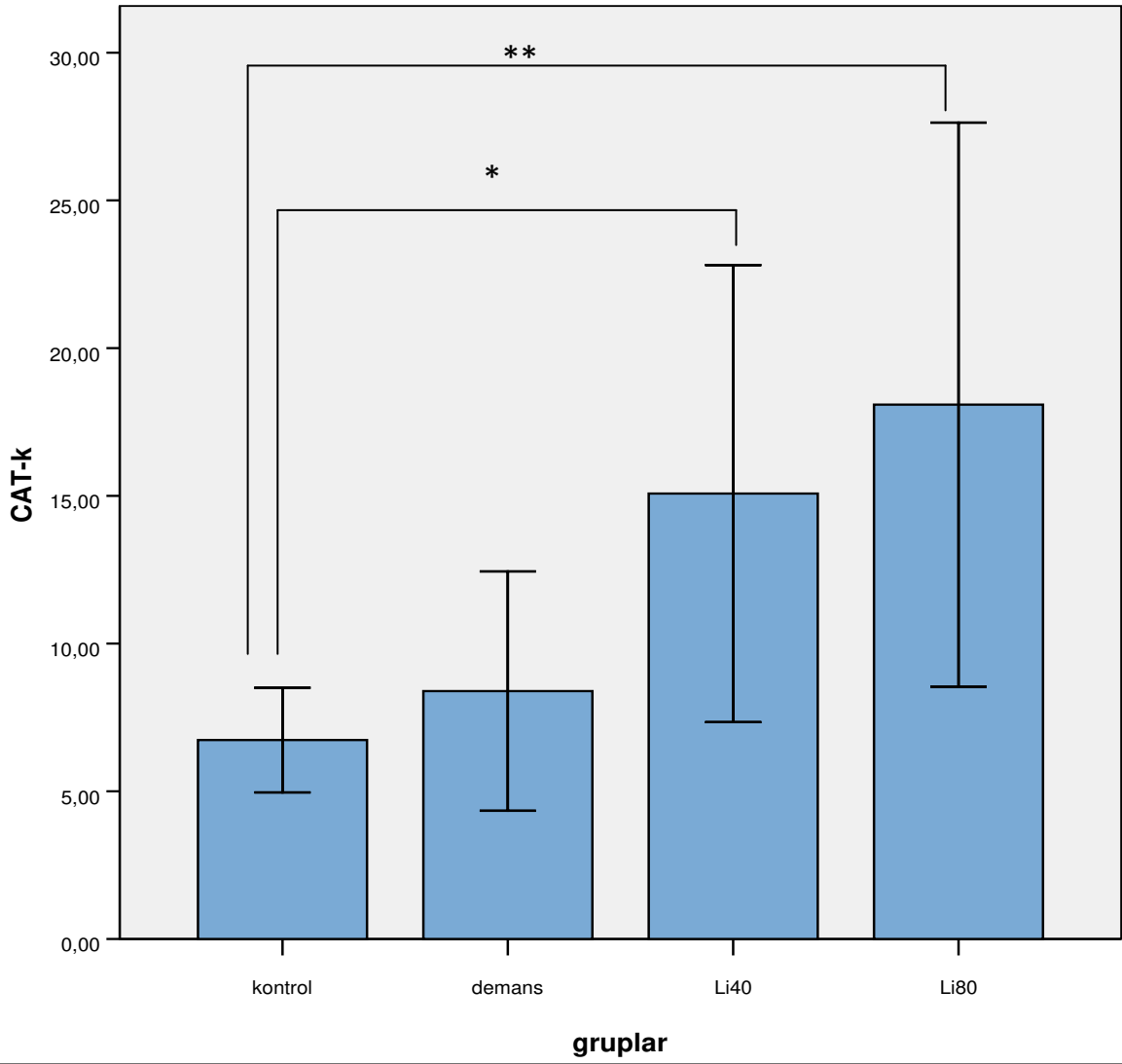
Grafik 4: Hipokampal dokuda NO düzeylerinin her dört grupta karşılaştırılmasına dair grafik ($p>0,05$)



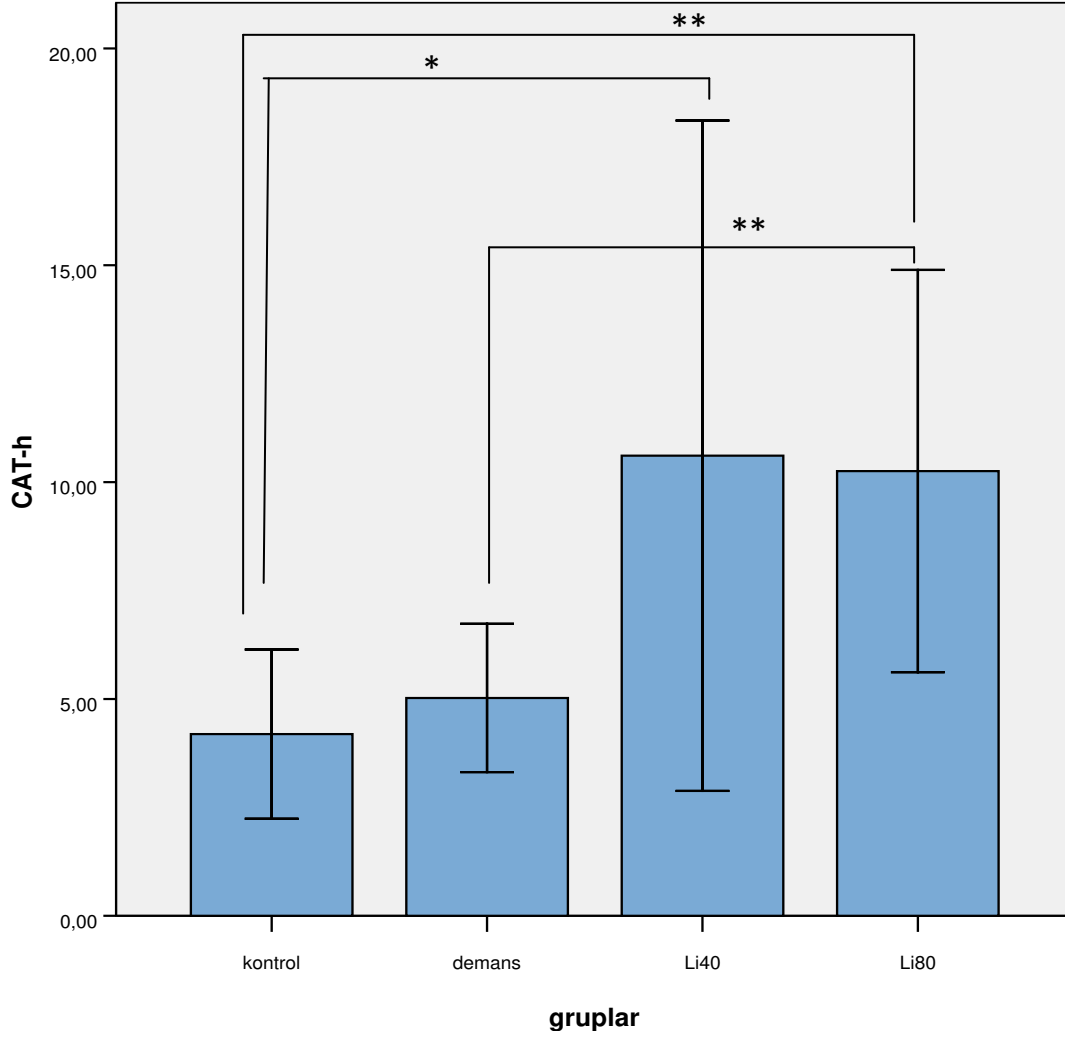
Grafik 5: Kortikal dokuda GSH-k düzeylerinde her dört grup arasında anlamlı farklılık ($p=0,003$) olmakla birlikte ikili karşılaştırmada tek anlamlı farklılık kontrol ile demans grupları arasında saptandı (* $p=0,02$).



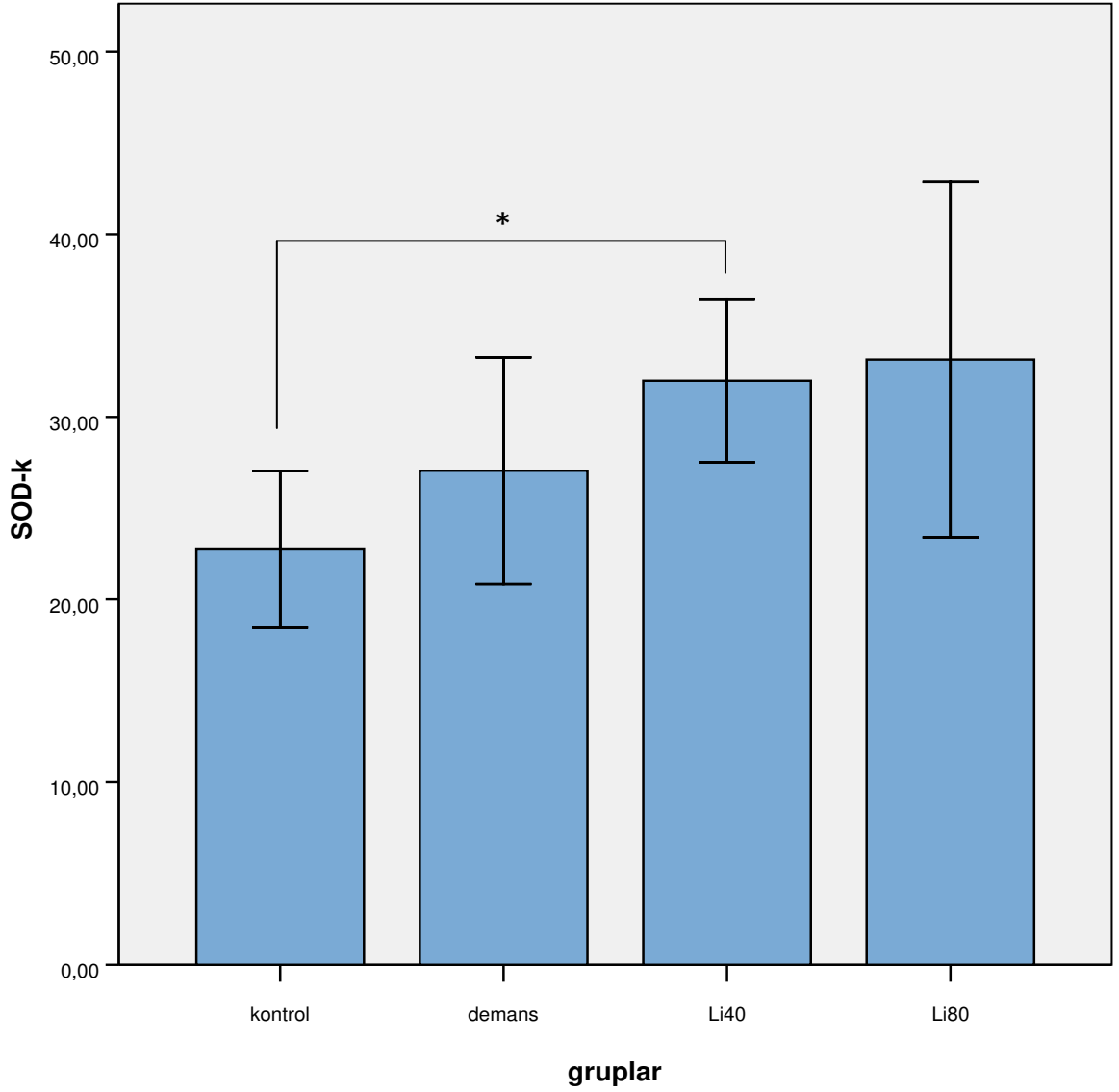
Grafik 6: Hipokampal dokuda GSH-h düzeylerinde her dört grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$)



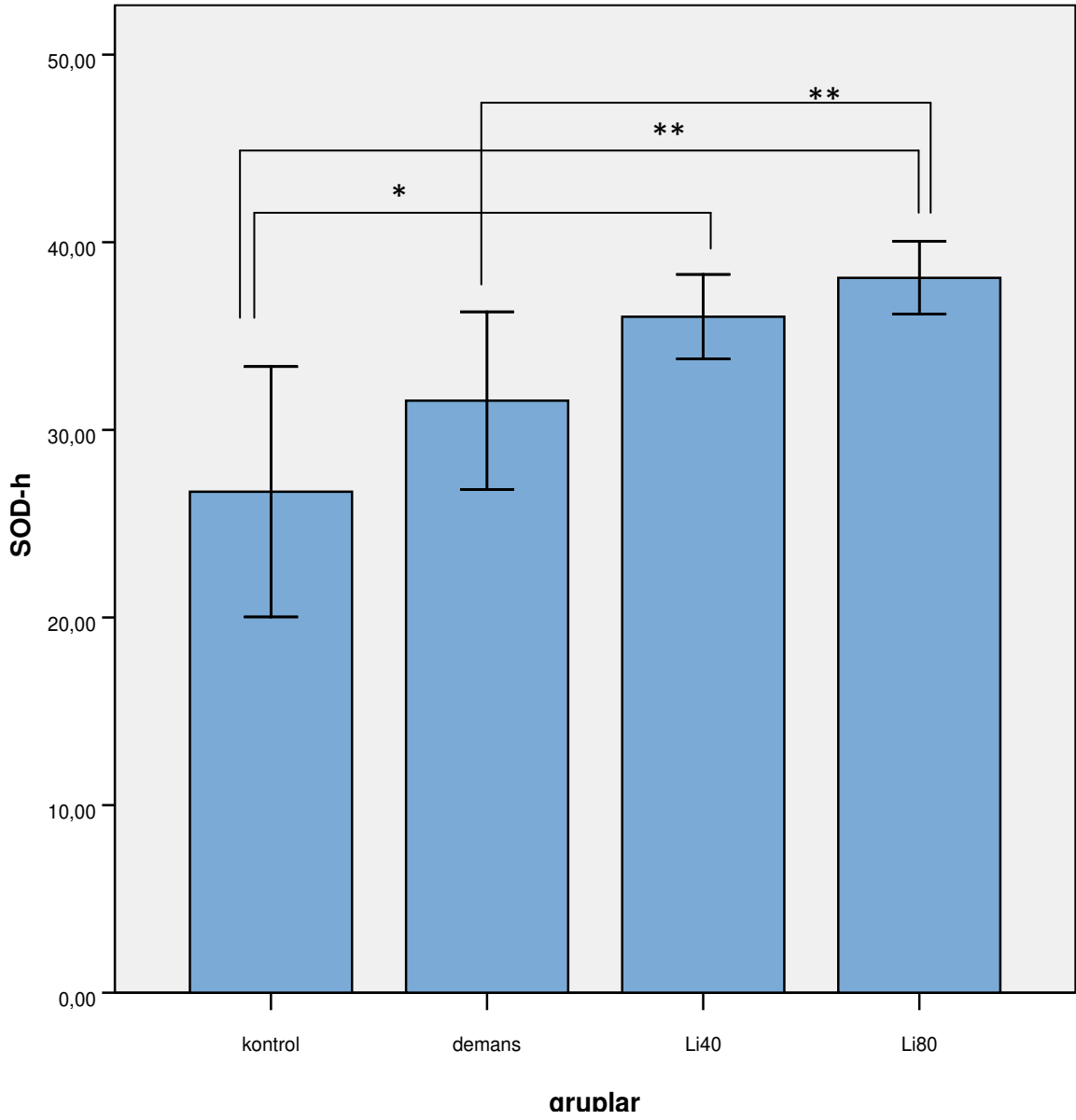
Grafik 7: Kortikal dokuda CAT-k düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık ($p=0.011$) ve ikili karşılaştırmada kontrol grubu ile Li-40 ($*p=0.016$) ve Li-80 gruplar ($**p=0.004$) arasında anlamlı farklılık izlendi.



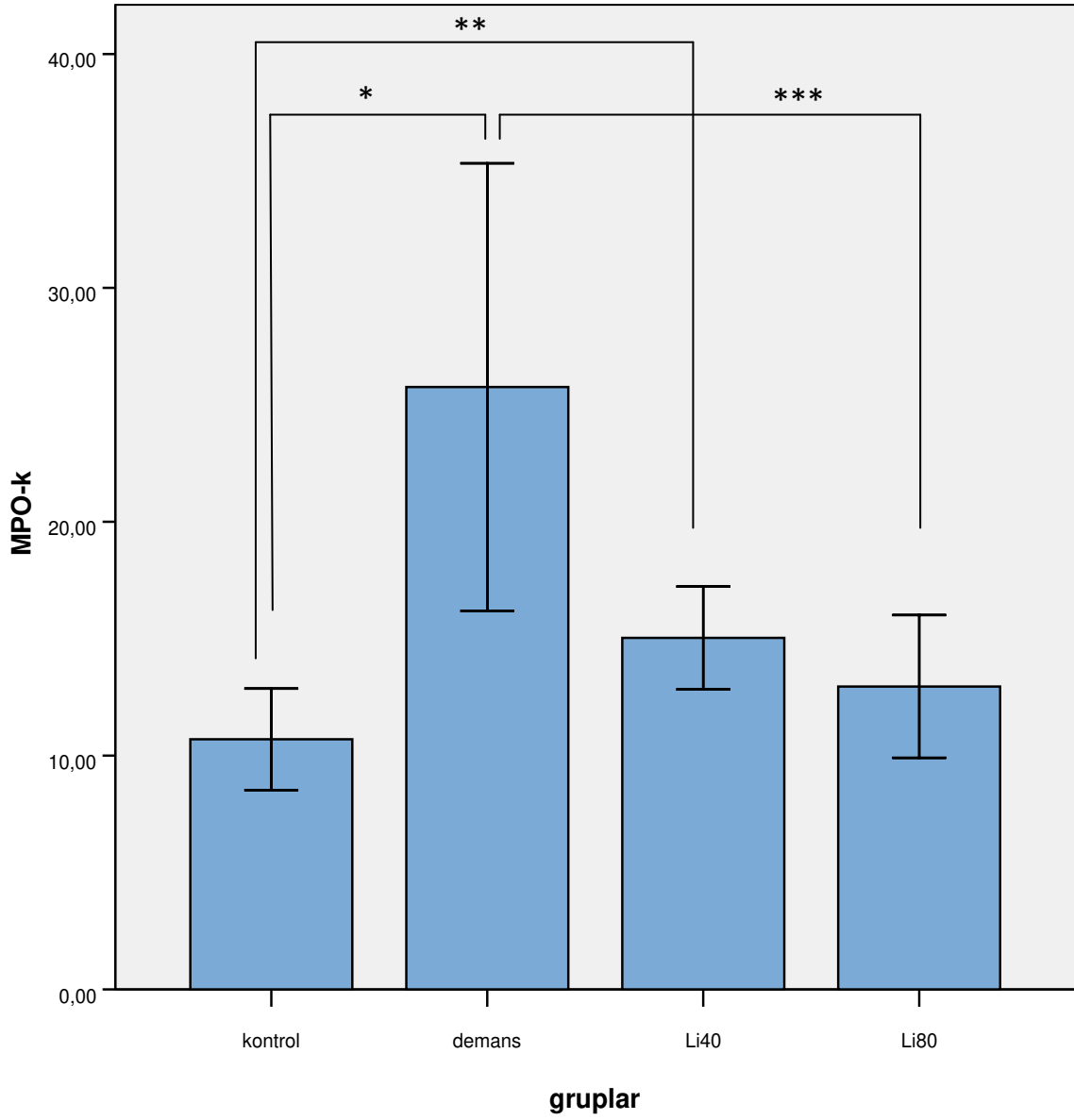
Grafik 8: Hipokampal dokuda CAT-h düzeylerinde gruplar arası farklılık izlendi ($p=0.009$), ikili karşılaştırmalarda kontrol ile Li-40 ($*p=0.025$) ve Li-80 ($**p=0.01$) grupları arasında ve demans ve Li-80 ($**p=0.01$) grupları arasında anlamlı fark bulundu.



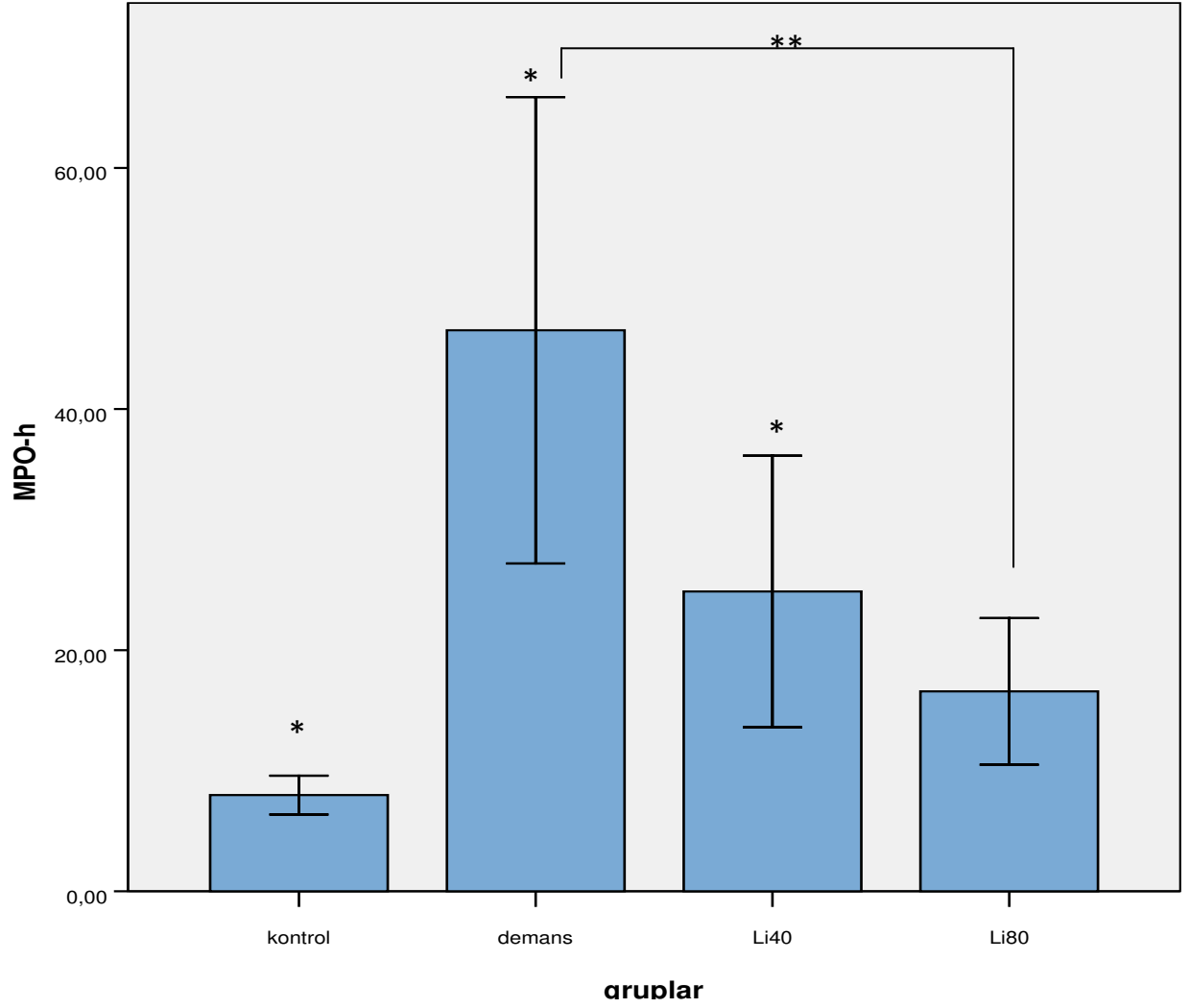
Grafik 9: Kortikal dokuda SOD-k düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.038$). İkili karşılaştırmada kontrol grubu ile Li-40 grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($*p=0.025$)



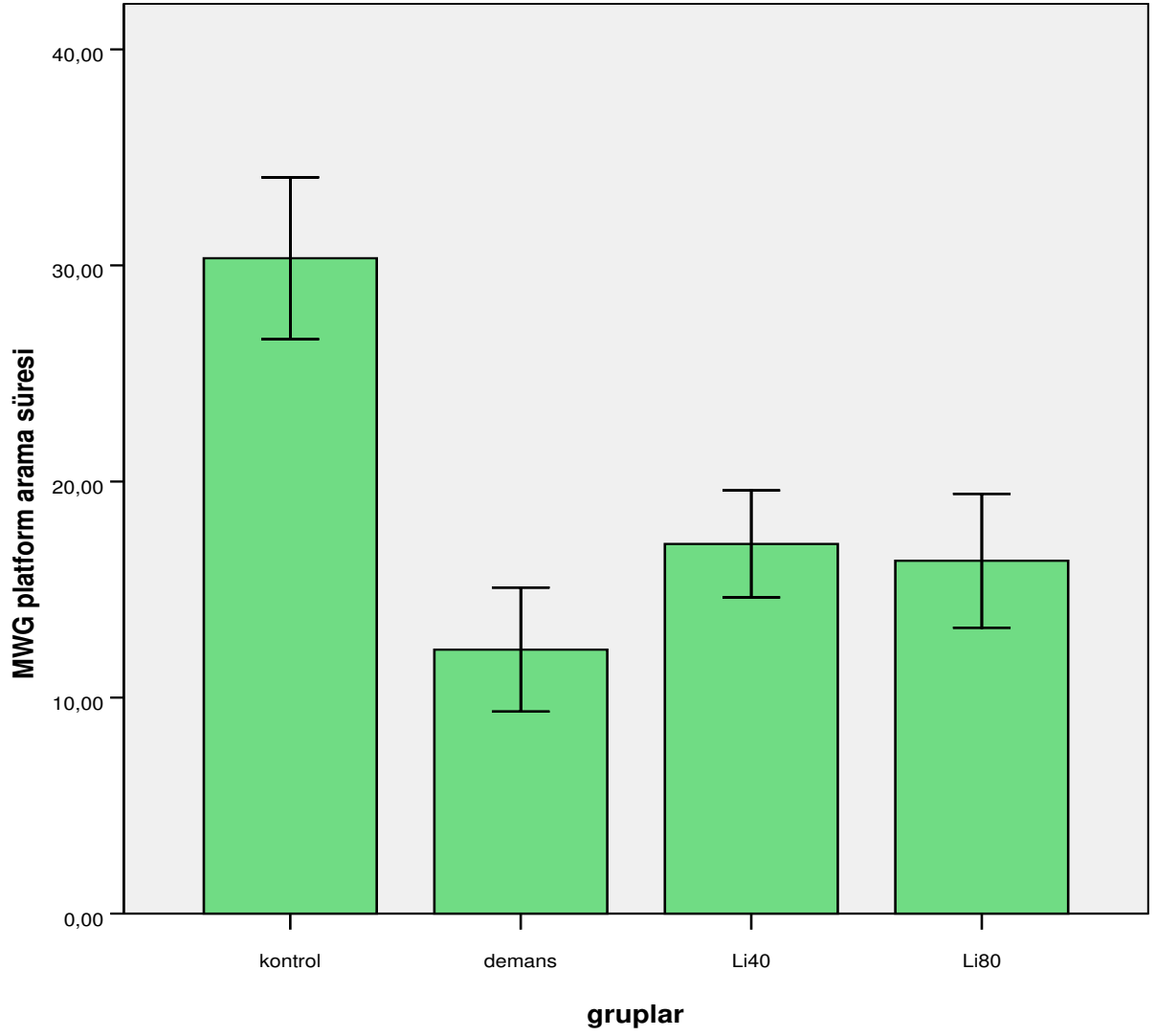
Grafik 10: Hipokampal dokuda gruplar arası SOD-h düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık yanında ($p=0.003$), kontrol ile Li-40 ($*p=0.01$) ve Li-80 ($**p=0.006$) grupları ve demans ve Li-80 grupları arası fark ($**p=0,01$) istatistiksel olarak anlamlı idi.



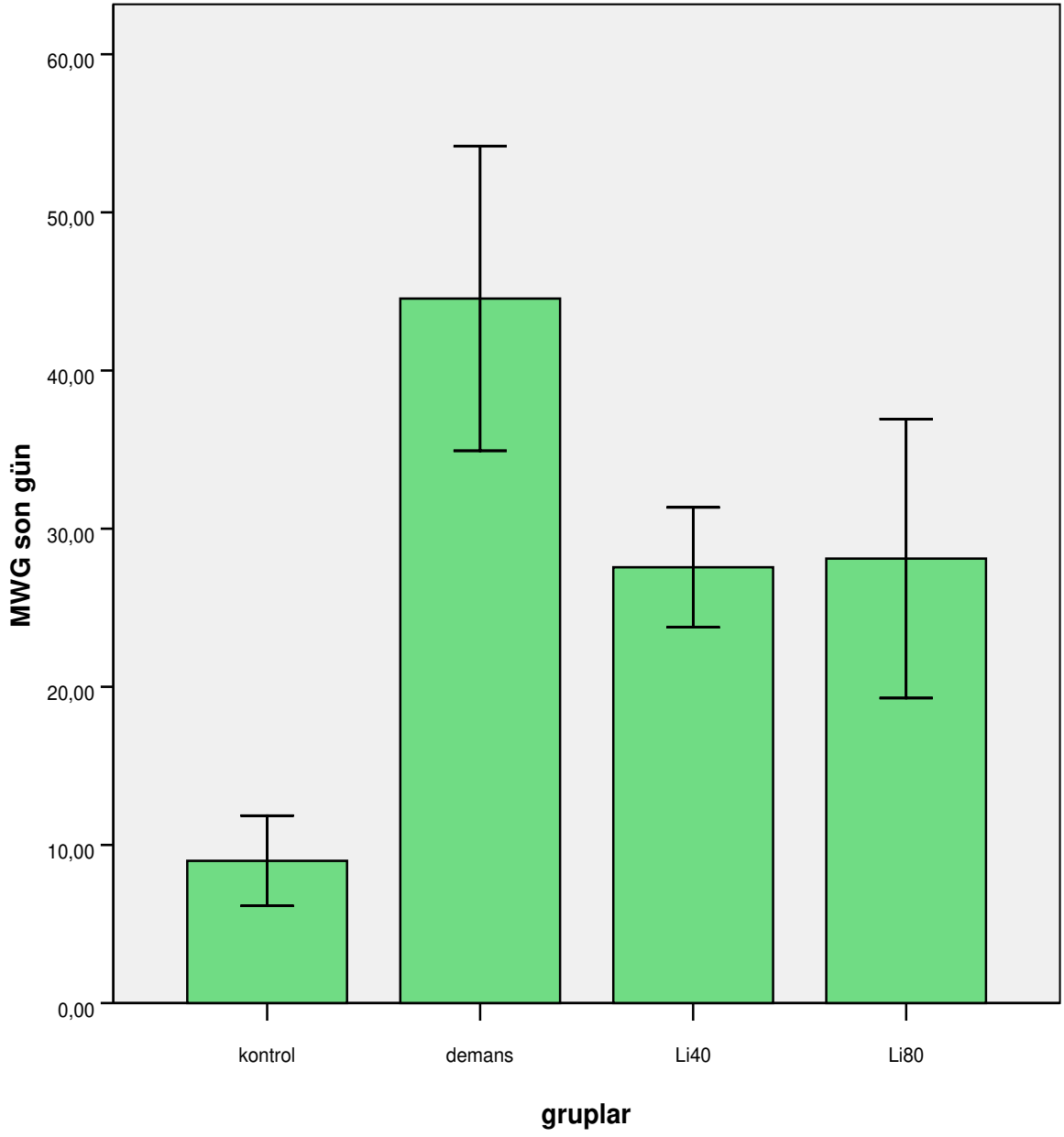
Grafik 11: Tüm gruplar arasında MPO-k düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmakla beraber ($p=0.016$), kontrol ile demans ($*p=0.037$) ve Li-40 ($**p=0.01$) gruplar arasınada, demans ve Li-80 ($***p=0.025$) gruplar arasınada istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.



Grafik 12: Hipokampal dokuda MPO-h düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık yanında kontrol ile demans (*p=0.004), Li-40 (*p=0.004)ve Li-80 (*p=0.004) grupları arasında ve demans ile Li-80 grupları arasında anlamlı fark saptandı (**p=0.004).



Grafik 13: MWG testinde son gün hedef platformu arama süreleri dört grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$).



Grafik 14: MWG testinde son gün hedef platformu bulma süreleri dört grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$).

Her dört grup karşılaştırıldığında Morris Water Gaze (MWG) testinde son gün verileri ve platformu arama süreleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. MWG son gün verileri gruplar için sırasıyla (kontrol, demans, Li-40, Li-80) $9\pm3.7\text{sn}$, $44.55\pm12.52\text{sn}$; $27.55\pm4.92\text{sn}$; $28.11\pm11.47\text{sn}$ ($p=0,00$). MWG son gün platformu arama süreleri de benzer olarak anlamlı farklılık gösterdi. Gruplara dair veriler sırasıyla $30.33\pm4.8\text{sn}$, $12.2\pm3.7\text{sn}$, $17.11\pm3.2\text{sn}$, $16.33\pm4.9\text{sn}$ ($p=0.00$). İstatistiksel farklılık kontrol ve demans grupları ($p=0.00$), kontrol Li40 ($p=0.00$) ve kontrol Li80 ($p=0.00$) grupları arasında da mevcuttu. Demans ve Li40 grupları arasında son gün verileri ($p=0.001$) ve platform arama süreleri yönüyle anlamlı farklılık ($p=0.011$) saptandı. Benzer farklılık demans ve Li 80 grupları arasında da son gün verileri ($p=0.024$) ve platform arama süreleri ($p=0.049$) açısından da mevcuttu. Ancak Li40 ve Li80 grupları arasında bu iki parametre yönüyle istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi.

7. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda sıçanlarda diffüz kortikal iskemi ile oluşturduğumuz vasküler demans modelinde lityum tedavisinin oksidatif stres yükünü azalttığı izlendi. Çalışılan tüm parametreler korteks düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Benzer olarak hipokampal doku örneklerinden yapılan analizlerde de GSH-h ve NO-h hariç diğer GSH, SOD, CAT ve MPO değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmiştir. Tedavi alan gruplar karşılaştırıldığında Li-40 ve Li-80 grupları arasında ne oksidatif stres markerları ne de MWG test verilerinde anlamlı fark saptanmazken, sadece patolojik değerlendirmede CA1 nöronları apoptotik hücre sayımında Li-80 de daha az apoptoz izlenmiştir. Ancak istatistiksel anlamlılıktan bahsedebilmek için grup sayısı yetersizdir.

Oksidatif stres göstergelerinden hipokampal dokuda NO düzeyi verilen lityum tedavisi sonucunda anlamlı değişiklik göstermedi. Oysa kortikal dokuda NO ($\mu\text{M/g}$) düzeyi kontrol grubunda ($0,059\pm0,047$) düşük saptanırken, demans ($0,5\pm0,4$), Li 40($0,27\pm0,25$), Li 80 ($0,22\pm0,13$) gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. NO-k yönüyle kontrol ve diğer tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut olup aynı farklılık demans grubu ile Li-40 ve Li-80 grupları arasında saptanmadı. Çalışmada her ne kadar lityum tedavisinin kortikal dokuda NO değerinde azalmaya neden olsa da bu demans ve lityum alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde bulunamadı. Hipokampal dokuda da NO düzeyi yönüyle gruplar arasında istatistiksel farklılık izlenmedi. Bu nedenle lityum tedavisinin hipokampusta değil ancak kortikal dokuda NO düzeyini azaltıcı etkisi olduğu, buna karşılık demans grubuyla tedavi gören gruplar arasında belirgin farklılık olmadığı sonucuna varıldı. Lityum GSK-3 enzimine inhibe ederek NOS ekspresyonu azaltır, öte yandan lityum aktif oksijen radikallerinin üretimini azaltarak ve aynı anda NO sentazini stimüle etmektedir (126) .

Çalışmamızda yer alan bir diğer parametre GSH idi. Oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynayan GSH, sitozolik GSH redoks döngüsünde substrat olarak rol alır, ROS'a karşı direkt olarak da savunma yapabilmesi dolayısıyla oksidasyonda önemli role sahiptir (127,128).

Beyindeki GSH derişimi 1-3 mM'dır ve GSH homeostasisi baskın olarak GSH yapıtaşlarının beyin içerisindeki sirkülasyonu ile sağlanmaktadır. Bununla birlikte beyinde GSH sentezi için gereken yapıtaşları kan-beyin engelini geçerek beyne ulaşmaktadırlar. GSH derişiminin beyin astrositlerinde nöronlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Reaktif

oksijen türlerinin detoksifikasyonundan başka, GSH protein agregatlarının oluşumuna karşı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korumaktadır (128).

Çalışmamızda hipokampal GSH düzeyinde değil ama kortikal GSH değerlerinde her 4 grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol ve Li-40 ve Li-80 grupları arasında anlamlı farklılık yok iken, tedavi alan gruplar (Demans grubuyla Li-40 ve Li-80 grupları) arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Lityum tedavisi ile GSH kortikal dokuda belirgin olarak artmakta ve muhtemel kronik diffüz iskemiye sekonder yanıtta belirgin GSH artışını sağlayarak, antioksidan savunma sisteminin önemli bir parçasına katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak oluşturduğumuz vasküler demans modelinde lityum tedavisinin dozdan bağımsız olarak GSH-k düzeyinde anlamlı artışa yol açtığı ve vasküler demansta GSH üzerinden olumlu tedavi edici etkisi olabileceğini desteklemektedir. Literatüre bakıldığında benzer bulgular saptanmıştır. Kronik lityum kullanımında GSH seviyesi ve ekspresyonu ile GSH üretiminde kilit rol alan enzim GCL sentezi anlamlı bir şekilde artırmaktadır. Bu da lityumun antioksidan etkinliğini artırarak nöroprotektif etkinliğini desteklemektedir (128).

CAT genelde tüm canlı organizmalarda bulunan hidrojen peroksit gibi toksik özellikli substratı su ve oksijene çevirmede yer alan bir enzimdir. Bu yönüyle oksidatif strese karşı koruyucu özelliği vardır. Çalışmamızda yer alan parametrelerden biri de CAT idi. Kortikal ve hipokampal CAT değerlerine bakıldığında her 4 grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Veriler incelendiğinde demans grubunda kronik diffüz iskemi ile CAT düzeyinin kontrole göre daha fazla yükseldiği görüldü. Bunun reaktif bir yanıt olduğu düşünüldü. Bununla beraber lityum tedavisi alan gruplarda dozla ilişkisiz CAT aktivitesinde demans grubuna göre belirgin artış ve anlamlı farklılık izlendi. Bulgularımız lityum tedavisinin CAT üzerinden antioksidatif etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu durum dozdan bağımsız olup demans tablosunda gözlenen reaktif CAT enzim artışının olumlu etkilerinin lityum alınmasıyla daha artabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız kronik diffüz kortikal iskemi ile ilişkili oksidatif strese karşı bir yanıt olarak gelişen koruyucu mekanizmada lityum tedavisinin olumlu etkilerini desteklemektedir.

Bir diğer çalışılan parametremiz ise SOD olup bu enzim reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzimlerdendir. Korteks dokularında SOD incelendiğinde çalışılan dört grup arasında SOD-k düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Sırasıyla kontrol, demans, Li-40 ve Li-80 gruplarında giderek artan düzeyler saptanmakla birlikte ikili karşılaştırmalarda tek istatistiksel anlamlılık kontrol ve Li-40 grupları arasında saptandı. Benzer olarak hipokampal SOD değerlerinde de her 4 grup arasında anlamlı fark mevcuttu.

Kontrol ile demans ve demans ile Li-40 grupları arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte kontrol grubu ile Li-40 ve Li-80 grupları arasında, demans grubu ile Li-80 grupları arasında ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Sonuçta kronik iskemide antioksidan olan SOD enziminin hipokampusta ve kortekste belirgin olarak arttığı ve bunun oksidatif strese karşı gelişmiş bir reaktif yanıt olduğu, bununla beraber lityum tedavisi ile bu yanıtın daha belirgin arttığı düşünüldü. Literatürde bulgularımızı destekliyen veriler mevcuttur. Sıçanlarda manide uzun dönem lityum tedavisinin oksidatif parametreler üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada lityum uygulaması ile SOD düzeyleri kortikal alanlarda hipokampusa karşı benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur (131).

Daha önceden belirtildiği gibi SOD superoksid radiküllerini hidrojen perokside (H_2O_2) indirgemektedir. CAT enzimi oluşan hidrojen peroksiti su ve oksijene çevirerek antioksidan etki göstermektedir. Kronik lityum uygulanmasının hem SOD hem de CAT seviyelerini birlikte artırması, aşırı H_2O_2 artışına bağlı oluşabilecek hücrel hasarı engelleyerek antioksidan rol oynamaktadır (132).

Bir diğer güçlü oksidan etkili enzim ise MPO'dur. Literatürde lityum uygulanması sonucunda lökositlerden salınan bazı proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı ve bunun sonucunda dokulara daha az granülosit infiltrasyonu izlendiğine dair veriler mevcuttur. Dokularda granülosit infiltrasyonunun azalmasıyla beraber salınacak MPO miktarında da anlamlı azalma saptanmıştır. Bunun oluşabilecek doku hasarı önlenebileceği düşünülmektedir (7).

Çalışmamızda diğer parametrelerde olduğu gibi hem korteks, hem de hipokampal dokularda MPO düzeyleri incelendi. Her 4 grup arasında MPO-k ve MPO-h düzeyleri yönüyle anlamlı farklılık mevcuttu. Hem kortikal hem de hipokampal MPO değerlerinin Li alan gruplarda demans grubundan düşük, kontrol grubu düzeylerine ise daha yakın olduğu izlendi. Korteks MPO değerleri gruplar arasında ikili karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile Li-40 ve demans grupları arasında, demans ve Li-80 grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Hipokampal değerler ikili incelendiğinde kortikal verilerle paralel olarak demans ve Li-40 arası farklılığın anlamlı olmadığı ancak diğer tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı. Lityum tedavisi ile güçlü oksidan etkili MPO düzeyleri kontrol grubundaki düzeylere yakın derecede düşük elde edildi. Bu da diğer oksidatif göstergelerde olduğu gibi lityum tedavisinin antioksidan etkisini destekler niteliktedir. Sonuçta lityum tedavisinin 40 ve 80 mg/kg olarak farklı iki dozajda verilerek uygulandığı bu çalışmada doz ile ilişkisiz lityumun kronik diffüz kortikal iskemi ile

oluşturulan vasküler demans modelinde hem hipokampal hem kortikal alanda antioksidan etki gösterdiği lehine bulgular elde ettik.

Çalışmanın bir diğer basamağı Bilateral karotid arter oklüzyonu ile oluşturulan diffüz kortikal iskemiye bağlı vasküler demans modelinde MWG testi ile sıçanlarda kognitif etkilenmeleri değerlendirmek idi. Bu test esnasında 6 gün boyunca sıçanlar yüzdükleri havuzda platformun yerini öğrenmeleri değerlendirildi. Grafik 2’de de izlendiği üzere lityum tedavisi alan iki grupta da son günde platformu bulma süreleri demans grubuna göre daha kısa idi. Ancak platformu en kısa sürede bulanlar kontrol grubu oldu. Bu da lityum tedavisinin dozla ilişkisiz olarak kognitif öğrenmeye olumlu etkisi olduğunu destekler düzeyde idi. Yine benzer olarak platform kaldırıldığında lityum alan gruplar kontrol grubuna yakın performans gösterdi. Bu gruplar demans grubuna göre platformun olduğu kadranda daha uzun süre yüzerek platformu aramışlardır. Ancak Li-40 ve Li-80 grupları arasında bu yönle herhangi bir farklılık kaydedilmemiştir.

Patolojik incelemede ise iskemiye duyarlı hipokampal CA1 nöronlarında apoptotik hücreler değerlendirildi. Buna göre kontrol grubunda (0,46), diğer üç gruba göre apoptoz en az izlenirken, en fazla CA1 apoptotik hücreler demans (5,06) grubunda görüldü. Li-40 (2,5) ve Li-80 (1,33) grupları karşılaştırıldığında Li-80 grubunda apoptoz daha az idi. Ancak patolojik değerlendirmeye alınan gruplardaki sayı istatistiksel analiz yapmak için yeterli değil idi.

Verilerimiz lityumun bilateral karotid arter oklüzyonu uygulanarak oluşturulan kronik kortikal diffüz iskemi ilişkili vasküler demans modelinde gelişen oksidatif strese karşı oluşan savunma yanıtı üzerine verilen farklı dozajları (40 mg/kg ve 80 mg/kg) ile ilişkisiz olarak olumlu etkilerini desteklemektedir.

8. SONUÇ VE ÖZET

Günümüzde yaşlı popülasyonun artmasıyla ateroskleroz, serebral iskemi ve vasküler demans giderek daha önemli bir hal almıştır. Çalışmamızda sıçanlarda bilateral internal karotid arter oklüzyonu ile oluşturduğumuz serebral kortikal difüz iskemi ve vasküler demans modelinde farklı iki dozajda (40 mg/kg ve 80mg/kg) lityum tedavisinin etkilerini inceledik. Çalışmamızın üç ayağı mevcuttu; beyin dokusunda oksidatif stres göstergelerinin biyokimyasal analizi, Morris Water Maze (MWG) testi ile öğrenme yeteneğinin değerlendirilmesi ve histopatolojik yönüyle hipokampal iskemiye duyarlı CA1 nöronlarında oluşan apoptoz. Biyokimyasal olarak beyin dokusunda incelenen parametreler (NO, GSH, SOD, CAT, MPO) hem hipokampal hem de kortikal dokuda değerlendirildi. Çalışılan tüm oksidatif parametreler korteks düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. Hipokampal doku örneklerinden yapılan analizlerde GSH ve NO anlamlı farklılık göstermezken, kortekste GSH, SOD, CAT ve MPO değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlendi. Çalışılan parametrelere bakıldığında lityum tedavisinin yüksek ve düşük dozlarından bağımsız olarak oksidatif stres yükünün göstergesi olan NO düzeyini kortikal dokuda azalttığı izlendi. Bunun yanı sıra oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynayan GSH enzimi kortikal dokuda demans grubunda kontrole göre düşük izlenirken lityum tedavi alan her iki grupta da belirgin artış izlendi. Hidrojen peroksid gibi toksik özellikli substratı su ve oksijene çevirmede yer alması dolayısıyla CAT antioksidan etkiye sahiptir. Bir diğer reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzim ise SOD'tur. Çalışmamızda CAT ve SOD hem hipokampal hem de kortikal dokuda kortikal difüz iskemiye reaktif olarak belirgin yüksek saptanmış olup, bu artışın lityum tedavi alan gruplarda demans grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu izlendi. Güçlü oksidan MPO enzimi ise kortikal difüz iskemi ile beraber artış göstermekte ancak lityum tedavisi alan her iki grupta da bu artışın belirgin daha düşük düzeylerde hatta kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu görüldü.

Bulgular lityumun dozdan ilişkisiz olarak özellikle CAT ve SOD enzimlerinde reaktif artışa yol açarak ve çalışılan her beş parametre üzerinden antioksidatif özelliği ile uyumludur. Sadece biyokimyasal yönüyle değil MWG testi verileri de öğrenme yeteneğinin lityum alan her iki grupta benzer düzeyde demans grubuna göre anlamlı oranda daha iyi olduğunu desteklemektedir. Her ne kadar sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamasa da histopatolojik incelemede de lityum tedavisi ile hipokampal CA1 nöronlarında daha az apoptoz gözlenmiştir. Verilerimiz lityumun kronik kortikal diffüz iskemi ile ilişkili

vasküler demans modelinde gelişen oksidatif strese karşı oluşan savunma yanıtı üzerinden doz ilişkisiz antioksidatif etkilerini desteklemektedir.

Ucuz ve kolay elde edilebilir olmasının yanında belirgin antioksidatif etkileri başka hastalıklarda da gösterilen lityumun kronik difüz kortikal iskemi ve vasküler demans tedavisinde de yer alabileceğini düşünmekteyiz. Ancak literatürde lityumun antioksidan etkilerine dair yeterli çalışma mevcut olmayıp, daha ziyade deneysel hayvan modellerinin yer aldığı çalışma verileri göz önündedir. Bu nedenle daha geniş ve kapsamlı çalışma protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Böylelikle gelecekte vasküler demansta lityumun da içinde yer alabileceği yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir.

9. Summary and Conclusion

With the increase in elderly population, atherosclerosis, cerebral ischemia and vascular dementia have become more and more significant. We investigated the effects of 40mg/kg and 80mg/kg Lithium therapies in Diffuse Cerebral Cortical Ischemia and Vascular Dementia induced in Rats by bilateral Carotid artery occlusion.

These are the 3 pillars of our study:

1. Analysis of biochemical markers of oxidative stress in brain tissue,
2. Evaluation of learning ability utilizing Morris Water Gaze (MWG) test,
3. Histopathological aspects of apoptosis in hippocampal ischemia-sensitive CA1 neurons.

Biochemically studied parameters in brain tissue (NO, GSH, SOD, CAT, MPO) were evaluated in hippocampal and cortical tissues. Oxidative parameters at the level of the cortex have shown significant differences between groups. In analyses of Hippocampal samples, GSH and NO have shown no meaningful differences, similar to cortical findings, regarding the values of GSH, SOD, CAT, and MPO, there were statistical significance amongst groups. Looking at the studied parameters, independent from dosage, lithium was associated with a decrease in cortical tissues of the oxidative stress indicator NO. Moreover, while GSH (the enzyme that plays an important role in cell protection against oxidative stress) was low in cortical tissues in dementia group compared to the control group, it increased significantly in both groups under lithium therapy. CAT, which plays an important role in the conversion of Hydrogen Peroxide to water and oxygen, and SOD, which is the primary antioxidant working against reactive oxygen species, were both increased in reaction to diffuse ischemia in Hippocampal and cortical tissues. That increase was statistically significantly more in the group receiving lithium therapy than in the dementia group. The strong oxidant MPO enzyme increased along with the cortical diffuse ischemia, yet in the two groups receiving lithium therapy, this increase was less prominent, it was even close to the values in the control group. Lithium therapy, independent from dosage, caused a reactive increase especially in CAT and SOD, and the studied 5 parameters were also compatible with antioxidant properties. Apart from the biochemical aspect, MWG test data showed an increase in learning ability in groups receiving lithium compared to the dementia group. Despite the fact that statistical comparison was not possible due to insufficient numbers, histopathologic examination has shown that there were less apoptosis in hippocampal CA1 neurons. Our data supports the antioxidant effects of lithium against oxidative stress in the vascular dementia model related to chronic cortical diffuse ischemia. We think lithium can have a role in the treatment of chronic cortical diffuse ischemia and vascular dementia due to its antioxidant effects that we also shown in other diseases, its availability and cheap prices. However, in literature studies supporting lithiums antioxidant properties are insufficient, instead, we have data derived from studies on experimental animal models. Therefore more comprehensive study protocols are needed. This way, future therapy strategies can be developed for vascular dementia.

10. KAYNAKLAR

1. Soygür H. Bakımevlerinde yaşlı bakımı ve psikolojik değerlendirme. Demans Dizisi, 2000;2:32-40
2. Robillard A. Clinical diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement*, 2007; 4:292-298.
3. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clinical Immunol*, 1999;19(4): 223-30
4. Rocca W, Hofman A, Brayne C. et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980-1990, prevalence findings. *Annals of Neurology*. 1991;30: 381-390.
5. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-d-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95: 2642-2647.
6. Nonaka S, Katsube N, Chuang DM. Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsants, phenytoin and carbamazepine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286:539-547.
7. Gomez-Estrada H, Hernandez-Delgado J, Diaz-Esquivel P. Decreased myeloperoxidase activity of mice polymorphonuclear leukocytes by lithium carbonate treatment. 1984. 15(4):287-91.
8. Rossor MN. The dementias. *Neurology in Clinical Practice*, 3. Baskı, 2. Cilt, WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel, CD Marsden (Ed), Butterworth-Heinemann, U.S.A. 2000;1701-1718.
9. Current Population Reports & Special Studies Sixty-five and over in the United States U.S. Government Printing Office, Washington, DC. 1996; 23-190.
10. Tuncer E. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, 1. baskı, ANTIP Yayınları Ankara. 2000: 595-606.
11. Beers MH, Berkow R. Merck Manuel of Geriatrics. Merck & Co.,Inc Organ Systems: Neurologic Disorders. USA 1995; 1129-1249.
12. Santacruz K, Swagerty D. Early diagnosis of dementia. *Am Fam Physician* 2001;63(4):703-71.

13. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol* 2009 Feb;16(2):168-73.
14. Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother* 2007 April ;7(4):407–22.
15. Vitali P, Migliaccio R, Agosta F, Rosen HJ, Geschwind MD. Neuroimaging in Dementia *Semin Neurol* 2008 September;28(4):467–83.
16. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer Disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2009;66(3):300-305.
17. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C: Vascular risk factors and dementia: how to move forward. *Neurology* 2009 Jan 27;72(4):368-74.
18. Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:296-304.
19. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004;292:2901-2908.
20. Engin Eker: Alzheimer hastalığı, Sempozyum Dizisi 2008 Mart;62:85-110
21. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C: Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002;249:1423-1432.
22. Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM: Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995;52:612-619.
23. Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K: Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke* 2002;33:1999-2002.
24. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, et al: Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-716.
25. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303.
26. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M. Mild cognitive impairment-beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.

27. Frank AR, Petersen RC. Mild cognitive impairment. In: Duyckaerts C ve Litvan I (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., Edinburgh 2009;89:217-21.
28. Meyer J, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci* 2002;201:19-25.
29. Hachinski VC. Preventable senility. A call for action against the vascular dementias. *Lancet*. 1992;340:645-648.
30. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1995;14:240-257.
31. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct Dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;7874:207-210.
32. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of onset and occurrence of dementia after hospitalized cerebral infarctions in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-634.
33. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31:1494-1501.
34. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, Tseng CL, Chan S, Williams JB, Remien RH, Hauser WA, Stern Y. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000;54:1124-1131.
35. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: A population based study in Rochester, Minnesota *Neurology* 1996;46:154-159.
36. Censori B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, et al. Dementia after first stroke. *Stroke* 1996;27:1205-1210.
37. Chui H: Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone* 2001;3:40-51.
38. Leys D, Henon H, Pasquier F. White matter changes and poststroke dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:25-29.
39. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke: Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* 1997;28:785-792.
40. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, Cross DT, Gropen TI, Mohr JP, et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: A thalamocortical disconnection syndrome. *Neurology* 1992;42:1966-1979.

41. Verhey FR, Lodder J, Rozendaal N, Jolles. Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1996;15:166-172.
42. Shui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology* 1992;42:473-480.
43. Roman GG, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
44. Lezak M.D, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment* (4th edition). Oxford University, New York Press, 2004;194-223.
45. Lekeu F, Magis D, Marique P. The California Verbal Learning Test and other standard clinical neuropsychological tests to predict conversion from mild memory impairment to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2010; 32(2):164-73.
46. Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 2002;203-204.
47. Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, et al. The cognitive syndrome of VaD: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;(13):21-9.
48. Sella F, Wolff V, Marescaux C. The cognitive pattern of vascular dementia and its assessment. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2004; 4(2):79-86.
49. Bayles K, Tomoeda C. *Cognitive-communication disorders of dementia*. San Diego: Plural Publishing Inc. 2007 Jan;86-87.
50. Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: A meta-analysis. *Neuropsychology* 2009;23(4):411-23.
51. Allender J, Kasniak AW. Processing of emotional cues in patients with dementia of the Alzheimer's type. *International Journal of Neuroscience* 1989;46: 146-55.
52. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN), *Stroke* 1996; 27:30-36.
53. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: *Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders: Vascular Dementia*. Third Edition. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. (eds) Printed in the United States of America, Butterworth-Heinemann 2000;70:1721-1729.

54. Gürvit İ.H. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In; Nöroloji. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları. Öge AE, Zarko Bahar S, Bilgiç B.(eds) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2011:443-512.
55. Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebro-vasc Dis* 1993;3:3-23.
56. El-Mallakh RS, Jefferson JW. Prethymoleptic use of lithium. *Am J Psychiatry* 1999; 156:129.
57. Jefferson JW, Greist JH. Lithium In Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th Ed. Sadock BJ, Sadock VA.(eds) Philadelphia, PA, ABD. 2007;2839-2850.
58. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J Am Med Assoc* 1949;139:685-688.
59. Schou M. The early European lithium studies. *Aust NZJ Psychiatry* 1999;33:39-47
60. Özlem Donat Eker, M. Çağdaş Eker . Psikiyatride Güncel yaklaşımlar - Current approaches in psychiatry 2010;2(1):26-51
61. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR, et al. Neural and development actions of lithium. A unifying hypothesis. *Cell* 1989;59:411-41
62. Manji HK, Bechuk JM, Moore GJ. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression of mood stabilizing agents. Therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 1999;60:27-39
63. Lenox RH, McNamara RK. Papke RL, et al. Neurobiology of lithium. An update. *J Clin Psychiatry* 1998;59:37-47
64. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic action. *Am J Psychiatry* 1996;153: 151-162
65. Ozaki N, Chuang DM. Lithium increases transcription factor binding to AP-1 and cyclic AMP- response element in cultured neurons and rat brain. *J Neurochem* 1997;69:2336-2344
66. Chen G, Yunan P, Hawyer DB, Potter Wz, Manji HK. Increase in AP-1 transcription factor DNA binding activity by valproic acid. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:235-245
67. Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K, Uchida A, Kasahara J, Fukunaga K, et al. Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 protein expression in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci* 2004;19:2281–2287.

68. Padiath QS, Paranjpe D, Jain S, Sharma VK. Glycogen synthase kinase 3 β as a likely target for the action of lithium on circadian clocks. *Chronobiol Int* 2004;21:43–55.
69. Iitaka C, Miyazaki K, Akaike T, Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3 β in the mammalian circadian clock. *J Biol Chem* 2005;280:29397–29402.
70. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006;311:1002–1005.
71. Nishizuka Y. Intracellular signaling hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 1992;258:607-614
72. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv.* 2004;4:259–272.
73. Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H. New twist on neuronal insulin receptor signaling in health, disease, and therapeutics. *J Pharmacol Sci.* 2005;99:128–143.
74. Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. The Wnt/ β -catenin signaling pathway as a target in drug discovery. *J Pharmacol Sci.* 2007;104:293–302.
75. Manji HK, Bersudsky Y, Chen G, Belmaker RH, Potter WZ. Modulation of protein kinase C isoenzymes and substrates by lithium: the role of myoinositol. *Neuropsychopharmacol* 1996;15:370-381.
76. Manji HK. Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res* 1992;570:333-340.
77. Lenox RH, McNamara RK, Watterson JM. Myristoylated Alanine rich C Kinase substrate (MARCKS). A molecular target for therapeutic action of mood stabilizers in the brain. *J Clin Psychiatry* 2003;105:81-86.
78. Zorilla Zubilete M. Mechanism of action of lithium: intracellular signaling pathways. *Vertex* 2003; 51: 45-52.
79. Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995;41:1819-1828.
80. Miller MA, Benowitz NL. Lithium. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*, 4th edition, NewYork, Lange Medical Books/McGrawHill 2004:243-246.
81. Word RJ, Peters TJ. Free radicals. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Kaplan LA, Pesce AJ (eds). Mosby Year Book, Inc. 1996;765-777.

82. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*. 1998; 98(10):1-4.
83. Sorg O. Oxidative stres: a theoretical model or biological reality. *C.R.Biologies*, 2004;327:649-662.
84. Floyd RA. DNA damage and repair in *Oxidative Damage and Repair*. Davies KJA. Ed. Pergamon Press 1992;32;175-180.
85. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989; 82: 747-752.
86. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res* 1994; 954:1969-1975.
87. Bowler R.P, Crapo J.D. Oxidative Stres in Allergic Respiratory Diseases. *J. Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):349-356.
88. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189:41-54.
89. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004;266:37-56.
90. Castalo S, Caposso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002; 73:1-6.
91. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer RF, Limson J, Weintraub ST et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin transformation. *Free Rad Biol Med* 2000;29:1177–85.
92. Havateen BH. The biochemistry and medical significance of the flovonoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:66-207.
93. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 25. Yıl 10. baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık 2002;282-283.
94. Serarslan G, Altug E, Konaş T, Atik E, Avcı G. Caffeic acid phenethyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(6):709-15
95. Maher P, Schubert D. Signaling by reactive oxygen species in the nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1287-1305.
96. Son S, Lobkowsky EB, Lewis BA. Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE): Synthesis and X-Ray crystallographic analysis. *Chem Pharm Bull* 2001;49:236-38.

97. Wang X, Bowman PD, Kerwin SM, Stavchansky S. Stability of caffeic acid phenethyl ester and its fluorinated derivative in rat plasma. *Biomed Chromatogr* 2007; 21:343-350.
98. Türköz Y, Özerol E. Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Roller. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1997; 4 (4):453-46.
99. Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiology Scand* 1993;145(3):201-27.
100. Nara K, Konno D, Uchida J, Kiuchi Y, Oguchi K. Protective effect of nitric oxide against iron-induced neuronal damage. *Journal of Neural Transsmisssion* 1999;106: 835- 848.
101. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *Journal Leukoc. Biol* 1993;54 (2):171-8.
102. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmac Reviews* 1991;43(9):109-37.
103. Chatzipanteli K, Wada K, Busto R, Dietrich WD. Effects of Moderate Hypothermia on Constitutive and Inducible Nitric Oxide Synthase Activities After Traumatic Brain Injury in the Rat. *Journal of Neurochemistry* 1999;72(5):2047-2052.
104. Demougeot C, Garnier P, Mossiat C, Bertrand N, Giroud M, Beley A, Marie C. N-Acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury. *Journal of Neurochemistry* 2001;77(2):408-415.
105. Meram I, Aktaran Ş. Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri. *Arşiv* 2002; 11, 299-304.
106. Greenblatt DY, Ndiaye M, Chen H, Kunnimalaiyaan M. Lithium inhibits carcinoid cell growth in vitro. *Am J Transl Res.* 2010 May 10;2(3):248-53.
107. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and Safety of Long-Term Fluoxetine Versus Lithium Monotherapy of Bipolar II Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Substitution Study . *Am J Psychiatry* 2010 Jul;167(7):792-800.
108. Roncero C, López-Ortiz C, Barral C, Sáez-Francàs N, Rovira M, Casas M. Adicciones. Concomitant lithium and methadone treatment in a bipolar patient: a case report 2009;21(2):167-72.
109. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000;48:740–754.

110. Mendes CT, Mury FB, de Sa ME et al. Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:16–22.
111. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimers disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007;190:359–360.
112. Nonaka S, Chuang DM. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport*. 1998;9:2081–2084.
113. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium upregulates the cytoproective Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9):82-96.
114. Gray NA, Zhou R, Du J. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 5):3-17
115. Hashimoto R, Fujimaki K, Jeong MR. Neuroprotective actions of lithium. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. Japan 2003;105(1):81-6.
116. Hamilton, D.A., Sutherland, R.J. Blocking in human place learning: dence from virtual navigation. *Psychobiology* 1999;27:453–461.
117. Hamilton D.A, Driscoll I, Sutherland R.J. Human place learning in a virtual Morris water task: some important constraints on the flexibility of place navigation. *Behav. Brain Res*. 2002;129:159–170.
118. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:403-6.
119. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*. Colowick,S.P.,Kaplan and L. Packer (Eds.). Academic Press, London 1984;105:121-125.
120. Beutler E, Durgun O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963;51:882-888.
121. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide ismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
122. Navarro-Gonzalves, JA. C. Garcia-Benayas, and J. Arenas, Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin. Chem*. 1998;44:679-681.
123. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. Suzuki K, Ota H, Sasagawa S, Sakatani T, Fujikura T. *Anal Biochem*. 1983 Jul 15;132(2):345-52.

124. Asselbergs FW, Reynolds WF, Cohen-Tervaert JW, Jessurun GA, Tio RA. Miyeloperoksidaz polimorfizminin koroner arter hastalığı, kardiyovasküler olayları ile ilgili. *Am J Med.* 2004;116:429-430.
125. Kazachenko AV, Dzeranov NK, Plotnikov Elu, Golovanov SA, Zorov DB, Kirpatovskii VI. Mechanism of action and efficacy of lithium chloride in thermal ischemia of the kidney. 2009 Jul-Aug;(4):19-24.
126. Skaper et al 1999 S.D. Skaper, M. Floreani, M. Ceccon, L. Facci and P. Giusti, Excitotoxicity, oxidative stress, and the neuroprotective potential of melatonin, *Ann N Y Acad Sci* 1999;890:107–118.
127. Dringen R. and Hirrlinger J., Glutathione pathways in the brain, *Biol Chem* 384 ;2003:505–516.
128. Bharath S., Hsu, M., Kaur, D. Rajagopalan, S. Anderson, J.K. Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochemical Pharmacology* 2002;64:1037-1048.
129. CUI J. Glutathione in Neuroprotective effects of mood stabilizing drugs lithium and valproate. *Neuroscience* 2007; 144:1447–1453.
130. Luciano K. Jornada, Samira S. Valvassori, Amanda V. Steckert, Lithium and valproate modulate antioxidant enzymes, *February* 2011;45(2);162-168.
131. SonG C. Killen A.A., Leonard B.E. Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in neutrophils of sham-operated and olfactory-bulbectomised rats following chronic treatment with desipramine and lithium chloride. *Neuropsychobiology* 1994:24-30
132. Bowler R.P, Crapo J.D. Oxidative Stress in Allergic Respiratory Diseases. *J. Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):349-356.