



***Salvia multicaulis* VAHL (LAMIACEAE) UÇUCU YAĞININ
SKOPOLAMINE İLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER
TİPİ DEMANS RAT MODELİNDEKİ ETKİLERİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR: DAVRANIŞSAL YAKLAŞIMLAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Atilla AYGÜN (121110106)
Anabilim Dalı: Botanik**

**Danışman: Prof. Dr. Eyüp BAĞCI
Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 13.01.2017
ŞUBAT-2017**

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***Salvia multicaulis* VAHL (LAMIACEAE) UÇUCU YAĞININ
SKOPOLAMINE İLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER TİPİ
DEMANS RAT MODELİNDEKİ ETKİLERİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR: DAVRANIŞSAL YAKLAŞIMLAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Atilla AYGÜN (121110106)

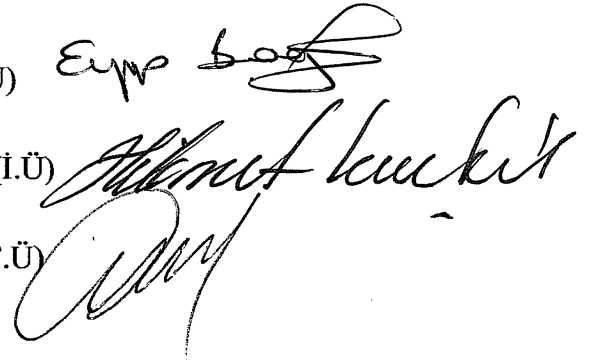
Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 24.02.2017

Tezin Savunulduğu Tarih: 06.02.2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Eyüp BAĞCI (F.Ü)

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Hikmet GEÇKİL (İ.Ü)

: Doç. Dr. Ebru ÖNALAN (F.Ü)



TEŐEKKÖR

Tez konumu belirleyen ve çalışmalarımı yönlendiren ve her konuda destek olan danışman hocam Prof. Dr. Eyüp BAĞCI' ya, tezimin bütün aşamalarında sabırla ilgilenen ve deney hayvanları konusunda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Arş. Gör. Emel AKBABA' ya, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama, eşime en içten duygularımla teőekk r ederim.

Atilla Aygün

ELAZIĞ-2017



ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) demansla seyreden en yaygın ve gittikçe ilerleyen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Patofizyolojisi ile ilgili önemli özellikleri belirlenmiş olmasına rağmen hala AH'nın kesin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde hastalığın tedavisi mevcut değildir. *S.multicaulis* uçucu yağının AH modeli üzerindeki etkilerinin birçok test kullanılarak ortaya konması sağlık alanında ülkemizin doğal kaynaklarının değerlendirmesini sağlayacaktır. Bu çalışmada Türkiye'de doğal yayılış gösteren *S.multicaulis*'in uçucu yağının hayvanlarda skopolamin ile oluşturulan Alzheimer tipi demans sıçan modelinde sinir koruyucu etkileri araştırılmıştır. *S.multicaulis* uçucu yağının AH en önemli semptomları olan hafıza bozuklukları, endişe ve depresyon gibi davranışsal semptomları üzerine etkileri incelenmiştir. Türkiye'de ve Dünya'da geleneksel ve alternatif tıpta başta nörolojik hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta kullanılan *S.multicaulis* *Lamiaceae* familyasına aittir. Doğal yetişme habitatlarından toplanan bitki türüne ait örnekler uçucu yağları izole edilmiş ve uçucu yağ bileşenleri GC-MS ve GC-MS/FID sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Farmakolojik bir yöntem olan skopolamin enjeksiyonu ile AH hayvan modeli oluşturulmuştur. Davranış testlerinden önce kontrollü olarak uçucu yağ (*SEO*%1 ve *SEO*%3) solunumuna maruz bırakılmıştır. *S.multicaulis* uçucu yağının sıçanların algı ve mekan hafıza becerilerindeki etkilerine ek olarak endişe ve antidepresan etkileri Y -Labirenti Testi, Radyal Kol -Labirenti Testi, Yükseltilmiş Artı -Labirenti Testi ve Zorunlu Yüzme Testi olan in vivo davranışsal yöntemler ile ölçülmüştür. *S.multicaulis*' dan elde edilen uçucu yağın skopolamin uygulanan sıçanlarda algıyı artırıcı etkileri Y-labirenti kullanılarak araştırılmıştır. Skopolamin uygulanan ratlarda uçucu yağ uygulamasının spatial hafıza üzerindeki etkilerinin gözlenmesi için yapılan bir diğer test radyal kol labirenti testidir. Radyal kol labirenti testi için kullanılan parametreler işleyen hafıza hataları ve referans hafıza hataları olmak üzere 2 çeşittir. *S.multicaulis* uçucu yağının skopolamin bağlantılı endişe üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Yükseltilmiş artı labirenti testi kullanılmıştır. Zorunlu yüzme testi, *S.multicaulis* uçucu yağının skopolaminle ortaya çıkan depresyon benzeri davranışa karşı etkilerini test etmek için kullanılmıştır. *S. multicaulis* uçucu yağı Alzheimer tipi demans modelinin tedavisine yönelik ipuçları sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: *S.multicaulis*, Alzheimer, in vivo, Demans, skopolamin

ABSTRACT

STUDIES ON THE EFFECTS OF ALZHEIMER TYPE DEMANS RAT MODEL CREATED WITH ESSENTIAL OIL, *Salvia multicaulis* VAHL (LAMIACEAE), by SKOPOLAMINE: BEHAVIORAL APPROACHES

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common and progressive neurodegenerative diseases followed by dementia. Although the important features of its pathophysiology are well established, the precise causes of AD are still not fully understood. Currently, there is no treatment for the disease. The introduction of the effects of *S. multicaulis* essential oil on the AD rat model using a number of tests will allow the assessment of natural resources of our country in the health field. In this study, neuroprotectant effects were investigated in Alzheimer type dementia rat model which is formed with scopolamine in animals by *S. multicaulis* essential oil which is naturally distributed in Turkey. The effects of *S. multicaulis* essential oil on behavioral symptoms such as memory disorders, anxiety and depression, which are the most important symptoms of AD, have been examined. *S. multicaulis* belongs to the family of *S. multicaulis* Lamiaceae which is used in many diseases, especially neurological diseases in Turkey and in the world as a natural remedy traditional or alternative medicine. Volatile oils were isolated from the samples collected from natural habitats and volatile oil components were analyzed using GC-MS and GC-MS / FID. The animal model of AD was created by a pharmacological method of scopolamine injection. Prior to the behavioral tests, rats were exposed to inhale essential oils (*SEO* 1% and *SEO* 3%) as control. In addition to the effects of *S. multicaulis* essential oils on cognitive and spatial memory skills of rats, anxiolytic and antidepressant effects were measured by in vivo behavioral methods, such as Y-Lab Test, Radial Arm-Lab Test, Raised Plus-Lab Test and Forced Swimming Test. The effects of enhancing the cognitive activity of *S. multicaulis* essential oil in scopolamine-treated rats were investigated using the Y-maze. Another test for observing the effects of volatile oil application on the spatial memory of rats with scopolamine is the radial arm labyrinth test. The parameters used for the radial arm labyrinth test are memory errors and reference memory errors. The elevated plus maze test was used to assess the effects of *S. multicaulis* essential oil on scopolamine-related anxiety behavior. The Forced Swimming Test was used to test the effects of *S. multicaulis* essential oil against depression-like behavior with scopolamine. *S. multicaulis* volatile may provide clues to the treatment of Alzheimer type dementia model.

Keywords: *S. multicaulis*, Alzheimer, in vivo, Demans, scopolamine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Geleneksel ve Alternatif Tıp.....	4
2.1.1. Aromaterapi	5
2.2. Alzheimer Hastalığı	6
2.2.1. Alzheimer Hastalığı Tanımı.....	6
2.2.2. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi	6
2.2.3. Geleneksel Tıp ve Alzheimer Hastalığı	7
2.2.4. Alzheimer Hastalığı ve Demans	7
2.2.5. Alzheimer Hastalığının Semptomları	8
2.2.5.1. Hafıza bozuklukları.....	9
2.2.5.2. Psikiyatik ve Davranışsal Semptomlar	9
2.2.6. Alzheimer Hastalığı Evreleri	10
2.2.7. Alzheimer Hastalığı Tanısı	11
2.2.8. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri.....	12
2.2.8.1. Yaş	13
2.2.8.2. Genetik özellikler.....	13
2.2.8.3. Eğitim.....	13
2.2.8.4. Cinsiyet	13
2.2.8.5. Kafa Travması.....	14
2.2.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar	14
2.2.8.7. Kronik Stres	14
2.2.8.8. Sigara Kullanımı	14
2.2.8.9. Depresyon	15

2.2.8.10. Çevresel Faktörler.....	15
2.2.9. Alzheimer Hastalığının Patolojisi	16
2.2.9.1. Amiloid Plaklar.....	16
2.2.9.2. Nörofibril Yumaklar	17
2.2.10. Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	17
2.2.10.1. Asetilkolin Esteraz İnhibitörleri.....	17
2.2.10.2. NMDA Reseptör Antagonist	19
2.2.11. Deneysel Alzheimer Modelleri	19
2.2.11.1. Asetik kolinin Aktivitesini Azaltan Modeller.....	19
2.2.11.2. Transgenik Modeller.....	20
2.2.12. Farmakolojik Modeller	21
2.2.12.1. Streptozotosin (STZ) Modeli	21
2.2.12.2. Ketamine Modeli	22
2.3. <i>Salvia</i> Türleri Hakkında Genel Bilgiler	22
2.3.1. <i>Salvia</i> Cinsi Özellikleri.....	22
2.3.2. <i>Salvia multicaulis</i> Vahl.....	23
2.4. Araştırmanın Amacı.....	24
3. MATERYAL VE METOT	25
3.1. Bitkilerin Elde Edilmesi.....	25
3.2. Esansiyel Yağların Eldesi	25
3.3. Kimyasal Analizler	26
3.3.1. GC-FID Analizleri	26
3.3.2. GC MS Analizleri	26
3.4. Rat Uygulamaları.....	26
3.4.1. Hayvanlar.....	26
3.4.2. Skopolamin Enjeksiyonu	27
3.4.3. Uçucu Yağ Uygulaması	27
3.4.4. Davranış Testleri.....	27
3.4.4.1. Y Labirenti Testi (Y Maze Test).....	27
3.4.4.2. Radyal Kol Labirenti Testi (Radial Arm Maze Test)	28
3.4.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirenti Testi (Elevated Plus Maze Test).....	28
3.4.4.4. Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swimming Test).....	29

4. BULGULAR.....	31
4.1. <i>S. multicaulis</i> Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu.....	31
4.2. Davranış Testleri Bulguları.....	34
4.2.1. Y Labirenti Testi.....	34
4.2.2. Radyal Kol Labirenti	34
4.2.3. Yükseltilmiş Artı Labirenti	35
4.2.4. Zorunlu Yüzme Testi	38
4.3. Davranış Testlerinin Korelasyonu	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKÇA.....	49
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. DSM-IV Kriterlerine Göre Alzheimer Tipi Demans	12
Tablo 4.1. <i>Salvia multicaulis</i> Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu.	32



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Uçucu Yağ Eldesi (Clevenger) Apareyi.	25
Şekil 3.2. Radyal Kol Labirenti Testi	28
Şekil 3.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	29
Şekil 3.4. Zorunlu Yüzme Testi.....	30
Şekil 4.1. Kimyasal Kompozisyonu % Grafik.....	31
Şekil 4.2. <i>S. multicaulis</i> Uçucu Yağının Gaz Kromatogramı	33
Şekil 4.3. (a) Spontan değişim yüzdesi (b) İşleyen hafıza hataları (c) Referans hafıza hataları	36
Şekil 4.4. (a) Açık kollarda kalma süresi yüzdesi, (b) Açık-kollara giriş sayısı (c) Geçiş sayıları	37
Şekil 4.5. (a) Yüzme süresi ve (b) Hareketsizlik süresi	39
Şekil 4.6. Pearson's korrelasyon analizleri.	40

KISALTMALAR LİSTESİ

FTD	: Frontotemporal Demans
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AH	: Alzheimer Hastalığı
APP	: Amyloid Precursor Protein
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
SPECT	: Tek Foton Emisyon Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
NFY	: Nörofibriller Yumaklar
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PDAPP	: Platelet-Derived Growth Factor Promoter
MAPT	: Microtubule-Associated Protein Tau
RT	: Retansiyon Zamanlarının
RI	: Retansiyon İndekslerinin

1. GİRİŞ

Çok eski yıllardan beri bitkilerle tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Antik çağlara kadar dayanan bu yöntemlerde kullanılan bitkilerin sayısı da her geçen gün artış göstermektedir. Mezopotamya Uygarlığı döneminde tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin sayısı 250 iken, Eski Yunanlılar döneminde bu sayı 600, Arap-Fars uygarlığı döneminde 4.000, on dokuzuncu yüzyılın başlarında ise 13.000 kadardır. Türkiye, tedavi edici bitkilerin çeşitliliği yönünden zengin bir floraya sahiptir. Güney Avrupa ve Güney Batı Aysa floralarının Anadolu florasında birleşiyor olması, bu bölgeyi bitki çeşitliliği açısından çok zengin kılmaktadır (Kutlular, 2007). Türkiye’de tıbbi olarak kullanılan bitkilerin sayısı kesin olarak bilinmemekle birlikte, 500 civarında olduğu tahmin edilmekte; yaklaşık 200 tıbbi ve aromatik bitkinin ihraç potansiyelinin olduğu belirtilmektedir (Faydalıoğlu ve ark., 2011).

Kronik nörodejeneratif bir bozukluk olan “demans”, anlam olarak “bunama” kelimesi ile eşdeğerdir. Orta ve ileri yaştan itibaren görülmeye başlanan demans, kişinin günlük ve bilişsel fonksiyonları, yani bellek, öğrenebilme, plan yapabilme ve organizasyon işlevlerindeki bozulma olarak kendini göstermektedir (Öztürk, 2012). Demans, klinik bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilişsel ve bellekteki normal seyrinde olması gereken fonksiyonlarda oluşabilecek aksaklıklar, yani fonksiyon bozuklukları ile oluşmaktadır. Beyinde oluşan bu fonksiyon bozuklukları kroniktir (Gür, 2008). Kronik bir hastalık olan demans son zamanlarda Türkiye’de ve dünyada çok sık görülmektedir. 2012 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan raporda demanslı kişi sayısı yaklaşık 35.6 milyon olarak verilmiştir. DSÖ’nün son üç yılı göz önüne alarak tahmini olarak verdiği bu rakamdan hareketle demanslı kişi sayısının yirmi yıl sonra iki katı, 2030’da yaklaşık 65.7 milyon, 2050 yılında ise 115.4 milyon olacağı tahmin edilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerindeki Alzheimer Derneğinin verilerine göre bu ülkede 2013 yılında Alzheimer tanısı konmuş kişi sayısı tahmini olarak 5.2 milyondur. Alzheimer Europe Türkiye’deki demanslı kişi sayısını 2012 yılı itibarıyla 331.513 olarak vermiştir (Şentürk ve ark., 2015).

Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), demanslı vakalarının % 72 si gibi büyük bir oranını oluşturmaktadır (Gür, 2008). Ayrıca demanslı vakalarının %16’sını vasküler demans, %10’ nu frontotemporal demans (FTD) ve %6’sında da

Parkinson hastalığına sebep olan Lewy cisimcikli demans olduğu belirtilmektedir (Gönen Şentürk ve ark., 2015).

Alzheimer hastalığı, progresif, nörodejeneratif bir hastalık olan, beyinde meydana gelen atrofik değişiklikler neticesinde kişinin hafıza, dikkat ve çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklarla karakterize edilen ve demansa sebep olan bir hastalık olarak tanımlanabilir. AH'nın dünyadaki 65 yaş üstündeki bireyler arasındaki demans vakalarının % 50-60'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir. AH, senil plaklar ve nörofibriler yumakları içeren protein birikimi ve ilerleyici nöronal dejenerasyon, çeşitli psikiyatrik ve davranış bozuklukları ile seyrederek ölümle sonuçlanır (Özbeyli, 2016). AH'nin tedavisinde kullanılması için FDA tarafından uygun görülen ilaçların çoğu (takrin, donepezil, rivastigmin, memantin gibi) hastalıkla oluşan kolinerjik açığı kapatmayla ilişkili kognitif disfonksiyon ve bu temelde asetilkolinin yıkılmasından sorumlu asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunu sağlamaktadır (Uçar, 2014).

Uçucu yağların tedavi edici etkisinden dolayı terapötik kullanımlarına aromaterapi denilmektedir. Aromaterapi en sık kullanılan tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden biridir. Aromaterapi yağlarının etken maddelerinin terpenler olduğu düşünülmektedir (Nguyen ve Paton, 2008). Aromaterapi deri veya koku alma yoluyla etki göstermektedir. Aromaterapi demans hastalarında davranışsal ve psikolojik semptomların tedavi edilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Johannessen, 2013).

Bitkilerin toprak üstü kısımlarından ve yaprak, gövde, çiçek ve tohum gibi kısımlarından elde edilen uçucu yağlar düşük moleküler ağırlığa sahip bileşenlerin karışımlarıdır. Uçucu yağların birçok biyolojik aktiviteleri bulunur. Bunlar arasında; antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser aktiviteleri önemli sayılanlardır (Raut ve ark., 2014).

Genelde hoş kokulu bitkilerin bulunduğu *Salvia* L. cinsinin de dahil olduğu Lamiaceae (Ballbabagiller) familyası üyeleri uçucu ve aromatik yağ içermelerinden dolayı farmakoloji ve parfümeri sanayinde önemlidir. Bunlardan eterik yağ elde edilir. Bu familya bir ya da çok yıllık, genellikle salgı tüylü ve kokulu, otsu veya çalimsı bitkileri içermektedir. Gövde genellikle dört köşeli, yapraklar stipulasız, basit veya parçalı, karşılıklı çaprazdır. Çiçekler braktelerin koltuğunda yalancı vertisiller halinde,

brakteler yapraklara benzer veya onlardan farklıdır (Karık, Sağlam ve ark., 2013). Türkiye’de bulunan Lamiaceae familyasına ait cinslerden en önemlileri *Salvia*, *Sideritis*, *Origanum*, *Mentha*, *Phlomis*, *Thymus* ve *Stachys*’dir. Türkiye’de çalışmalar bilhassa tıbbi önemi olan *Salvia*, *Origanum*, *Mentha* ve *Thymus* türleri üzerinde yoğunlaşmıştır. *Salvia* L. cinsi Lamiaceae familyasının en zengin salgı tüyüne sahip olan cinsidir. Birçok *Salvia* türünün uçucu yağlar gıda, ilaç, kozmetik ve parfümeri endüstrisinde yaygın olarak kullanılırlar. Bu bitkilerin, dünyanın pek çok bölgesinde insanlar tarafından tat, koku ve tıbbi özellikleri nedeniyle, ayrıca gıda, eczacılık ve kozmetik amaçlı kullanıldığı not edilmiştir (Karık ve ark., 2013).

Genel olarak halk hekimliğinde gaz söktürücü, yatıştırıcı, diüretik, mide tedavisi, ter kesici, haricen yara iyileştirici ve antiseptik olarak kullanılan *Salvia* L. türleri çok çeşitli biyolojik etkilere (antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiseptik, analjezik, antioksidan, astrenjan, antispazmodik, halusinojenik, merkezi sinir sistemi depresan, antisudorifik, antidiyabetik, antikanser, tüberkülostatik, kardiyovasküler ve insektisit aktiviteler vb.) sahip bitkilerdir (Karık ve ark., 2013).

Salvia multicaulis (Kürt reyhanı), otsu veya çalimsı çok yıllık, nadiren iki yıllık ya da tek yıllık ve habitat olarak kayalık kireçtaşı ve volkanik yamaçlar, şist ve kumlu yamaçlar, hareketli kayalıklarda yetişen, endemik olmayan, çoğu zaman güçlü aromatik bitkilerdir (TUBİVES, 2016). Yaklaşık olarak dünyada 900 tür kaydedilmiştir. Bitki, ağırlıklı olarak hafif ve sıcak iklimlerde yetişir. Bu cinsin bazı üyelerinin ekonomik önemi vardır. Tüm dünyada halk hekimliğinde kullanıldıklarından onların antibakteriyel, antitümör, antidiyabetik, antitüberkuloz faaliyetleri ve parfümeri ve kozmetikte kullanım alanları olduğu tespit edilmiştir (Bağcı ve ark., 2016).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geleneksel ve Alternatif Tıp

Tıbbi bitkilerin tanımlamasını yapmak zor olmakla birlikte; çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılan tatları ve kokuları olan bitkiler aromatik ve tıbbi bitkiler olarak adlandırılmaktadır (Karasu, 2014) şeklinde bir tanımlama yapmak mümkündür. Tarifi yapılan bu bitkiler geçmişten günümüze besin maddesi olarak kullanılmalarının yanında aynı zamanda şifa verici özelliklerinden dolayı tedavide de kullanılmışlardır. Böylesine bir geniş kullanım alanı olan bu bitkiler tıbbi bitkiler ve aromatik bitkiler diye ayrı ayrı adlandırılmak yerine birlikte, yani “tıbbi ve aromatik bitkiler” adı altında anılmaktadırlar. Bu bitkiler, hastalanmadan önce sağlığın korunması, sağlıklı ve konforlu yaşam için kullanılmalarının yanında birçok rahatsızlığın tedavisinde de faydalıdırlar ve bu alanda adı geçen bitkilerden yararlanılmaktadır. Aroma özelliği olan bitkiler tatlarının ve kokularının güzel olması sebebiyle koku ve tat verici olarak kullanılırken tıbbi bitkiler kişisel vücut bakımı, kozmetik ve özellikle beslenme alanlarında kullanılmaktadırlar. Aromatik özellikli bitkiler tat ve koku verici özelliklerinin yanında yine kozmetik ve güzellik ile beslenme alanlarında da kullanılmaktadırlar (Faydalıoğlu ve ark., 2011).

Bitkilerin halk arasında tedavi amacıyla kullanılması insanlık tarihi ile başlar. Milattan önce 50.000 ile yine milattan önce 7.000 seneleri arasında Anadolu da yaşamakta olan “Anadolu insanı” devamlı olarak çevresindeki bitkilerden yararlanmıştır. Hakkârî’nin hemen güneyinde yer alan Şânîdâr mağarasında ortaya çıkartılan 50.000 yıllık Neanderthal mezarı içinde bulunan ve halen de bölge de, tıbbi amaçlar için kullanılan bitki örnekleri (*Alchemilla*, *Althaea*, *Centaurea*, *Ephedra* ve *Muscari* türleri) bu olgunun sağlam kanıtıdır (Faydalıoğlu ve ark. 2013).

Antik çağlardan günümüze gelinceye kadar tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımı git gide artmıştır. 19. yüzyılda 13.000 civarında olan tıbbi ve aromatik bitkilerin Mezopotamya da kullanıldığı miktar 250 adet kadardır (Faydalıoğlu ve ark., 2013). Tıbbi özelliği olan bitkilerden hazırlanan bitkisel ilaçlar, ya işlenmeden doğal halleriyle ya da birkaç bitkinin karışımı yapılması suretiyle bir işleminden geçirilerek tedavi edici ilaç olarak insanların kullanılmasına sunulmaktadır. Buradan da hareketle tıbbi özellikli bitkilerden oluşan ilaçların üç ana unsurunun olduğunu söyleyebiliriz. Bunlardan

birincisi işlenmemiş olan bitki, ikincisi işlenmiş olan bitki karışımı, üçüncüsü de tıbbi özelliği olan şifalı bitkiler (Faydalıoğlu ve ark., 2011).

2.1.1. Aromaterapi

Tedavi edici bitkilerin tarifinde bu bitkiler olduğu gibi aynı zamanda bu bitkiler içerisinde bulunan etken maddeleri ve hem de işlenmiş yada işlenmemiş tıbbi aromatik bitkilerin kullanım alanını çevreleyen geniş bir kapsam bulunmaktadır. Böyle bir açıdan bakıldığında tek bir sınıflandırma yapılamasa da çoğunlukla ait oldukları bitki ailesine, içerilerinde bulunan tıbbi özellikli maddelere, kullanıldıkları alanlara ve tıbbi etkilerine göre sınıflandırılabilirler. Yaygın olarak sınıflandırma şekli içeriklerinde bulunan tıbbi içerikli maddelerine göre yapılan sınıflandırmadır. Tıbbi içerikli bir bitkinin tedavide kullanılabilmesi için kodekslere işlenmiş olması lazımdır. Adı geçen bu kodeksler her devletin kendine göre oluşturdukları resmi içerikli belgelerdir. Türkiye’de 1930, 1940, 1948 ile 1974 yıllarında hazırlanan kodeksler bulunmaktadır (Çelik ve ark. 2007).

Tedavi edici özelliği olan bitkiler kullanılmak suretiyle hazırlanmış olan ilaçlar, insan vücudundaki sindirim ve boşaltım sistemlerinin kolay işlemlerini sağlamaları ve sakinleştirici özellikleri olması sebebiyle ülkemizde ve diğer ülkelerde her geçen gün daha çok kullanılır olmuşlardır (Faydalıoğlu ve ark. 2013).

Şifalı bitkiler sektörü dünyanın farklı bölümlerindeki kırsal bölgelerde sosyokültürel, manevi ve etnofarmakolojik olarak önemli bir pozisyon işgal etmektedir. Bu bitkilerin bileşenleri geleneksek, alternatif ve tamamlayıcı tıpta etkili bir kaynaktır. WHO ya göre gelişmiş ülkelerdeki nüfusun % 80’i hala geleneksel tıbaa güvenmektedir. Günümüzde sentetik ilaçların % 70’i bitkilerden türetilmiştir (Faydalıoğlu ve ark., 2013).

Aromatik bitkiler ve onların ekstraktları, genelde yiyeceklere ya aroma ve tat katmak için yada koruyucu ve tıbbi özellik göstermelerinden ötürü katkı maddesi olarak antik çağlardan beri kullanılmaktadır. Aromatik bitkilerin farmasötik özellikleri, kısmen esansiyel yağlara atfedilir. Uçucu yağlar olarak da bilinen esansiyel yağlar, uçucu aroma bileşenleri içeren konsantre doğal bitki ürünleridir. Antimikrobiyal özelliği olan uçucu yağların bu özellikleri içerilerinde bulunan ve tedavi edici özelliği olan maddenin etki derecesindeki azlık ve çokluğa göre değişmektedir. Üç yüz civarında olan bitki ailesinden yüz adedine yakınının bu yağ türünü içerisinde barındırdığı bilinmekle

birlikte, bu yağlar genellikle çiçekli bitkilerde bulunmaktadır. En fazla uçucu yağ içeren familyalar ise Pinaceae, Lamiaceae (Labiatae), Apiaceae (Umbelliferae), Lauraceae, Myrtaceae, Rutaceae, Asteraceae (Compositae), Piperaceae, Brassicaceae, Verbenaceae ve Ranunculaceae olarak belirtilmiştir. Bu familyalara dâhil uçucu yağ içeren çok sayıda tür bulunmaktadır (Çelik ve ark., 2007).

2.2. Alzheimer Hastalığı

2.2.1. Alzheimer Hastalığı Tanımı

Alzheimer Hastalığı (AH) bellekte, mental işlevlerde ve edinilmiş entelektüel becerilerde ilerleyici bir çöküntü ile giden, çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıklara ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklara neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık demans nedeni olan AH tüm demansların %50-70'ini oluşturmaktadır (Mutluer ve ark., 2016).

Alzheimer hastalığı (AH) Amerikan Ulusal Yaşlılık Enstitüsünün tanımına göre de; hafızada, düşünme yeteneği ve hatta en basit işlerin yapılmasında dahi bozulmaya neden olan geri dönüşümsüz, progresif bir beyin hastalığıdır (www.nia.nih.gov, 2016).

2.2.2. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi

AH, 1960'lara kadar çok nadir görülen ve geç yaşta başlayan bir hastalık olarak biliniyordu. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda bu görüş değişmiştir. AH, otuzlu yaşlarından sonra başlayıp herhangi bir yasta ortaya çıkan, etiyolojisi bilinmeyen, ilerleyici demansa neden olan bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır (Kaya, 2013).

Hastalığa Alzheimer ismini veren kişi Dr. Alzheimer'in klinik şefi Dr. Emil Kraepelin'dir. Kraepelin 1910'da yayınlanan Klinik Psikiyatri kitabında "Senil Beyin Hasarı" başlığından sonra "Alzheimer Hastalığı" terimini kullanmıştır (Selekler, 2010). Alman psikiyatristi ve nöropatolog Alois Alzheimer ilk kez "presenil dementia" vakasını yayınlamış ve bu hastalık daha sonra ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından "Alzheimer Hastalığı" olarak tanımlanmıştır (Selekler, 2010).

Alois Alzheimer, kısa süreli hafıza defekti ve garip davranış belirtileri gösteren hastası Auguste D (Deter)'in ölümünden sonra otopsi yaparak yeni boya teknikleri ile hastanın beyinde "amyloid" plakları ve "neurofibrillary" yumakları gözlemledi.

Deter'in otopsisinde çıkan bulguları 1906 yılında Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresinde bu olguyu “serebral korteksin tuhaf bir hastalığı” adıyla sundu ve bulgularını Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin (Genel Psikiyatri ve Adli Tıp Dergisi) isimli dergisinde “Serebral Korteksin Özgün Bir Hastalığı” başlığı ile yayınladı (Selekler, 2010). 1960'lara gelindiğinde serebral kortikal lezyonların yapısı, spesifik nörotransmitterlerde eksikliklerin anlaşılması ile çalışmalar artık AH üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır (Howard ve ark., 2008). Özellikle 1980'li yıllarda moleküler biyolojik ve genetik alanındaki çalışmalar, AH'deki moleküler değişikliklere yeni bir bakış açısı getirmiştir. 1984'te Glanner ve Wong amiloid beta (A β) peptidini izole edip saflaştırmıştır. 1987'de ise Kang ve arkadaşları A β 'nın öncü proteini olan Amyloid Precursor Protein (APP) klonlamayı başarmışlardır (Howard ve ark., 2008).Yapılan bu çalışmalar, AH' da patogeneze yönelik mekanizmaları aydınlatmak için basamak oluşturmıştır (Howard ve ark., 2008).

2.2.3. Geleneksel Tıp ve Alzheimer Hastalığı

Uçucu yağların terapötik kullanımlarına aromaterapi denilmektedir. Aromaterapi en sık kullanılan tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden biridir (Nguyen and Patton, 2008; Johansen, 2013). Demanslı bireylerde non farmakolojik tedavi yaklaşımlarından birisi olan aromaterapi antipsikotik tedaviye göre hem daha az maliyetli hem de hiç yan etkisi olmayan bir uygulamadır. Esansiyel yağların kullanımı ile ilgili bilinen en eski bulgular M.Ö. 50000 yılına dayanmaktadır. M.Ö. 460- 377 yılları arasında Hipokrat tıbbi bitkiler ile ilgili yazılı eserler bırakmıştır. Aromaterapi kelime olarak koku molekülleri (aroma) ile iyileşme (terapi) anlamına gelmektedir. Aromaterapi sıklıkla masaj, kompres, inhalasyon, ortamın kokulandırılması, banyo, gargara ya da topikal kremlerin içerisinde uygulanabilmektedir. Bu aromateropatik esansiyel yağların sedatize edici etkileri yanı sıra kognisyonu arttırdığı da bilinmektedir (Gönen ve ark., 2015).

2.2.4. Alzheimer Hastalığı ve Demans

Demans bilinçte bozulma olmaksızın, bilişsel fonksiyonların deliryum dışında bir nedenle süregen, ilerleyici ve genellikle geri dönüşsüz olarak bozulmasıdır. Demanslı bireylerde hafıza ve yürütücü işlevlerde (yargılama, hesaplama, planlama, organize davranışlar) bozulma, duygu kontrolü ve çevreye olan ilginin azalması gibi temel klinik özellikler görülür, düşünce içeriği fakirleşir ve kişilik değişiklikleri de

gelişebilir (Canbolat ve ark, 2016).

Alzheimer hastalığı en yaygın demans nedeni olup, tüm demans olgularının %50-70'ini oluşturan önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın görülme sıklığı 65 yaş üzerinde %6-10, 85 yaş üzerinde %30-70'dir (Akdemir ve ark., 2007). AH; moleküler genetik, hücre biyolojisi, biyokimya, sinir bilimi ve yapısal biyoloji gibi biyolojik disiplinlerin de ilgilendiği bir hastalıktır. Yakın hafıza, neden sonuç ilişkisi, konsantrasyon, dil, görsel algılama ve görsel uzamsal fonksiyonları içeren bilişsel fonksiyonların ilerleyici kaybıdır (Kaya, 2013).

Nüfus yaşlandıkça AH'nin görülme sıklığı ve hastalığın yarattığı yük giderek artmaktadır. Yeni tedavilerin de gelişmesiyle AH'nin ve diğer demans alt tiplerinin erken bulgularının tanınması giderek önem kazanacaktır (Keskin ve ark., 2016).

2.2.5. Alzheimer Hastalığının Semptomları

Tüm Alzheimer hastalarda dereceli olarak kognitif, davranışsal ve motor fonksiyonların gerileme göstermekle birlikte hastalığın semptomlarının oluşumunda ve şiddetinde bireysel farklılıklar olmaktadır.

Alzheimer hastalığının üç evresi ve bu evrelerin kendine has semptomları bulunmaktadır. İlerleyici bir hastalık olan Alzheimer hastalığının evrelerinde görülecek semptomların bilinmesi hastalığın tanı ve tedavisi için önemlidir (Özkay ve ark., 2011).

Alzheimer hastalığının erken evresinde hastada; yeni öğrenilenlerin hatırlanamaması, unutkanlık, konuşurken kelime bulamama, hesaplama zorlukları, eşyalarını kaybetme veya yerlerini karıştırma, konuşmaları anlayamadığı için sürekli tekrarlanmasını isteme gibi semptomlar görülür. Hasta yaşadığı bu sorunların etkisiyle sosyal çevresine oryantasyonu zayıflayarak kendini geri çekmeye ve eskiye göre daha pasif bir hayat sürdürmeye başlar.

Hastalığın orta evresinde unutkanlıkta artış konuşurken kelime bulamama aşamasına kadar ulaşır. Tarih ve yer bilgisi kaybolur, çevresindeki kişileri tanıyamama, ajitasyon, halüsinasyon ve delüzyon durumları yaşanmaya başlar. Birey Alzheimer hastalığı öncesinde rahat yapabildiği yemek pişirme ve otomobil kullanma, giyinme, yemek yeme, banyo yapma ve basit kişisel bakım yeteneklerini kaybeder (Cankurtaran, 2016).

Hastalığın şiddetli ve son evresinde ise artık tam bağımlılık aşamasıdır. Fekal ve üriner inkontinans yaşayan hasta beslenme, giyinme gibi fonksiyonları kendi başına yapamayacak hale gelir (Özdemir ve ark., 2016).

2.2.5.1. Hafıza bozuklukları

Hipokampus medial temporal loba yerleşmiş daha büyük bir hafıza sisteminin bir parçasıdır ve yeni hafıza oluşumunda önemli bir rol üstlenmektedir. Her gün yaşanan tecrübelerin kaydedildiği yüksek kapasiteli hafıza olan epizodik hafızanın oluşumunda hipokampusda özellikle CA3 bölgesindeki yoğun bağlantı sistemine büyük katkıları vardır. Hipokampusta oluşan ciddi hasarlanmalar yeni hafıza oluşumunda büyük zorluklara neden olur (İzci ve ark., 2016).

2.2.5.2. Psikiyatrik ve Davranışsal Semptomlar

Alzheimer hastalığının bellek yıkımı ile başlayan kognitif profilinin yanı sıra davranışsal ve psikiyatrik belirtileri de mevcuttur. Kişilik değişiklikleri depresyon ve anksiyete çok erken dönemlerde görülebilir. Hastalık ilerledikçe farklı karakterler kazanabilir ve hastalığın klinik görünümünü belirleyebilir (Ertekin, 2012).

Depresyonun, demansın erken evrelerinde daha sıklıkla görüldüğü ileri sürülmüştür. Genellikle üzüntü, ağlama ve hafif vejetatif belirtilerle kendini gösterir. Özellikle hastanın unutkanlığının farkında olduğu ve sosyal, ailevi ve iş yaşantısında yetersizliklerle karşılaştığı dönemlerde depresyon ağırlaşabilir. Orta evrelerde duygusal labilite, ajitasyon, çoğul fiziksel şikayetler, sosyal içe çekilme gibi belirtiler doğrudan depresyona bağlı olabilir (Tezcan, 2000).

Anksiyete, canlılarca deneyimlenen endişe, korku, bunalı ve içsel gerginlik halidir. Anksiyete, normal bir algı olup; aşırısı anormal olarak değerlendirilmekte ve anksiyete bozuklukları olarak tariflenmektedir. Bu bozukluklar grubunda yaygın anksiyete, panik bozukluğu, agorafobi, özgül fobiler ve sosyal fobi yer almaktadır (Özcan ve ark., 2016).

Delüzyonlar, dış dünyadaki gerçekliğin yanlış olarak değerlendirilmesi ile ortaya çıkan, kuvvetli, değiştirilemeyen, gerçekle bağlantısı olamayan inanışlardır. AH delüzyonların sıklığını inceleyen araştırma sonuçları %10-73 arasında değişen oranlar vermekle birlikte genellikle kabul edilen sıklık %35-40 arasındadır. AH'li hastalarda

elde edilen verilere göre, delüzyonların orta ve ileri evredeki demanslı hastalarda daha sık görülmektedir (Ertekin, 2012).

Halüsinasyonlar, uygun dış uyaran olmadan ortaya çıkan yanlış algısal imajlardır. AH' li hastalarda halüsinasyon, delüzyonlara göre daha az görülür. Halüsinasyonlar hastalığın erken evrelerinde daha az olup ileri evrelerde çoğalmaktadır. En sıklıkla görsel halüsinasyonlar bildirilmiştir (Özdemir ve ark., 2016).

Alzheimer hastalarındaki halüsinasyonlar kognisyonda hızlı bozulma ve genellikle daha hızlı kötüleşen bir hastalık seyriyle ilişkilendirilmiştir. Halüsine olmayan hastalara göre halüsine hastalarda işlevsel yetiler daha ağır düzeyde etkilenmiştir. Halüsinasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda davranış bozuklukları olur. Bu davranışsal bozukluklar halüsinasyonlara sekonder olabilir. Hafif veya ileri derecede demans vakalarından çok, orta derecede demans vakalarında görülür (Altın, 2006).

2.2.6. Alzheimer Hastalığı Evreleri

AH'nın klinik seyrindeki belirtilerin ortaya çıkma sürelerinin hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermesi ile birlikte 7 evre tanımlanabilir (Polat, 2013):

Birinci evrede hasta bilişsel zayıflık semptomları göstermeye başlamıştır. Başlangıç evresi olan bu evrede MSS'de çeşitli patolojik süreçler devam etmektedir.

Çok hafif bilişsel zayıflık olarak ta adlandırılabilen ikinci evrede; hastalar cüzdan, anahtar, gözlük gibi genel objelerin yerlerini unutmaya başlamaktadırlar ancak iletişim becerileri henüz bozulmamıştır.

Hafif bilişsel zayıflığın yaşandığı üçüncü evrede; hastalar, konuşma sırasında kelime seçimlerinde ve tanıdıklarının isimlerini hatırlanmakta zorlanmakta, sıklıkla eşyalarını kaybetmektedirler. Bu evredeki hastaların plan yapma ve organizasyon becerileri azalmıştır.

Dördüncü evre olan orta bilişsel zayıflık evresinde hastalarda kısa dönem bellekte önemli kayıplar gözlenmektedir. Kişisel geçmiş ile ilgili bellek zayıflıkları söz konusudur. Hastalar sosyal ve zihinsel konularda içlerine kapanıktırlar.

Erken dönem demans olarak adlandırılabilen orta-şiddetli bilişsel zayıflığın yaşandığı beşinci evrede hastalar yer ve zaman kavramları ile ilişkili olarak zihinsel

karışıklık yaşamaktadırlar. Adresleri, telefon numaraları, mezun oldukları okulların isimleri gibi önemli detayları hatırlamakta güçlük çekmektedirler. Sonradan öğrenilen ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerileri bozulmaktadır (apraksi). Bu evredeki hastalar, banyo yapma, giyinme, tuvalete gitme, beslenme gibi günlük aktiviteler için yardıma ihtiyaç duymaktadırlar.

Şiddetli bilişsel zayıflığın yaşandığı ve orta dönem demans olarak adlandırılabilen altıncı evrede; spontan konuşmada, kelime bulmada zorluk ve konuşma becerilerinde kayıplar gözlenmektedir (afazi). İdrar ve dışkı tutmada zorluk yaşayan hastalar, günlük aktiviteler için daha fazla yardıma ihtiyaç duymaktadırlar.

Geç dönem demans olarak adlandırılabilen yedinci evrede çok şiddetli bilişsel zayıflık yaşanır. Bu dönemde hastada konuşma yetenekleri azalmış ya da kaybolmuştur, yutmada zorluk yaşamaktadırlar. Bu evredeki hastalar, 24 saat bakıma ihtiyaç duymaktadırlar (Taneli ve ark., 2001).

2.2.7. Alzheimer Hastalığı Tanısı

Kesin Alzheimer tanısı, biyopsi veya otopside alınan doku incelemesi ile patolojik olarak konabilir. Klinikte konulan tanı olası Alzheimer hastalığı tanısıdır. Bununla birlikte, hasta öyküsü, fizik ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile yüksek oranda (%85-90) doğrulukla klinik tanı koymak mümkündür.

2001 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanan bir rehberle Alzheimer hastalığı için standart tanı kriterleri ve değerlendirme metotları belirlenmiştir. Bu rehberde, tanı kriterleri olarak geliştirilen uluslararası NINCDSADRA ve DSM-IV kriterlerinin kullanımı güvenilir bulunarak önerilmektedir (Tablo 1).

Tablo 2.1. DSM-IV Kriterlerine Göre Alzheimer Tipi Demans (Selekler, 2010)

A. Birden çok alanda kognitif kayıp gelişimi:
Hafıza bozukluğu
Aşağıdakilerden en az bir tanesi
Afazi
Apraksi
Agnozi
Planlama, organizasyon, soyutlama gibi yürütücü fonksiyonlarda bozulma
B. Sosyal ve mesleki işlevlerde bozulma ve daha önceki işlev seviyesine göre anlamlı gerilemeye yol açan kognitif kayıp
C. Yavaş başlangıçlı ve ilerleyici kognitif ve fonksiyonel gerileme ile giden bir seyir
D. Diğer demans nedenlerinin ekarte edilmiş olması (sistemik, metabolik, atrojenik, nörolojik, psikiyatrik)

Bu kriterlerden yararlanılarak hastada öğrenme ve bellek bozukluğunun olup olmadığı, afazi, apraksi, agnozi, yönetsel işlevlerde (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama gibi) bozukluğun görülüp görülmediği ve MSS ile ilişkili başka bir patoloji bulunup bulunmadığı gibi değerlendirmeler yapılmakta ve AH tanısı konulabilmektedir. Başka olası nedenleri dışlayabilmek ve Alzheimer tipi demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, pozitron emisyon tomografi (PET) ya da tek foton emisyon tomografi (SPECT) gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (Cankurtaran, 2016; Demir ve ark., 2011).

2.2.8. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

Yaşlılarda demansın en önemli nedeni olan Alzheimer hastalığı, beyinde hücre dışında ve kan damarlarında yaygın olarak amiloid β birikimi, hücre içinde ise nörofibriler yumak olarak isimlendirilen hiperfosforile tau birikimi ile karakterize eder. Ailesel AH'da genetik faktörler ön planda iken sporadik AH'da medikal çevresel birçok risk faktörü önem kazanmaktadır.

Hastalığın gelişimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörleri genellikle yeterli duyarlılık ve özgüllükçe olmamakla birlikte hastalık riskini değerlendirmede kullanılabilir. Kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite, lipid metabolizma bozukluğu, travmatik beyin hasarları, depresyon, kronik

stres, sigara, yaşam tarzı, düşük eğitim düzeyi gibi faktörler hastalığın onaya çıkışı ve ilerlemesinde rol alır. Bu risk faktörleri beyin hücrelerinde hipoksik-iskemik şartlar oluşturarak, metabolik stresi arttırarak, beyin bölgelerinde hormonal dengeyi bozarak, immün sistemi tetikleyerek etki edebilir (Demir ve ark., 2011; Karşıdağ, 2012).

2.2.8.1. Yaş

AH için en önemli ve değiştirilmesi mümkün olmayan risk faktörü yaştır. Yaş arttıkça AH'ye yakalanma olasılığı artmaktadır. Altmış beş yaşın üzerinde her beş yılda bir prevelans iki katına çıkmaktadır (Yazıcı ve ark., 2014).

2.2.8.2. Genetik özellikler

AH'nin çoğu sporadik olarak geçer. Genetik geçişli AH, tüm olguların sadece %5 kadarını oluşturmaktadır. Presenilin 1 (kromozom 14), presenilin 2 (kromozom 1) ve amiloid prekürsor protein (kromozom 21) genlerindeki mutasyonlar hastalığın dominant geçişinden sorumlu genlerdir. Her üç protein de işlevleri yeterince bilinmeyen transmembran proteinleridir. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar A beta amiloid metabolizmasını bozarlar ve hastalığın 60'lı yaşlardan önce başlamasına yol açarlar (Yazıcı ve ark., 2014).

2.2.8.3. Eğitim

Demans tanısında kullanılan tanı testlerinin, eğitim düzeyinden etkilenmesi, dolayısıyla yüksek eğitilmiş kişilere demans tanısı koymanın zor olması söz konusu değildir (Arıoğlu, 2016). Eğitim düzeyinin yüksek olmasının, demans sürecinin erken evrelerinde, kognitif bozukluğun günlük yaşama olası etkilerini telafi edecek stratejilerin geliştirilebilmesini kolaylaştırmaktadır (Yazıcı ve ark., 2014; Bağcı, 2016).

2.2.8.4. Cinsiyet

Kadınlarda AH riski daha yüksektir. Bunun nedeni, ApoE genotipinin varlığı, senebral perfüzyon, stres cevabı, hormonal durum, hafıza performansı, eğitim ve yaşam stili gibi cinsiyete bağımlı farklı faktörlerin etkisi olabilir. Yaşlanma ile hormonal azalma kadınlarda erkeklere göre daha ani olur. Endokrinolojik ve metabolik olarak menapoz önemli değişimler ortaya çıkarır. Bunlar sadece gonadal değil, tiroid, somatotropik, adrenal hormon düzeylerini de içerir. Cerrahi olarak meydana getirilen menapozda da bu değişiklikler gözlenmiştir (Karşıdağ, 2012; Arıoğlu, 2016).

2.2.8.5. Kafa Travması

Yapılan alışmalar, travmatik beyin hasarların, erkeklerde daha belirgin olduğunu göstermiştir. Genç yaşlarda geçirilen kapalı kafa travmasının, 50 yaşından sonra demans gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır. Yaşlılarda kafa travmalarında AH riskini arttırmaktadır. Boksrlerde devamlı tekrarlanan kafa vuruşları sonucu AH'nın davranışsal, nöropsikolojik, nörokimyasal, patolojik tablolarının geliştiği bildirilmiştir. Kapalı kafa travmasının AH riskini artırmasında ileri sürülen mekanizmalar; iskemik değişiklikler, metabolik stres, kortikal yayılan depresyon, eksitotoksisite, oksidatif stres, nöronal ve aksonal hasara yol açmasıdır. Kafa travmasını takiben kolinerjik sistemde ağır dejeneratif değişiklikler olur, kolinerjik n beyin nöronları hasar görür, beyin dokusunda amiloid- β ve tau proteini artar (Karşıdağ, 2012; Arıoğlu, 2016).

2.2.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar

Çok sayıda araştırma vasküler sistemi bozan hastalıkların AH gelişim riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Ancak bu çalışmalara dâhil edilen hastaların vasküler demansdan ne derecede sağlıklı ayrılmış olduğu kuşkuludur (Karşıdağ, 2012).

2.2.8.7. Kronik Stres

Kronik stres, beyin morfolojisini bozar, hipokampus gibi yapıları değiştirebilir, AH riskini arttırabilir. Stres durumunda hipotalamus-hipofiz aksı uyarılır, glukokortikoidler aşırı salınır, Stres, seks hormonları, tiroid hormonları, insülin benzeri growth faktör (IGF-I) gibi diğer hormon aktivitelerini etkiler, kronik stres, immün sistemi uyarır, lenfositler, naturel killer hücreler, monositler ve fagositoz azalır, sitokinler artar. Kronik stres dununu, akut stres durumlarına göre çok daha belirgin sempatik, nöroendokrin ve immünolojik etkilere sahiptir (Karşıdağ, 2012).

2.2.8.8. Sigara Kullanımı

Sigara alışkanlığı ve kognitif yıkım arasındaki ilişki net değildir. Sigaranın AH riskini azalttığını ileri süren çalışmaların yanı sıra riski arttırdığını ileri snen çalışmalarda mevcuttur. Sigaranın AH riskini arttırmasında ileri sürülen mekanizmalar, serbest radikallerin oluşumunu arttırarak oksidatif strese ve fagositleri aktive ederek inflamatuar immün cevaba yol açmasıdır. Ayrıca sigara, serebrovasküler hastalıkları tetikler. Sigaranın AH riskini azaltmasında ileri sürülen mekanizmalar ise nikotinik

asetil kolin reseptörlerini uyarmasıdır (Karşıdağ, 2012).

2.2.8.9. Depresyon

Depresif semptomlar AH'larının %44-50'de kaydedilmiştir. ELRODEM meta analizi, ileri yaşta başlayan depresyonun AH riskini arttırdığını göstermiştir. Depresyonun ileri yaşta başlaması ve süresi ile uyumlu olarak hipokampusta atrofi, total beyin volümünde azalma gösterilmiştir. Depresyon, hipotalamus-hipofiz aksını bozar, yüksek plazma kortizol düzeylerine yol açar. Ayrıca depresyona melatonin düzeylerinde ve somatistotin düzeylerinde azalma ve insülin direnci eşlik eder. İleri yaşlarda ortaya çıkan depresyonda bu nöroendokrinolojik bozuklukların daha ciddi olduğu gösterilmiştir. Depresyon hormonal etkilerinin yanı sıra imimin sistemi uyarır. Sonuç olarak, depresyon hipokampus ve hipotalamus-hipofiz aksında neden olduğu derişikliklerle nörobiyolojik, endokrinolojik, immünolojik etkileri ile AH riskini arttırmaktadır (Karşıdağ, 2012; Arıoğlu, 2016).

2.2.8.10. Çevresel Faktörler

Alüminyum, kadmiyum, bakır, demir, gümüş, çinko, civa, selenyum, kurşun gibi çok sayıda eser element AH ile ilişkili bulunmuştur. Alüminyum, nörofibriler yumak ve amiloid plaklarda saptanmış, içme suyunun alüminyum içeriği suçlanmıştır. Alzheimer hastalarının beyinlerinde, hipokampus, nukleus basalis, kortekste demir düzeyleri yüksek, ferritin ve transferin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Demirin enerji ve oksidatif strese bağlı olarak birikmesi nedeniyle AH 'da hücre stresi ve hasarının buna neden olduğu düşünülmüştür. Çinko, beyinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Alzheimer hastalarının beyin dokusunda, senil plaklarda artmış olarak kaydedilmiştir. Çinkonun oksidatif stres altında salındığı düşünülmektedir. Bakır, hipokampusta azalmış, senil plakların çevresinde artmış olarak saptanmıştır. Akut faz yanıtı olarak ele alınmaktadır. Çocuklukta maruz kalınan kurşunun AH için risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Civanın, AH'da korteks, nukleus basalis, amigdala, temporal lobda arttığı saptanmıştır. Civa, nöronlar için toksik bir ajandır, etkisi hala tartışmalıdır. Sonuç olarak eser elementler, hücre içi kalsiyum homeostazi, serbest radikal oluşumu, amiloid-β'nın birikimi, nörofibriler yumakların oluşumunda rol alabilir (Karşıdağ, 2012).

2.2.9. Alzheimer Hastalığının Patolojisi

Alzheimer hastalığının patolojisi incelendiğinde beyinde nöronal hücrelerde bozulma, hiperfosforile olmuş tau proteinleri kaynaklı intraselüler nörofibriller yumaklar (NFY) ve ekstraselüler amiloid β -peptid ($A\beta$) agregatlarının bulunduğu gözlenmektedir (Tuna, 2013).

AH'li hastaların beyinlerinde 3 tip amiloid içeren plak tanımlanmıştır. Bunlar, diffüz plak, nöritik plak, aşınmış plaktır. Plaklar yoğun olarak asosiasyon alanları, paralimbik ve merkezi limbik bölgelerde birikmiştir.

Nörofibriler yumaklar AH'nin diğer bir karakteristik bulgusudur. Çift sarmal helikal yapısı olan intraselüler anormal lif birikimleridir. Mikrotübüllerin yapısını stabilize eden tau proteininin aşırı fosforilasyonu çift sarmal iplikçiklere, onların birikimi de nörofibriler yumaklara yol açar. Yumakların oluşumu transentorinal kortekste başlar, limbik kortikal bölgelere uzanır ve sonunda neokortikal kortekse yayılır. Yumakların birikimi nöronların ölümüne yol açar. Bu durum AH'deki hafıza bozukluğu ve diğer semptomlar ile korelasyon gösterir (Tuna, 2013).

2.2.9.1. Amiloid Plaklar

Amiloid plakların ana bileşeni olan β -amyloid peptid (40-42 amino asit içerir) büyük bir membran proteini olan ve 19. Kromozomda kodlanan amiloid prekürsör proteinin (APP) proteolitik enzimlerce kesilmesi sonucu oluşmaktadır.

APP'nin de hücre içi karboksi ucu membran içinde seyreden 28 aminoasitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu vardır. APP bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir. Bu enzimlere α , β ve γ sekretaz adları verilir. α -sekretaz APP'yi Amiloid β 'nin yaklaşık olarak ortasından keserken diğer iki enzim (β ve γ -sekretazlar). APP'yi amino ucundan (β -sekretaz) veya karboksi ucundan (γ -sekretaz) ile böler ve son ürün olarak amiloid β oluşur. Oluşan Amiloid β 'ler 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik formdur. $A\beta$ 40 monomerleri agregre olmaya eğilimlidirler, monomerleri daha sağlam yapıdaki 2-6 peptidlik oligomerlere dönüşmekte ve ekstrasellüler ortamda birikmektedirler. β -amyloid suda çözünmeyen fibriller forma da evrilmektedir. Takiben amiloid β diffüz plaklar halinde agregre olmakta ve yoğun nörotik plaklara dönüşmektedirler. Ailesel AH olgularında belli başlı 3 gen tanımlanmıştır (API, Presenilin I ve Presenilin II). APP

geni 21. Kromozomda kodlanmıştır. PS1 ve PS2 genleri g sekretazın katalitik sabünüti olan presenilini kodlarlar. Her üç günde de çok sayıda mutasyon bildirilmiştir Aβ birikimini takiben tau agregasyonu başlar (Elmacı, 2012).

2.2.9.2. Nörofibril Yumaklar

Tau fizyolojik süreçlerde mikrotübülleri stabilize ederek hücrenin yapısal olarak sağlamlığını sağlayan aksonlarda bulunan çözünür bir proteindir. Alzheimer Hastalığında ve tauputiler adı verilen bir grup nörodejeneratif hastalıkta mikrotubul yapısının bozulması, tau hiperfosforilasyonu agregasyonu ile çözünmez bir yapıya dönüşür ve filamentöz inklüzyonlar biçiminde piramidal nöronlarda nörofibriller yumaklar oluşur. Nörofibriller yumakların sayıca fazlalığı AH'nin kliniğinin ağırlığı ile ilişkilidir. Aβ oligomerleri gibi sitotoksik özellikte olan yumaklar aksonal transportu bozarlar. Nörofibriller yumak patolojisi arttıkça BOS'da total tau fosfo tau düzeyleri artar günümüzde biyobelirteç olarak kullanılan bu ölçüt, hastalık tanısında ve hafif kognitif bozukluktan Alzheimer Hastalığına gerilemede ön gördürücü güvenilir bir test olarak kabul edilmiştir. Artmış oksidatif stresle birlikte protezeon aracılı otafaji mekanizmaları bozulur hatalı proteinler hücreden temizlenemez hale gelir (Elmacı, 2012).

2.2.10. Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Hastalığın tedavisinde ilaç tedavisi ve psikososyal yaklaşımlar birlikte uygulanır. Alzheimer Hastalığı tedavisinde asetilkolin esteraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Erken evrede tek başına, asetilkolin esteraz inhibitörü verilmelidir. Orta evrede ise asetilkolin esteraz inhibitörüyle birlikte memantin verilebilir. İleri evreye geçen hastalarda da orta evrede olduğu gibi asetilkolin esteraz inhibitörü ve memantin birlikte verilebilir ya da hastaya ilk kez ileri evrede tanı konuluyorsa tek başına memantin verilebilir. İleri evrede olan AH tanılılarda demans ilaç kullanımı ile ilgili bir uzlaşma yoktur. Genelde ileri evrede hasta tamamen yatağa bağımlı, hiç bir şekilde iletişim kurulamaz hale geldiğinde tüm psikotropik kesilmesi önerilmektedir (Cankurtaran, 2016; Yener ve ark., 2012).

2.2.10.1. Asetilkolin Esteraz İnhibitörleri

“Kolinergik eksiklik” varsayımına göre beyinde kolinergik nöron hasarına bağlı olarak bellek bozukluğu başta olmak üzere bilişsel bozukluklar ve davranış bozuklukları

ortaya çıkmaktadır. Asetilkolinesteraz enzimi asetilkolin yıkımından sorumludur. Asetilkolinesateraz inhibitörleri olarak geliştirilen ilaçlar ise asetilkolin yıkımını engelleyerek sinaptik aralıkta asetilkolin miktarını artırır, bellek bozukluğunu ve nöropsikiyatrik belirtileri azaltırlar ya da belirtilerdeki kötüleşmeyi yavaşlatırlar.

Takrin, Donepezil, Rivastigmin olmak üzere 3 çeşit asetilkolin esteraz inhibitörü Türkiye'de bulunmaktadır. Alzheimer hastalığında kullanımını içeren meta analizlerde asetilkolin esteraz inhibitörlerinin bir birine göre klinik etkinlik farkı saptanmamıştır.

Erken, orta ve ileri evre AH, vasküler demans, mikst tip demans, Parkinson demansında, Lewy cisimcikli demans ve travmatik beyin hasarına bağlı amnezide bilişsel işlevlerin, nöropsikiyatrik belirtilerin ve günlük yaşam aktivitelerinin düzelmesi için kullanılmaktadırlar. Ancak Hafif Bilişsel Bozulduktan Alzheimer hastalığına geçişi engelleyememektedirler (Cankurtaran, 2016).

Takrin: AH'de kullanımı çok merkezli üç çift kör çalışma sonucunda ortaya çıkan ve plaseboya oranla ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assesment Scala-Cognitive Component) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınması üzerine FDA tarafından onaylanmıştır. Takrin AChE'nin reversible bir inhibitörüdür. Hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlardaki azalmaya etkilidir. Aynı zamanda hem nikotinik hem de muskarinik reseptörler üzerine etkilidir ve sinaps aralığındaki kolinerjik aktiviteyi artırır (Öztekin, 2000).

Donapezil: Reversibl spesifik asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Hepatotoksik yan etkilerinin olmaması, kolinesteraz inhibitörleri arasında en az yan etkili ilaç oluşu ve günde tek doz kullanım olanağı, ilacın en önemli avantajlarıdır. Akrin bağlı kolinesteraz inhibitörlerinin aksine piperidine bağlıdır ve hepatotoksik yan etkisi yoktur. Kognitif fonksiyonlarda %50-70 düzelme olduğu gösterilmiştir. Hafif ve orta evre Alzheimer hastalığında tercih edilirken, ileri evre demansta da limbik sisteme olan etkileri ile davranış bozuklukları üzerine olumlu etkileri vardır (Cankurtaran ve ark., 2002).

Rivastigmin: Beyinde daha fazla aktivite gösteren bir AChE inhibitörüdür. Gönüllü çalışmaları santral sinir sisteminde periferik oranla daha yüksek oranda AChE inhibisyonu yaptığını göstermektedir (%40 santral, %10 plazma AChE inhibisyonu). Ayrıca rivastigmin, AChE'nin G1 enzimatik formunu öncelikli olarak inhibe eder ki bu formun Alzheimer hastalığında daha ön planda olduğu bilinmektedir. Hayvan

çalışmalarına göre de Rivastigmin, AChE'yi özellikle korteks ve hipokampusta daha belirgin şekilde inhibe eder ki bu bölgeler AH'de patolojinin en yoğun olduğu bölgelerdir. Rivastigmin oral yolla alındıktan sonra hızla emilir fakat hızlı metabolize edildiğinden ancak %35 oranında bir biyoyararlılık düzeyi vardır. Santral sinir sistemine yayılımı tamdır ve oral yolla verildikten 1-2 saat sonra BOS'ta AChE inhibisyonu saptanabilir. Rivastigmin diğer AChE inhibitörlerinden farklı olarak tamamen metabolize olarak böbrekler yolu ile vücuttan atılır ve metabolizmasının hepatic sitokrom P-450 sistemi üzerine etkisi yoktur (Öztekin, 2000).

2.2.10.2. NMDA Reseptör Antagonist

Memantin: Orta ileri evre AH için tek başına ya da asitilkolin esteraz inhibitörleri ile birlikte kullanılır. Ayrıca Parkinson demansı Lewy cisimcikli demans ve vasküler demans tedavisinde de kullanılmaktadır. Glutamat, beyinde ana uyarıcı nörotrosmitterdir ve öğrenme için önemli rol oynamaktadır. AH'nin patofizyolojisinde özellikle ilerleyen dönemlerde glutamat aşırılığına bağlı olarak nöron ölümü olur. Memantin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olarak aşırı glutamat salınımına bağlı NMDA reseptörünün uyarılmasına ve kanaldan Ca girişini engeller yani toksisiteyi azaltır. Ancak normal fizyolojik glutamat salınımına bağlı NMDA reseptör uyarılmasını ve kanalın açılışını engellemez; böylece öğrenme gibi bilişsel işlevleri engellemez (Cankurtaran, 2016).

2.2.11. Deneysel Alzheimer Modelleri

AH'da oluşturulan deneysel hayvan modelleri amiloid birikimi ve tau hiperfosforilasyonu ile gelişen nöronal ölüm veya lokal hasara/disfonksiyona yol açan maddeler ile nörotransmitter eksikliği meydana getirme temeline dayanır. *Drosophila melanogaster* (Sirke sineği), zebra balığı ve *Caenorhabditis* (Halkalı solucan) ile oluşturulan ve daha az kullanılan deneysel modellerin yanı sıra sık kullanılan ve ratlarla oluşturulan modeller mevcuttur (Şahin, 2012).

2.2.11.1. Asetik kolinin Aktivitesini Azaltan Modeller

Skopolamine modeli: Skopolamine nonselektif muskarinik reseptörü bloke eder. Skopolamine modeli AH'da kolinerjik hipotezine dayanan bir modeldir. Skopolamine modeli kognitif araştırmalarda kullanılmaktadır. Skopolamine ile oluşan hafıza problemlerinin geri dönüştürülmesi çeşitli bileşenlerle çalışılmıştır (Gilles ve

Ertle, 2000). Skopolamine muskarinik reseptöre yüksek seçiciliğe sahiptir. Yüksek dozlarda Skopolamine nikotinik reseptörlerede etki eder. Skopolamine aynı zamanda davranış dışı etkileride vardır. Bunlar terlemeyi azaltma, göz bebeklerini büyütme ve düz kasların kasılmasını sağlamaktır.

Skopolamine öğrenme ve hafıza süreçlerini de etkilediği çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir. Skopolamine genellikle lokomotor aktivitesinde artırdığı gözlemlenmiştir. Skopolamine motor becerilerini etkilememektedir. Skopolamine anksiyete ile ilişkisi de çalışılmıştır. Deney hayvanlarında anksiyete yarattığı bazı çalışmalarda gözlemlenmiştir. Fizyolojik fonksiyonlar üzerine de birçok etkiye sahiptir ve kolinerjik bozukluklarda uzun yıllardır bir model olarak kullanılmaktadır. İlaç taramalarında sıklıkla skopolamine modeli kullanılmıştır (Klinkenberg ve ark., 2010).

AH'daki kolinerjik disfonksiyonu temel alarak geliştirilmiş hayvan modelidir. Bu model günümüzdeki birçok asetil kolin esteraz inhibitörü ilacın ilk faz deneylerinde kullanılmıştır. Ratlarda olduğu gibi köpeklerde ve maymunlarda da belirgin bilişsel bozukluk oluşturması bu hayvanlar ile de deneysel model oluşturulmasını sağlamıştır. Hayvanlarda özellikle dikkat eksikliği ve anlık bellek bozukluğuna yol açmaktadır (Şahin, 2012).

2.2.11.2. Transgenik Modeller

Amyloid-Beta Modelleri: Tg2576: Mutant APP (Amyloid Precursor Protein) sentezinin hamster prion promotörünün kontrolünde sağlandığı modeldir. Plak patolojisi 9 aylıktan itibaren görülür. Nörofibriler yumak oluşmaksızın bilişsel bozukluk oluşur. En sık kullanılan transgenik modeldir.

PDAPP (Platelet-Derived growth factor promoter-APP): İlk kullanılan ve yoğun plak patolojisine yol açan mutant transgenik modeldir. Farelerde patoloji 6-9 aylıkken başlar. Belirgin hücre kaybı olmaksızın sinaps kaybı mevcuttur. Aşı tedavisi ile ilgili deneylerde sıklıkla kullanılan modeldir.

APP23: Mutant APP sentezinin Thy1 promotörünün kontrolünde sağlandığı modeldir. Serebrovasküler amiloidoza yol açar. Ayrıca 6. aydan itibaren hipokampal nöronlarda amiloid plak oluşumu ile ilişkili kayıplar gözlenir.

TgCRND8: Farede çoklu APP mutasyonları (İsveç ve Indiana mutasyonları) gelişir. Bilişsel bozukluk, yaklaşık 3. aydan itibaren gelişen plak formasyonlarının yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Bu modelde bilişsel bozulmanın A β aşısıyla önlenebildiği gösterilmiştir.

PSEN1 (Presenilin-1): Bu model özgün olarak A β 42'yi yükselten mutant PSEN1'in *in vivo* olarak ilk gösterildiği modeldir. Belirgin plak izlenmez.

PSAPP: Tg2576 türü farelerin PSEN1'ler ile çaprazından elde edilmiştir. Plak patolojisi her iki fare türündeki mutasyonun oluşturacağından daha fazla ortaya çıkmaktadır.

APP/Lo (APP-London): Artmış APP sentezi gösterirler. Üç aylıktan itibaren davranış bozuklukları, agresyon ve bilişsel bozukluk gösterirler. Fare yaşlandıkça beyindeki çözünmeyen amiloid yapılarda ilerleyici artış gözlenir (Şahin, 2012).

Tau Modelleri: Tau patolojisi ile oluşturulan modeller, AH ile ortak patolojiler paylaşan ancak fenotipik olarak farklı olan frontotemporal demans tablosunun da araştırılmasına olanak sağlar.

JNPL3: Fare P301L mutasyonu nedeniyle 4R0N (4 tekrarlı, N terminali olmayan tau izoformu) MAPT (microtubule-associated protein tau) sentezler. MAPT 'ın tek başına belirgin nörofibriler yumak patolojisi ve hücre kaybı geliştirebildiğinin gösterildiği ilk modeldir. Bu modelde spinal kord motor nöronlarında da belirgin hasar olduğu için farelerde motor bozukluklar da izlenir.

Htau: Transgenik fareler (MAPT knocked-out fare) insan genomik MAPT'ını sentezlerler. Bu farelerin nöronlarında 6. aydan itibaren hiperfosforile tau birikmeye başlar.

TAPP: Tg2576 türü farelerin JNPL3'ler ile çaprazından elde edilmiştir. Ön beyinde saptanan artmış MAPT patolojisi her iki fare türündeki mutasyonun oluşturacağından daha fazla ortaya çıkmaktadır (Şahin, 2012).

2.2.12. Farmakolojik Modeller

2.2.12.1. Streptozotosin (STZ) Modeli

Streptozotosin (STZ) modeli öncelikli olarak diabet hayvan modelidir. İlginç bir şekilde STZ enjekte edildikten sonra kemirgenlerde öğrenme bozuklukları görülmüştür.

Bu STZ ile oluşturulan diabetik ratlarla yapılan çalışmada beyin frontal lobunda nörodejenerasyon ve hipokampus atrofi, amiloid β agregasyonu, sinaps yitimi ve kognitif düşüş görülmüştür.

Düşükte olsa Streptozosin (STZ) modeli nöroinflamasyona yol açar. Ayrıca 3 aylık bir STZ enjeksiyonu amiloid β agregasyonu ve hipokampüste nörofibriler yumaklara yol açmaktadır (Nazem ve ark., 2015).

2.2.12.2. Ketamine Modeli

Ketamine N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Bu model glutamat hipotezine dayanmaktadır. Nöron hücre kültüründe glutamat tau ekspresyonunu artırdığı ve Alzheimer Hastalığında görülen filamentleri oluşturduğu gösterilmiştir. Ketamin genelde şizofreni araştırmalarında kullanılır. Skopolamine modelinde olduğu gibi ketaminin yol açtığı fonksiyonlar AH' da görülür fakat tersi söz konusu olmayabilir (Gilles ve ark., 2000).

2.3. *Salvia* Türleri Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. *Salvia* Cinsi Özellikleri

Dünyada *Salvia* cinsine ait yaklaşık 900 tür bulunmakta olup, bunlar çoğunlukla Amerika ve Güney-Batı Asya kıtalarında yayılış göstermektedir. *Salvia* cinsi Avrupa kıtasında 36 tür, İran'da 70 tür ve eski Sovyetler Birliği sınırları içinde ise 75 tür içerdiği belirtilmektedir. Türkiye'de ise 97 tür, 4 alttür ve 8 varyete bulunmaktadır. Bu türlerden 51 tanesi endemik olup, endemizm oranı (%52,5) oldukça yüksektir. Türkiye'de yetişen 97 türün 58 tanesi (%59,7)'si İran-Turan, 27 tanesi (%27,8) Akdeniz, 5 tanesi (%5) Avrupa-Sibirya fitocoğrafik bölgede, diğer kalan 7 tanesi de (%7) birden fazla fitocoğrafik bölgede yayılış göstermektedir (İpek ve ark., 2010). Otsu, yarı çalimsı veya çalimsı çok yıllık, nadiren iki yıllık veya tek yıllık aromatik kokulu bitkilerdir. Gövde dik ya da toprak üzerine yatık, salgılı, salgısız ya da tüsüzdür. Yapraklar bölmesiz, lirat veya pinnatisektir. Çiçek durumu kimo, vertisilastrum (1-)2-19(-40) çiçekli, yaklaşmış ya da uzaklaşmıştır. Kaliks çan, huni veya tübümsü, iki dudaklı; üst dudak 3 dişli, dişler belirsiz veya belirgin; alt dudak 2 dişli. Meyvalı kaliks hafifçe veya belirgin bir şekilde genişlemiş ve zarımsıdır. Korolla beyaz, sarı, pembe, mavi veya menekşe renklerde, 2 dudaklı, üst dudak düzden oraksıya doğru alt dudak 3

loblu, genişlemiş konkav orta lob ve iki küçük yan loblu; korolla tüpü düz, kıvrık, içe göçmüş ya da şişkin, halkalı, pulsus olabilir.

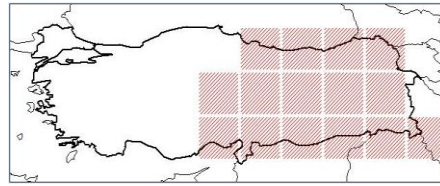
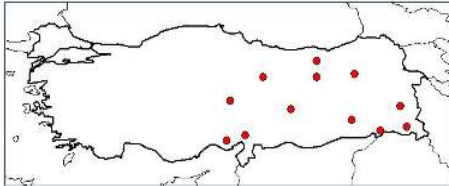
2.3.2. *Salvia multicaulis* Vahl

Salvia multicaulis Vahl 'ın özellikleri (Şekil 2.1) (Taneli ve ark., 2001)

Ömür:	Çok yıllık
Yapı:	Ot
Çiçeklenme:	4-7
Habitat:	kayalık kireçtaşı ve volkanik yamaçlar, şist ve kumlu yamaçlar, hareketli kayalıklar
Yükseklik:	550-2600
Endemik:	Endemik değil
Element:	İran-Turan
Türkiye dağılımı:	D. ve batışı O. ve G. Anadolu
Genel Dağılımı:	B. Suriye, Suriye Çöl, K. Irak, İran, Sina



Şekil 2.1. *Salvia multicaulis*



Salvia multicaulis 'ın Ülkemizdeki Dağılımı (Taneli ve ark., 2001)

Salvia multicaulis Vahl, Türkiye'de Adana, Osmaniye, Hakkari, Batman, Şırnak, Erzincan, Erzurum, Gümüşhane, Kayseri, Malatya, Sivas ve Van illerinde bulunmaktadır (Taneli ve ark., 2001).

A6, A7, A8, A9, B5, B6, B7, B8, B9, C5, C6, C7, C8, C9, C10
(Taneli ve ark., 2001)

2.4. Araştırmanın Amacı

Geleneksel bitkisel ilaçlar dayanak noktası olarak hastalığın tek bir izole semptomunu gidermenin aksine hastalıkla birlikte ortaya çıkan tüm bozuklukların tedavi edilmesinde kullanılması ve birçok etkin maddeyi içerisinde barındırması AH'nin tedavisinde ümit verici olmuştur. Daha sonra AH patolojisinin anlaşılmasına başlanması ve buna paralel olarak hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçların geliştirilmeye başlanması geliştirilen ve kullanılan ilaçların radikal bir tedavi sağlayamaması, bilim insanlarını yeni ilaç molekülleri geliştirmeye zorlamıştır. Bu bağlamda hastalığın patolojisinin daha iyi anlaşılması hayati önem taşımakla birlikte bilim insanları dikkatlerini bitkisel ürünlere yöneltmiş ve *Salvia* türleri mevcut patolojiye uygun olarak ve son dönemde hastalıkla ilgili ortaya atılan yeni hipotezlere paralel olarak dikkat çeken bitkiler arasına girmiştir.

Salvia yaklaşık 1000'e varan tür sayısı ile Lamiaceae familyasında yer alan önemli bir cinstir ve bu cins üzerine birçok çalışma yapılmıştır. *Salvia*'nın bazı türleri halk ilaçları hazırlamak ve besin olarak tüketilmek üzere dünya çapında kültüre edilmektedir. *Salvia* türleri üzerinde yapılan pek çok çalışmada bu türe ait bitkilerin, ekstrelerinin, esansiyel yağlarının; asetilkolinesteraz inhibitör, antioksidatif, ağır metal bağlama aktivite gösterdiği görülmektedir.

Çalışmanın amacı *Salvia multicaulis* uçucu yağının skopolamine ile oluşturulan Alzheimer tipi demans deneysel hayvan modelinde başta hafıza bozukluğu, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini tayin etmektir. Bitki uçucu yağının kalitatif ve kantitatif özelliklerinin yeniden belirlenmesi de diğer amaçlardan biridir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Bitkilerin Elde Edilmesi

Bu çalışmada; Elazığ ve yöresindeki doğal ortamlarından toplanan ve F.Ü. Herbaryumu'nda saklanan *S.multicaulis* türüne ait örneklerin toprak üstü kısımları (gövde, yaprak ve çiçekler) kullanılmıştır. Bitkiler Herbaryumda teşhisi yapıldıktan sonra güneşte kurulmuştur ve kimyasal analizlere kadar gölgede bekletilmiştir.

3.2. Esansiyel Yağların Eldesi

Uçucu yağlar, 200 gr bitki örneği kullanılarak, su distilasyonu (3 saat) yöntemi kullanılarak Clevenger apereyi ile yapıldı (Şekil 3.1). Uçucu yağların verimi (%0.8) belirlendi.



Şekil 3.1. Uçucu Yağ Eldesi (Clevenger) Apereyi.

3.3. Kimyasal Analizler

3.3.1. GC-FID Analizleri

Salvia multicaulis türüne ait uçucu yağın kimyasal bileşenlerini tayin etmek için GC-Agilent 6890 GC FID donanımlı Hewlett Packard-Agilent 5973 GC-MS sistemi kullanılmıştır. GC analiz koşulları; eş zamanlı olarak GC/MS sistemindeki madde çıkış zamanları ile aynı olacak şekilde ayarlanmıştır.

3.3.2. GC MS Analizleri

Uçucu yağ bileşenlerinin kimyasal teşhisi ve karakterizasyonu HP-5MS kolonu (30 m 9 0.25 mm i.d., film kalınlık, 0.25 lm) ve dedektörlü GC-MS (Agilent 5973 N) ve GC-FID (Agilent 6890 GC) ile Fırat Üniversitesi Bitki Ürünleri ve Biyoteknoloji Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Örnek bölerek enjekte edilmiş ve oranı 1:100 olmuştur. GC fırın sıcaklığı 2 dakika boyunca 70°C'de tutularak ve 10°C/dak oranında 150°C'ye programlanıp ve sonra 15 dak boyunca 150°C'de tutulup ve 5°C/dak oranıyla 240°C'ye çıkarılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak helyum 1 ml/dak akış hızında kullanılmıştır. MS 70 eV'de ve kütle aralığı 35-425 olarak alınmıştır. Bileşenlerin tanımlanması retansiyon indekslerinin (RI), retansiyon zamanlarının (RT) ve kütle spektrumlarının Wiley laboratuvarları (Hewlett Packard) ile kıyaslanmasına dayanmaktadır.

3.4. Rat Uygulamaları

3.4.1. Hayvanlar

Deneyin başlangıcında 36 adet 250+/- 50 g ağırlığında olan 3 aylık Erkek Wistar Albino ratlar kullanıldı. Hayvan sayısı 6 rat/ grup olarak belirlenmiştir. Hayvanlar oda sıcaklığında (22°C) ve 12-saat döngülü aydınlatmalı odada tutulup yiyecek ve içeceği serbestçe ulaşmaları sağlanmıştır (*ad libitum*). Ratlar 6 gruba ayrılmıştır (Hancianu ve ark, 2013). Bu gruplar aşağıdaki şekildedir.

Kontrol grubu: Yalnızca salin ve çözücü olan tween 80 (%1) uygulandı.

Skopolamin grubu (Sko): Yalnızca skopolamin ve çözücü olan tween 80 (%1) uygulandı.

Pozitif kontrol 1: Antidepresan ilaç olan Tramadol (TRM) uygulandı (Yalnızca zorunlu yüzme testinde).

Pozitif kontrol 2: Anksiyolitik ilaç olan Diazepam (DIA) uygulandı (yalnızca yükseltilmiş artı labirentinde).

Sko+ *SEO* %1: Skopolamin uygulamasına ilaveten %1 *SEO* uçucu yağı uygulandı.

Sko+ *SEO* %3: Skopolamin uygulamasına ilaveten %3 *SEO* uçucu yağı uygulandı.

Kontrol, Skopolamin, pozitif kontrol 1 ve pozitif kontrol 2 grupları aynı şartlarda kafeslendi fakat uçucu yağ verilmedi.

3.4.2. Skopolamin Enjeksiyonu

Ratlara intraperitoneal (i.p) 0.7 mg/kg skopolamin uygulandı. Skopolamin hidrobromür izotonik bir çözelti (%0.9 NaCl) içerisinde çözüldü (Hancianu ve ark, 2013).

3.4.3. Uçucu Yağ Uygulaması

Nefes alma aparatı Plexiglas hazneden oluşur (50 cm ×40 cm×18 cm). Esansiyel yağ %1 Tween 80 (v/v) ile seyreltildi. Deney grubu hayvanları 21 gün boyunca ve 15'er dakikalık periyotlarla yağ buharı uygulaması yapıldı. Hazneler uygulama öncesinde %10'luk etanol çözeltisi ile temizlendi (Hancianu ve ark., 2013).

3.4.4. Davranış Testleri

3.4.4.1. Y Labirenti Testi (Y Maze Test)

Kısa-sürelili hafıza Y-labirentinde spontan değişimler ile test edilebilir. Y-labirenti üç koldan (35 cm uzunluğunda, 25 cm yüksekliğinde ve 10 cm genişliğinde) ve eşkenar üçgen merkezi alandan oluşmaktadır. Ratlar labirenti 8 dakika boyunca dolaştı. Spontan değişim davranışı, ratların labirent kollarının üçüne art arda girmesi olarak tanımlanmaktadır (Hritcu ve ark., 2012).

Maksimum Spontan değişim davranışı = Giriş yapılan toplam kol sayısı - 2

$$\text{Yüzde spontan değişim} = \frac{\text{Mevcut değişim}}{\text{Maksimum değişim}} \cdot 100$$

3.4.4.2. Radyal Kol Labirenti Testi (Radial Arm Maze Test)

Radyal kol - labirenti merkezi alandan (32 cm çapında) radyal olarak uzanan 1’den 8’e kadar numaralandırılmış (48 x 12 cm) 8 adet koldan oluşmaktadır (şekil 3.2). Aparat yerden 50 cm yüksek bir alana konuldu. Her kolun u kısmına içinde yiyecek olan kap konuldu. Labirent testine başlamadan önce, hayvanlar sınırlı diyetle beslendi. Gerçek alıştırmaya başlamadan önce, üç ya da dört rat simultan olarak labirente konuldu ve 5 dakika boyunca labirenti keşfetmeleri ve yiyecekleri yemeleri için izin verildi. Hayvanlar 4 gün boyunca labirent kollarında gezer ve yiyecekleri yedi. Eğitim denemesi bütün yiyecekler bitene kadar veya 5 dakika geçene kadar sürdü. Test günlerinde ise, her hayvan tek başına labirentin merkezine kondu ve her zaman aynı 5 kola yiyecek kondu (nolar. 1, 2, 4, 5 ve 7); diğer kollara yiyecek konmadı

Hesaplamalar, alışan hafıza hataları sayısı (yiyecek içeren fakat daha önce girilmiş kola girmek) ve referans hafıza hataları sayısı (yiyecek olmayan kola girmek) ile oluşur (Hritcu ve ark., 2012).



şekil 3.2. Radyal Kol Labirenti Testi

3.4.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirenti Testi (Elevated Plus Maze Test)

Yükseltilmiş artı-labirentindeki davranış anksiyete, keşfetme ve motor davranışını değerlendirmek için oldukça kullanışlıdır. Artı-labirenti dört koldan oluşur, 49 cm uzunluğunda ve 10 cm genişliğinde, yerden 50 cm yüksektedir. İki kol 30 cm yksekliliğinde duvarlar ile kapatılmış, diğer iki kol ise üstü açık durmaktadır (şekil 3.3).

Her ratın 5 dakika boyunca davranışı gözlemlendi ve açık ve kapalı olan kollarda geçirdiği zaman ve bu kollara giriş sayısı kaydedildi.

$$\text{Açık kollarda geçirdiği zaman yüzdesi} = \frac{\text{Açık kollarda geçirdiği zaman}}{\text{Bütün kollarda geçirdiği zaman}} \cdot 100$$

Ayrıca, hayvanların lokomotor aktivitesini ifade eden açık ve kapalı kollara toplam giriş sayısı da hesaplanır (Hritcu ve ark., 2012).



Şekil 3.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

3.4.4.4. Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swimming Test)

Bitki ekstraktının potansiyel antidepresan etkileri değerlendirilir. Ratlar su dolu havuza (30 cm çapında, 59 cm yüksekliğinde) bırakıldı (Şekil3.4). Ratların bireysel olarak 6 dakika boyunca su tankındaki hareketsizlik ve yüzme süreleri ölçüldü (Hritcu ve ark., 2012).



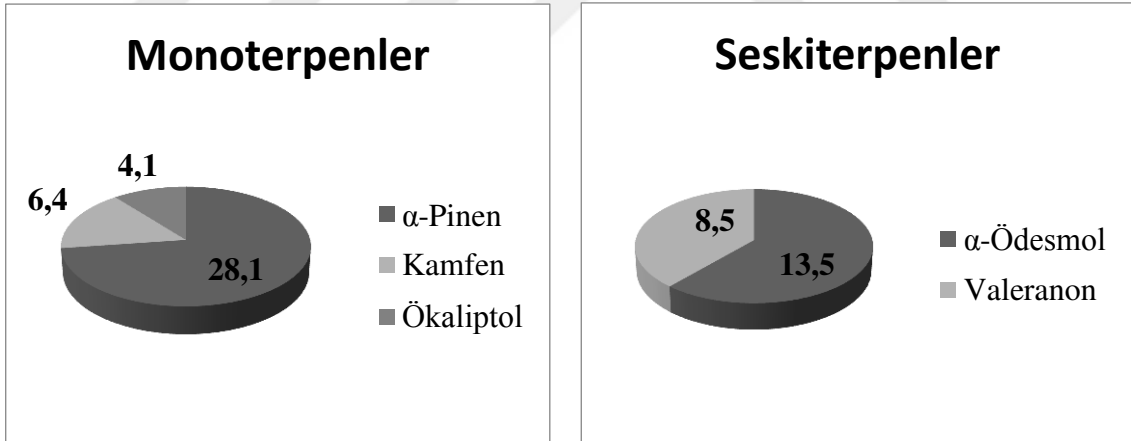
Şekil 3.4. Zorunlu Yüzme Testi

4. BULGULAR

Alzheimer ve demans üzerine etkisi araştırılan *Salvia* türüne ait toprak üstü organlardan elde edilen bitki uçucu yağlarının nöroprotektif etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada; kimyasal analiz sonuçları ve bu yağa ait kompozisyonun hayvan modeli üzerindeki davranışsal yaklaşımları araştırılmıştır. Bu bağlamda uçucu yağın kimyasal kompozisyonu ve bunların nöroprotektif etkileri ayrı ayrı incelenmiştir.

4.1. *S. multicaulis* Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu

Salvia multicaulis’ dan elde edilen uçucu yağın GC-MS analizi sonucunda (Şekil 4.2), uçucu yağın %97.10’ na karşılık gelen 31 bileşen saptanmıştır. Alfa pinen (%28.10) en yüksek miktarda olduğu ve bunu sırasıyla kamfen (%6.40), ökaliptol (%4.10) takip ettiği, seskiterpenler olarak alfa-ödesmol (%13.50) en yüksek miktarda olduğu ve bunu sırasıyla valeranon (%8.50) takip ettiği ve bu majör bileşenlerin (Şekil 4.1) toplam yağın %60.6’sını oluşturduğu Tablo 4.1’den gözlenmiştir.

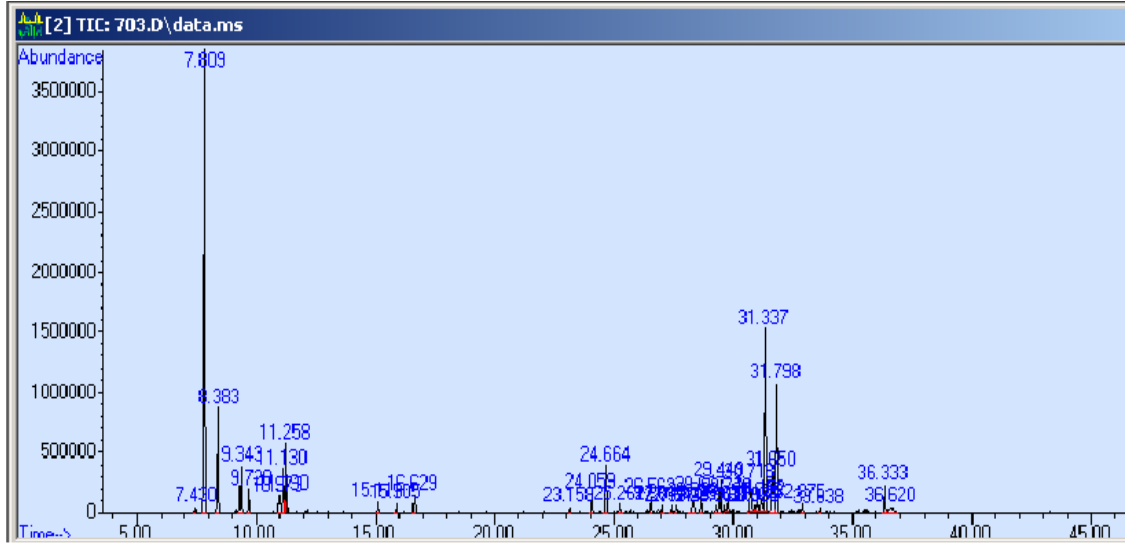


Şekil 4.1. Kimyasal Kompozisyonu % Grafik

Tablo 4.1. *Salvia multicaulis* Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu.

No	Bileşik adı	RI	% konsantrasyon
1	Trisiklen	919	0.30
2	α-Pinen	937	28.10
3	Kamfen	950	6.40
4	β -pinen	977	2.80
5	β -mirsen	989	1.40
6	p-simen	1018	1.00
7	Limonen	1094	2.70
8	β -Fellandren	1095	0.90
9	Ökalyptol	1096	4.10
10	Kamfor	1145	0.70
11	Borneol	1167	0.50
12	Mirtenol	1214	1.20
13	Kopaen	1358	0.40
14	Zingiberen	1378	1.40
15	β -karyofillen	1391	3.50
16	Aromadendren	1404	0.70
17	α -kurkumen	1433	1.00
18	Germakren B	1443	0.60
19	sesquiphellandren	1456	0.50
20	α -kopaen-11-ol	1471	0.90
21	α -bergamoten	1479	1.20
22	Karyofillen oksit	1496	2.20
23	α -Himakalen	1500	0.50
24	Azulen	1503	1.00
25	Kalaren	1524	3.50
26	Sedren epoksit	1524	0.70
27	β -ödesmol	1534	1.50
28	α- ödesmol	1538	13.50
29	β -selinen	1545	3.70
30	Valeranon	1548	8.50
31	Pentakosan	1654	1.70
	TOPLAM		97.10

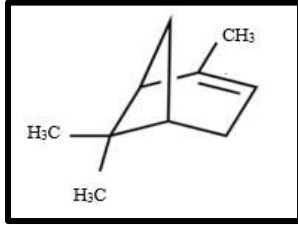
RI: n-alkanlara göre HP-5 MS kolonunda retensiyon indeksi



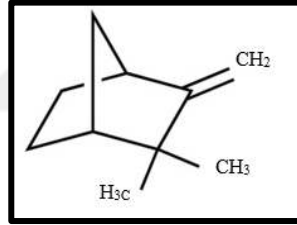
Şekil 4.2. *S. multicaulis* Uçucu Yağının Gaz Kromatogramı

Monoterpenlerden major bileşenlerin kimyasal formülü

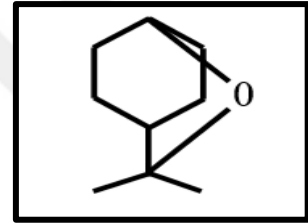
Alfa Pinen



Kamfen

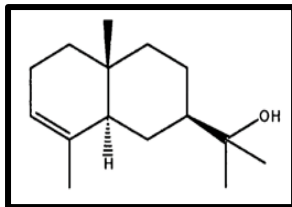


Ökalyptol

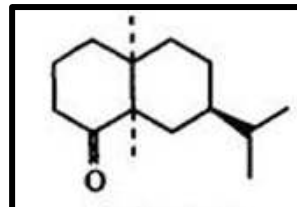


Seskiterpenlerden major bileşenlerin kimyasal formülü

Alpha-ödesmol



Valeranon



Monoterpenler lokal anestetik, analjezik ve gastrik sedatif etki gösterebilmektedirler. Bu bileşenlerin nöronal sinyalleri veya iyon kanallarını etkileyerek nöroaktif özellik gösterir ve ayrıca, alfa-pinen bileşeninin AChE inhibitor aktivitesine sahip olabilir. *Salvia* türlerinden izole edilen monoterpenlerin

siklooksijenaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir ve siklooksijenazın inhibe olması AH' nin antienflamatuvar tedavisine katkı sağlayabilir (Zandi, P. and J. Breitandi, 2001).

4.2. Davranış Testleri Bulguları

Bitki uçucu yağların skopolamin hayvan modelinde kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini tespit etmek için davranış testleri yapılmıştır. Bu testler Y labirenti (Y maze), radyal kol labirenti (radial arm maze), yükseltilmiş artı labirenti (elevated plus maze), ve zorunlu yüzme (forced swimming test) testleridir.

4.2.1. Y Labirenti Testi

S. multicaulis uçucu yağının skopolamin uygulanan ratlarda kognitif (bilişsel) aktiviteyi artırıcı etkileri Y-labirenti kullanılarak araştırılmıştır. Bu testte yalnızca 4 grup hayvan kullanılmıştır: kontrol, skopolamin, *SEO* %1 ve *SEO* %3 grupları. Her bir deney hayvanı için 8 dakika süren testin bulguları grafikte verilmiştir.

Y-labirenti testinde spontan değişim yüzdesi bütün gruplarda önemli ölçüde genel farklılıklar göstermiştir ($F(3,20)=4.94$, $p<0.01$ 2.). Şekil 4.3(a) Y labirentinde spontan değişim davranışı kontrol grubuna nazaran yalnızca skopolamin uygulanan ratlarda ciddi ölçüde azalmıştır ($p<0.01$). Bununla birlikte, uçucu yağ (*SEO* %1 ve *SEO* %3) uygulaması, özellikle de *SEO* %1, skopolaminin yol açtığı spontan değişim yüzdesindeki düşüşü ortadan kaldırmıştır. Tukey's post hoc analizine göre *Sko+SEO1%* uygulaması yalnızca skopolamin uygulanan gruba göre spontan değişim yüzdesinde büyük ölçüde farklılık göstermiştir $p<0.01$. Skopolamin + *SEO* %1 uygulanan grupla Skopolamin + *SEO* %3 uygulanan grup arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

4.2.2. Radyal Kol Labirenti

Skopolamin uygulanan ratlarda uçucu yağ uygulamasının spatial hafıza üzerindeki etkilerinin gözlenmesi için yapılan bir diğer test radyal kol labirenti testidir. Radyal kol labirenti testi için kullanılan parametreler işleyen hafıza hataları ve referans hafıza hataları olmak üzere 2 tanedir. Bu testte 4 grup hayvan kullanılmıştır: kontrol, skopolamin, *SEO* %1, *SEO* %3 grupları.

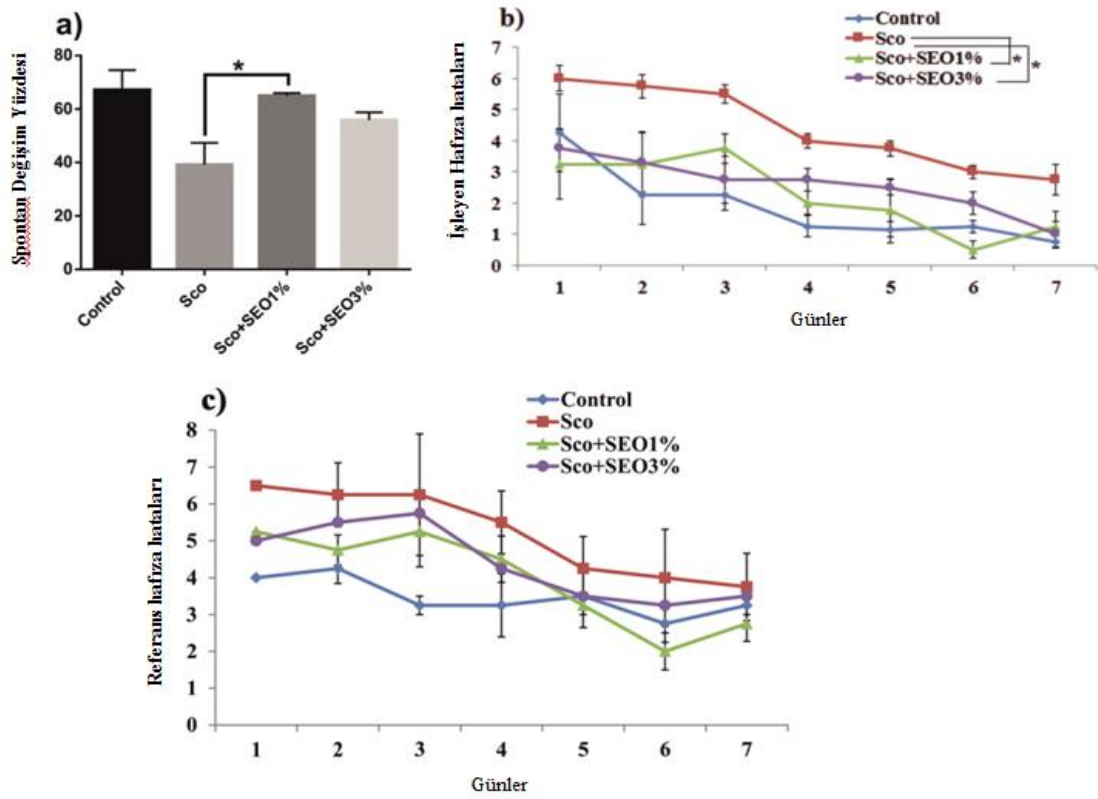
İşleyen hafıza hataları için tekrarlı-ölçümlü ANOVA önemli derecede süre farklılığı ($F(6,84)=6.66$, $p<0.0001$) ve grup farklılığı ($F(3,84)=8.15$, $p<0.0001$) göstermektedir Şekil 4.3(b). Referans hafıza hataları için ise tekrarlı-ölçümlü ANOVA

önemli ölçüde süre farklılığı ($F(6,84)=4.58$, $p<0.0001$) ve grup farklılığı ($F(3,84)=6.23$, $p<0.0001$) göstermektedir Şekil 4.3(c).

4.2.3. Yükseltilmiş Artı Labirenti

Bu testte 5 grup hayvan kullanılmıştır: kontrol, skopolamin, *SEO* %1, *SEO* %3 ve diazepam grupları. Her bir deney hayvanı için 5 dakika süren testin bulguları tabloda verilmiştir. Açık kolda kalma süresi ve kapalı kolda kalma süresine ait veriler saniye (") cinsindedir. *S.multicaulis* uçucu yağının skopolamin bağlantılı anksiyete-benzeri davranış üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Yükseltilmiş artı labirenti testi kullanılmıştır.

Şekil 4.4 a'da görüldüğü gibi, yükseltilmiş artı labirentinde açık alanda kalma sürelerinde ANOVA bütün gruplarda genel bir farklılık ortaya koymaktadır ($F(4,25)=13.18$, $p<0.0001$). skopolamin uygulanmış ratlar kontrol grubuna nazaran, açık alanda kalma süreleri yüzdesinde önemli derecede düşüş göstermiştir ($p<0.01$). Diazepam uygulanan ratlar açık alanda kalma süreleri yüzdesinde ($p<0.001$) kontrol grubuna nazaran ciddi oranda düşüş göstermişlerdir. Her iki doz uçucu yağ (*SEO* %1 ve *SEO* %3), özellikle de *SEO* %1, yalnızca skopolamin uygulanan ratlara nazaran, açık alanda kalma süreleri yüzdesinde önemli ölçüde artışa ($p<0.0001$) yol açmışlardır.



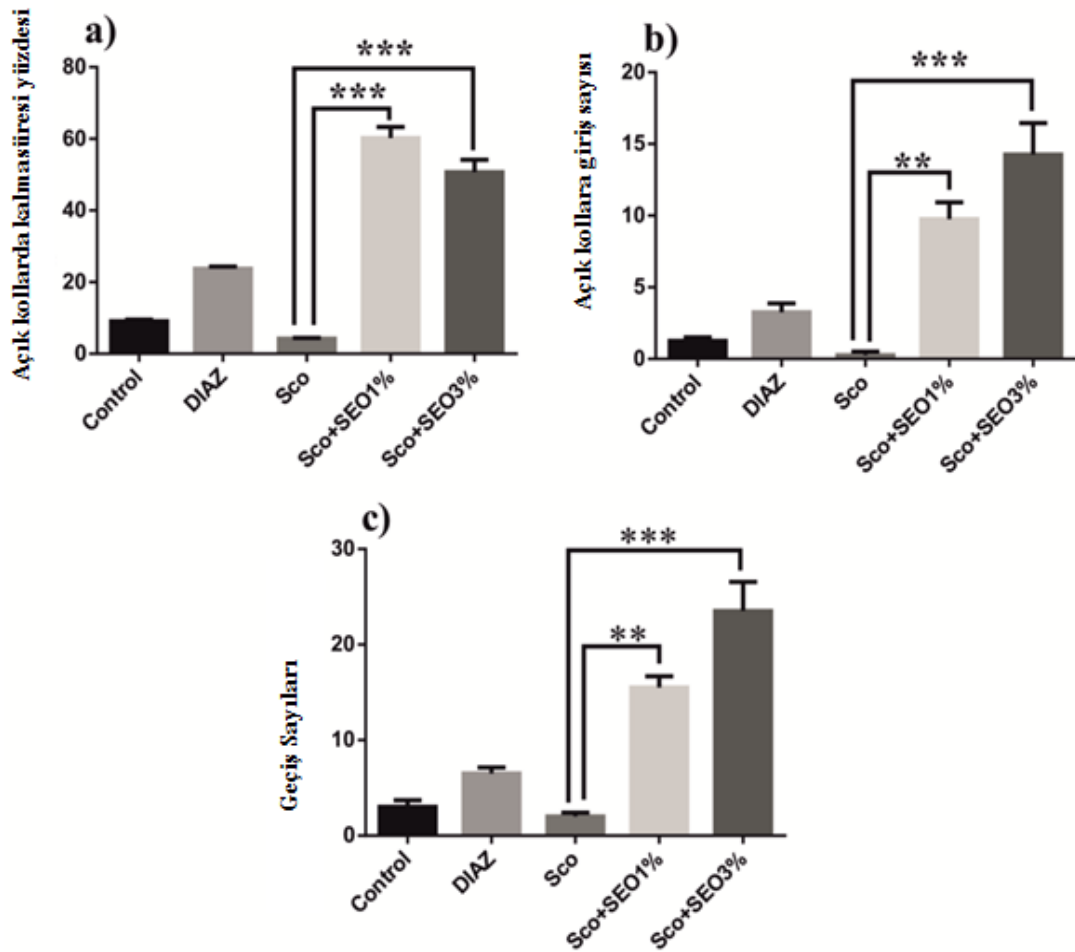
Şekil 4.3. (a) Spontan değişim yüzdesi (b) İşleyen hafıza hataları (c) Referans hafıza hataları

Solunumla alınan *Salvia multicaulis* uçucu yağının (SEO%1 ve SEO%3) skopolamin (Sko)-uygulanan ratlarda, Y-labirentinde spontan değişim yüzdesi (a) ve radial kol-labirenti testinde 7 günlük çalışma süresince işleyen hafıza hataları (b) ve referans hafıza hataları (c) üzerine etkileri. Değerler ortalamalar $\pm$ S.E.M. (n= 6 hayvan/grup). Tukey's post hoc analizleri için – *Sko vs. Sko+SEO%1: $p<0.01$ (a) ve *Sko vs. Sko+SEO%1: $p<0.01$, *Sko vs. Sko+SEO%3: $p<0.01$ (b).

Açık kola giriş sayılarında ANOVA bütün gruplarda ($F(4,25)=26.61$, $p<0.001$) önemli ölçüde farklılık göstermektedir Şekil 4.4(b). Skopolamin uygulanan ratlar kontrol grubuna kıyasla açık kola giriş sayılarında önemli oranda düşüş ($p<0.01$) göstermektedir. Diazepam uygulaması kontrol grubuna nazaran, açık kola giriş sayılarında artışa yol açmıştır. Uçucu yağ uygulaması (SEO %1 ve SEO %3), özellikle de SEO %3, yalnızca skopolamin uygulanan hayvanlara kıyasla, açık kola giriş sayılarında önemli oranda artışa yol açmıştır. Tukey's post hoc analizi verilerine göre,

açık kola giriş sayılarında skopolamin + *SEO* %1 uygulanan ratlar yalnızca skopolamin uygulanan ratlara nazaran ciddi oranda artış göstermişlerdir $p<0.001$. Skopolamin +*SEO* %3 grubu ise aynı parametrede daha büyük bir artış göstermiştir $p<0.0001$.

ANOVA yükseltilmiş artı labirentinde, geçiş sayısında (keşif aktivitesi) bütün gruplarda ($F(4,25)=35.42$, $p<0.0001$) ciddi ölçüde farklılık göstermektedir Şekil 4.4(c). Ayrıca, kontrol grubuna nazaran, skopolamin keşif aktivitesinde düşüşe yol açmıştır ($p<0.01$). Bununla birlikte, Diazepam uygulanan ratlar kontrol grubuna nazaran keşif aktivitesini büyük ölçüde artırmışlardır ($p<0.001$). Tukey's post hoc analizine göre, skopolamin+ *SEO* %1 grubu skopolamin uygulanan gruba kıyasla keşif aktivitesini ciddi oranda artırmıştır $p<0.001$. Ayrıca, skopolamin+ *SEO* %3 grubu skopolamin uygulanan gruba nazaran keşif aktivitesinde büyük yükseliş göstermiştir $p<0.0001$.



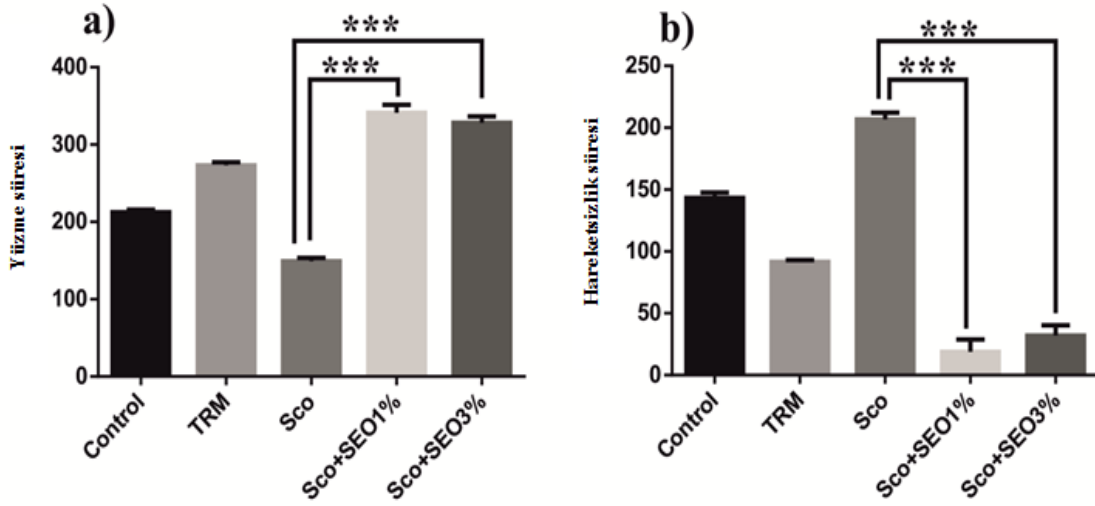
Şekil 4.4. (a) Açık kollarda kalma süresi yüzdesi, (b) Açık-kollara giriş sayısı (c) Geçiş sayıları

Solunumla alınan *Salvia multicaulis* uçucu yağının (*SEO*%1 ve *SEO*%3) skopolamin (Sko) uygulanan ratlarda yükseltilmiş artı labirentinde açık kollarda kalma süresi yüzdesi (a), açık-kollara giriş sayısı (b) ve geçiş sayıları (c) üzerine etkileri. Değerler ortalamalar $\pm$ S.E.M. (n= 6 hayvan/ grup). Tukey's post hoc analizleri için – ***Sko vs. Sko+*SEO*%1: $p<0.0001$, ***Sko vs. Sko+*SEO*%3: $p<0.0001$ (a), **Sko vs. Sko+*SEO*%1: $p<0.001$, ***Sko vs. Sko+*SEO*%3: $p<0.0001$ (b), ve **Sko vs. Sko+*SEO*%1: $p<0.001$, ***Sko vs. Sko+*SEO*%3: $p<0.0001$ (c).

4.2.4. Zorunlu Yüzme Testi

Zorunlu yüzme testi, *S. multicaulis* uçucu yağının skopolaminle ortaya çıkan depresyon-benzeri davranışa karşı etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Zorunlu yüzme testi için kullanılan parametreler hareketsizlik süresi ve yüzme süresidir. Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Bu testte 5 grup hayvan kullanılmıştır: kontrol, skopolamin, *SEO* %1, *SEO* %3 ve tramadol grupları. Her bir deney hayvanı için 6 dakika süren testin bulguları grafikte verilmiştir.

Zorunlu yüzme testinde, ANOVA bütün gruplar arasında yüzme süresinde ($F(4,25)=72.00$, $p<0.0001$) Şekil 4.5(a) ve hareketsizlik süresinde ($F(4,25)=32.84$, $p<0.0001$) Şekil. 4.5 (b) önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Her iki doz uçucu yağı da, özellikle SLV %1, yalnızca skopolamin uygulanan gruba kıyasla, skopolamin uygulanan ratlarda yüzme süresini artırıp ($p<0.0001$) hareketsizlik süresini ($p<0.0001$) azaltmıştır. Pozitif kontrol olan tramadol uygulaması antidepresan etki göstererek, kontrol grubuna nazaran, yüzme süresini artırıp ($p<0.0001$) hareketsizlik süresini azaltmıştır ($p<0.001$).

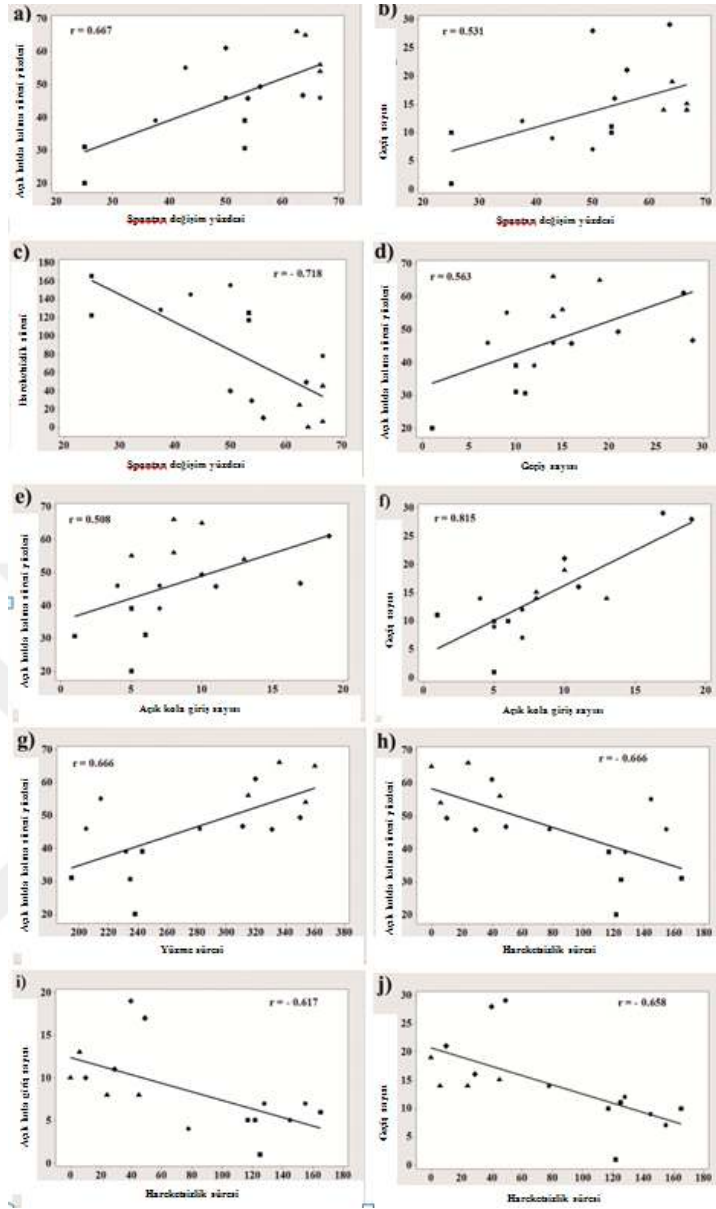


Şekil 4.5. (a) Yüzme süresi ve (b) Hareketsizlik süresi

Solunumla alınan *Salvia multicaulis* uçucu yağının (SEO%1 ve SEO%3) skopolamin (Sko) uygulanan ratlarda zorunlu yüzme testinde 6 dakikalık periyot süresince yüzme süresi (a) ve hareketsizlik süresi (b) üzerine etkileri. Değerler ortalamalar $\pm$ S.E.M. (n= 6 hayvan/ grup). Tukey's post hoc analizleri için– ***Sko vs. Sko+SEO%1: $p<0.0001$, ***Sko vs. Sko+SEO%3: $p<0.0001$ (a), and ***Sko vs. Sko+SEO%1: $p<0.0001$, ***Sko vs. Sko+SEO%3: $p<0.0001$ (b).

4.3. Davranış Testlerinin Korelasyonu

Linear regresyon tayin edildiğinde davranış testlerinde önemli derecede korelasyonlar olduğu görülmüştür (Şekil4.6). Bunlar, açık kolda kalma süresi yüzdesi vs spontan değişim yüzdesi (n=24, $r= 0.667$, $p<0.001$) . (a), geçiş sayısı vs spontan değişim yüzdesi (n=24, $r= 0.531$, $p<0.01$) (b), hareketsizlik süresi vs spontan değişim yüzdesi (n=24, $r= -0.718$, $p<0.001$) (c), açık kolda kalma süresi yüzdesi vs geçiş sayısı (n=24, $r= 0.563$, $p<0.01$) (d), açık kolda kalma süresi yüzdesi vs açık kola giriş sayısı (n=24, $r= 0.508$, $p<0.05$) (e), geçiş sayısı vs açık kola giriş sayısı (n=24, $r= 0.815$, $p<0.0001$) (f), açık kolda kalma süresi yüzdesi vs yüzme süresi (n=24, $r= 0.666$, $p<0.001$) (g), açık kolda kalma süresi yüzdesi vs hareketsizlik süresi (n=24, $r= -0.666$, $p<0.001$) (h), açık kola giriş sayısı vs hareketsizlik süresi time (n=24, $r= -0.617$, $p<0.01$) (i) geçiş sayısı vs hareketsizlik süresi (n=24, $r= -0.658$, $p<0.001$) (j) dır.



Şekil 4.6. Pearson's korrelasyon analizleri.

(a) Açık kolda kalma süresi % ve spontan değişim %. (b) Geçiş sayısı ve spontan değişim %. (c) Hareketsizlik süresi ve spontan değişim %. (d) Açık kolda kalma süresi % ve geçiş sayısı. (e) Açık kolda kalma süresi yüzdesi ve açık kola giriş sayısı. (f) Geçiş sayısı ve açık kola giriş sayısı. (g) Açık kolda kalma süresi % ve yüzme süresi. (h) Açık kolda kalma süresi % ve hareketsizlik süresi. (i) Açık kola giriş sayısı ve hareketsizlik süresi. (j) Geçiş sayısı ve hareketsizlik süresi arasındaki korelasyon analizlerinin kontrol grubu

Davranış testlerinde açık kolda kalma süresi % vs spontan değişim % (a), geçiş sayısı vs spontan değişim % (b), hareketsizlik süresi vs spontan değişim % (c), açık

kolda kalma süresi % vs geçiş sayısı (d), açık kolda kalma süresi yüzdesi vs açık kola giriş sayısı (e), geçiş sayısı vs açık kola giriş sayısı (f), açık kolda kalma süresi % vs yüzme süresi (g), açık kolda kalma süresi % vs hareketsizlik süresi (h), açık kola giriş sayısı vs hareketsizlik süresi, (i) geçiş sayısı vs hareketsizlik süresi (j) arasındaki korelasyon analizlerinin kontrol grubu (●), yalnız skopolamin (Sko) uygulanan grup (■), Sko+*SEO*%1 grubu (▲) ve Sko+*SEO*%3 grubunda (◆) gösterilmesi.



5. TARTIŞMA

İlerleyen yaşta görülen yaygın bir nörodejeneratif hastalık olan AH klinik olarak kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kayıp ve patolojik olarak sinaptik bütünlüğün kaybı, A β temelli amiloid plakların varlığı, hiperfosforile tau içeren nörofibriler yumaklar ile karakterizedir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar çoğu, AH'nin önlenmesinde ve semptomatik tedavisinde hastalığın tedavisinde öngörülen etki mekanizmalarından birkaçını bir arada gösterilebilen ilaçlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. AH hastalığının etkili bir tedavisi olmamakla beraber tıbbi süreçler hastalığın klinik semptomları ortaya çıktıktan sonra uygulandığından dolayı arzu edilen bir sonuca varılamamaktadır. Çalışmamızda elde edilen bulgular ışığında bitki uçucu yağların, uzun süreli hafızayı, işleyen hafızayı, referans hafızanın güçlendirilmesi yönünde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır.

Bu noktada bitkisel kaynaklı ilaçlar taşıdığı çok sayıda etkin maddeyle dikkat çekmektedir. *Salvia* türleri bu bitkiler arasında önemli bir yere sahip olduğu yapılan çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir ve AH' nin tedavisi için ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Salvia multicaulis uçucu yağının GC-MS / FID analizleri yapılmıştır. Uçucu yağın % 97.10 'luk kısmında 31 bileşen olduğu görülmüştür. Bu 31 bileşenin içerisindeki majör bileşenlerden Monoterpenler α -pinen, (% 28.10), kamfen (% 6.40), ökaliptol (%4.10), Seskiterpenler, alfa-ödesmol (%13.50), valeronon (%8.50) içermektedir. Benzer bir şekilde, Hritcu ve ark (2015), *Ferolago angulata* uçucu yağ ana elemanları olan monoterpenlerden α -pinen (%24.10), β -pinen (%22.70) α -phellandrene (%12.10), β -phellandrene (%20.50). Bu içerikler skopolamin uygulanan hayvan modelinde hafızayı güçlendirici etkiye sahip olduklarını göstermektedir. Bunlar arasında α -pinen yüksek miktarda belirlenmiştir. α -pinen ve β -pinenin potansiyel sinir koruyucu etkilere sahip olduğu tespit etmişlerdir (Hritcu ve ark., 2015).

Hikokampüse bağlı spatial hafızayı ölçmek için Y- Labirent testi ve radyal kol labirenti testi uygulanmaktadır. Y labirenti testi kemirgenlerde özel ve hassas bir spatial hafıza tanıma çalışmasıdır. Bu test ratların içgüdüsel eğilimlerine güvenir. Bu çalışmada kullanılan Y labirenti testi caydırıcı bir uyarıcı içermez ve hafıza değerlendirmesinde uygun olduğu düşünülmektedir (Aydın ve ark., 2016).

Deney hayvanlarındaki *S.multicaulis* uçucu yağının kognitif (bilişsel) aktiviteyi artırıcı etkilerini tespit etmek için Y-Labirenti testi uygulanmıştır. Y-Labirenti testi ile kısa süreli spatial hafıza sürecini tespit etmek mümkündür. Test ratların doğuştan gelen yeni bir çevre arama eğilimine ve yer yön tespitine dayanmaktadır. Öğrenme ve hafıza bozukluğu olan ratların davranışlarındaki spontan değişim yüzdesini tespit etmek için kullanılmaktadır. Skopolamin enjekte edilerek öğrenme ve hafıza bozulması oluşturulan rat modellerine *S.multicaulis* uçucu yağının farklı dozları hafızayı güçlendirici etkisinin olup olmadığının tespit edilebilmesi için skopolamin enjekte edilen ratlara *Sko+SEO* %1 ve *SEO* %3 uygulanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda bu iki grup arasında spontan değişim yüzdeleri açısından istatistiksel bir fark tespit edilememiş, *Sko+SEO* %1 uygulanan ratlarda *SEO* %3 grubuna nazaran spontan değişim yüzdesi ve yer yön tespiti daha yüksek olarak gözlenmiştir. Bağcı ve ark., (2015) çalışmalarında benzer şekilde *A.nemorosa* her iki dozu (%1, %3) işleyen hafızayı skopolamin uygulanan ratlarda gözle görülür şekilde arttırmıştır. Bu sonuç her iki dozu da Y labirenti testinde skopolamin uygulanan ratların kısa süreli hafızalarına arttıran bir etki göstermektedir. Fakat Bağcı ve arkadaşları çalışmamızdan farklı olarak Y labirenti testinde işleyen hafızayı *A.nemorosa* uçucu yağının dozları (%1, %3) arasında farklılık gözlemlenmemişlerdir (Bağcı ve ark, 2015). Benzer şekilde Aydın ve ark., (2016) çalışmalarında *P. peregrina*'nın uçucu yağının yüksek dozu (%3) skopolamin uygulanan ratlarda işleyen hafızayı geliştirdiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuç Y labirenti testinde *P. peregrina*'nın yüksek dozu (%3) teneffüs edildiğinde olumlu etkilerinin olduğu ve işleyen hafızada her iki dozda da (%3, %, 1) *P.peregrina*'nın bir fark gözlemlenmemişlerdir (Aydın ve ark., 2016).

Deney hayvanlarındaki *S.multicaulis* uçucu yağının hafıza hatalarına olan etkisini belirlemek için radyal kol labirenti testi uygulanmıştır. Radyal kol labirenti testinde iki parametre bulunmaktadır. Bu parametreler işleyen hafıza hataları ve referans hafıza hatalarıdır. Referans hafıza tekrarlanan denemeler boyunca sabit kalan bilgiye dair uzun süreli hafıza olarak değerlendirilirken, işleyen hafıza ise kısa süreli hafıza olarak tanımlanabilir. Yapılan çalışmada işleyen hafıza hatalarını tespit etmek için tekrarlı-ölçümlü ANOVA testi, önemli derecede süre ve grup farklılığı olduğunu göstermiştir. Referans hafıza hataları için de benzer sonuçlar bulunmuştur. Benzer şekilde Hritcu ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada Radyal kol testi, öğrenme ve hafızayı

etkileyen stres, ilaçların etkisi ve diğer çevresel faktörlerin kullanılmasında kullanışlı olduğunu tespit etmişlerdir. Hritcu ve arkadaşlarına göre; referans hafıza ve işleyen hafıza beynin psikolojik durumunu gösteren iki değişkendir. Bu testte skopolamin uygulanan ratlarda *LO1* ve *LO2* uçucu yağına maruz bırakıldıklarında işleyen hafıza hatası sayısında önemli düşüşler göstermiştir ve tüm beş yemi tüketme zamanında artış olmuştur. Bu sonuçlar güçlü bir şekilde kısa süreli hafızada lavantanın olumlu etkilerini göstermiştir. Kontrol grubuna nazaran *LO1* ve *LO2* uçucu yağı solunumuna referans hafıza hatalarındaki önemli düşüş aynı zamansa skopolamin kaynaklı demans modelinde uzun süreli hafıza kaybında lavanta uçucu yağının etkisinin gelişimi hipotezini doğrulamıştır (Hritcu ve ark., 2012). Diğer bir çalışmada Hritcu ve arkadaşları (2015) *Ferulago angulata*_uçucu yağının sadece skopolamin uygulanan ratlara kıyasla radyal kol labirenti testinde yüksek dozuna maruz bırakıldığında işleyen hafıza gelişimine etkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Hritcu ve arkadaşlarına göre; skopolamin uygulanan ratların uzun süreli hafızalarında *Ferulago angulata*_uçucu yağının her iki dozu hiçbir etki göstermemiştir. *Ferulago angulata*_uçucu yağının her iki dozu arasında radyal kol labirenti referans hafıza ve işleyen hafıza üzerine gözle görülen farklılık gözlemlenmemiştir (Hritcu ve ark., 2015). *S.multicaulis* uçucu yağının skopolamin bağlantılı anksiyete bağlantılı davranış üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yükseltilmiş artı labirenti testi kullanılmıştır.

Çalışmada elde edilen verilerde skopolamin enjeksiyonu yapılan hayvan modellerinde açık kollarda harcanan zamanın yüzdesi, açık kollara giriş ve geçiş sayısının önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. Buradan hareketle skopolamin enjekte edilmiş ratların yüksek anksiyete düzeylerinin yükseldiği ve *S.multicaulis* uçucu yağının anksiyete seviyesi yükselmiş ratlarda kullanılmasının uygun olduğunu göstermektedir.

Skopolamin ile oluşturulan AH tipi demans rat modelinde *SEO %1*, *SEO %3* uygulanan ratlarda açık kollarda kalma süresi yüzdesinin artmış olduğu gözlemlenmiştir. Skopolamin ile oluşturulan AH tipi demans rat modelinde *SEO %1*, *SEO %3* uygulanan ratlarda açık kollara giriş ve geçiş sayılarının artmış olurken *SEO %1*, *SEO %3* gruplarında önemli farklılıklar tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar iyi bilinen anksiyotik madde olan benzodiazepin diazepamın pozitif bir kontrol olarak deney koşullarımızda *S.multicaulis* uçucu yağı (*SEO* %1, *SEO* %3) karşılaştırmalı olarak kullanıldığında sonuçlarımızı güçlendirmiştir. Beklendiği DZP açık kollarda harcanan zaman yüzdesi, açık kollarda kalma süresi yüzdesini ve açık kollara giriş ve geçiş sayılarını skopolamin ile oluşturulan AH tipi demans rat modeline kıyasla önemli artışlar göstermiştir. Bağcı ve ark (2016) da yaptıkları çalışmada da skopolamin uygulanan ratlarda *A.nemorosa* uçucu yağı solunumu anksiyolitik benzeri davranış üretmiştir. Bu bitkinin uçucu yağına maruz kalan skopolamin uygulanan rat grubunda açık kolda harcanan zaman yüzdesi artmıştır. Özellikle de skopolamin uygulanan rat grubuna kıyasla %3'lük *A.nemorosa*_uçucu yağına maruz kalan grupta açık kolda harcanan zaman yüzdesi artmıştır (Bağcı ve ark., 2016).

Benzer şekilde Bağcı ve ark., (2015) skopolamin uygulanan rat grubunda *F. angulata* uçucu yağı (*FRG*1% ve *FRG*3%) maruz bırakıldıktan sonra, kollar açıkken harcadıkları zaman yüzdesi, Sko + *FRG*3% grubunda, skopolamin uygulanan gruba kıyasla önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, Sko + *FRG*1 grubunda açık kolların giriş sayısı skopolamin uygulanan rat grubuna kıyasla arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, açık kollarda harcanan zaman yüzdesi ve yükseltilmiş artı-labirent görevindeki açık kol girişlerinin sayısı üzerine her iki *F. angulata* uçucu yağının (*FRG*1% ve *FRG*3%) dozları arasında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir (Bağcı ve ark., 2015).

Bu veriler DZP ve benzer diğer benzodiazepinlerin yükseltilmiş artı labirenti testleri dâhil olmak üzere çeşitli anksiyolitik tarama prosedürlerinde belirgin anksiyolitik etkiler ürettiğini göstermektedir. Benzer şekilde Bağcı ve arkadaşları (2016) da, pozitif kontrol için kullanılan DZP' nin açık kolda harcanan zaman yüzdesinde önemli artışlar meydana getirdiğini tespit etmişlerdir (Bağcı ve ark., 2016).

Zorunlu yüzme testi, *S.multicaulis* uçucu yağının skopolaminle ortaya çıkan depresyon benzeri davranışa karşı etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Zorunlu yüzme testi için kullanılan parametreler hareketsizlik ve yüzme süresidir. Zorunlu yüzme testi anti depresan ilaçların tahmininde uygundur. Kemirgenler yüzmeye zorlandıklarında hareketsiz ve karamsar bir hale gelirler. Bu stresli durum farklı davranışsal stratejiler uygulanarak değerlendirilebilir (Aydın ve ark., 2016).

Test sonucunda elde edilen bulgular skopolamin enjekte edilmiş ratların kontrol grubuna göre depresyonun iki gösterge parametresi olan yüzme süresini önemli ölçüde düşürdüğünü ve hareketsizlik süresini artırdığını göstermektedir. Bu, skopolamin kullanılmış ratların depresyon halinde olduklarını göstermektedir. Her iki *S.multicaulis* uçucu yağının (*SEO* %1, *SEO* %3) dozuna maruz bırakıldıktan sonra özellikle de *Sko+SEO%1* grubunda yüzme süresi önemli ölçüde artmıştır. Buna ek olarak her iki grupta da (*SEO* %1, *SEO* %3) hareketsizlik süresinde azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar *S.multicaulis* uçucu yağının strese karşı güçlü bir antidepresan benzeri tepkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Yüzme ve hareketsizlik süresinde *S.multicaulis* uçucu yağının farklı dozları arasında (*SEO* %1, *SEO* %3) önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Benzer olarak, Aydın ve arkadaşlarının skopolamin uygulanan ratlarda depresyon ve anksiyete ile ilgili testlerle alakalı yaptıkları çalışmada, ratlarda yüzme zamanı düştüğünü bulmuşlardır. Aydın ve ark. çalışmasında skopolamin uygulanan ratlarda depresyonla meydana gelen hareketsizlik zamanı artmıştır. *P. peregrina*'nın her iki doza maruz kalındığında (*PIM*%1, *PIM*%3) özellikle de %1'e maruz kalan grupta yüzme zamanı önemli ölçüde artmıştır (Aydın ve ark., 2016). Bu alanda *F. angulata* uçucu yağı ile yapılmış bir çalışmada elde edilen veriler skopolamin enjeksiyonunun, kontrol grubuna kıyasla, depresyonun iki gösterge parametresi olan yüzme süresini önemli ölçüde düşürdüğünü ve hareketsizlik süresini artırdığı tespit edilmiştir. Bağcı ve ark. (2015) yaptığı bu çalışmada; skopolamin kullanılmış ratların depresyon sergilediğini ortaya koymuşlardır. Çalışmada, her iki *F. angulata* uçucu yağı (*FRG1*% ve *FRG3*%) dozuna maruz bırakıldıktan sonra, özellikle de *Sko + FRG3%* grubunda yüzme süresi önemli ölçüde artmıştır. Buna ek olarak, özellikle *Sko + FRG3%* grubunda hareketsizlik süresinde azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, *F.angulata* uçucu yağının % 3'lük bir fraksiyon ile strese karşı güçlü bir antidepresan benzeri tepkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, yüzme zamanında ve zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresinde her iki *F. angulata* esansiyel yağ dozu (*FRG1*% ve *FRG3*%) arasında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir (Hritcu ve ark., 2015).

Tramadol birden fazla eyleme sahip benzersiz bir ilaçtır. μ -opioid reseptörünün zayıf bir agonistidir, ancak aynı zamanda serotonin ve norepinefrin geri alımını da engeller. Bir analjeziktir ve aynı zamanda bir antidepresan olarak düşünülür (Bağcı ve ark, 2016).

Çalışmamızda pozitif bir kontrol olan tramadol (TRM) skopolamin ile oluşturulan AH tipi demans rat modelinde yüzme zamanında önemli artışlar ve hareketsizlik süresinde azalmalar sağlanmıştır. Benzer şekilde Bağcı ve arkadaşlarının (2016) skopolamin uygulanan ratlarda anksiyete ve depresyon sonucu yaşanacak hafıza kayıplarıyla ilgili yaptıkları çalışmada *A.nemorosa* uçucu yağının stresle alakalı güçlü bir antidepresan etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Bağcı ve arkadaşlarının çalışmasında da tramadol (TRM) grubunda yüzme zamanında önemli artışlar ve hareketsizlik süresinde azalmalar sağlanmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Geleneksel tıpta başta nörolojik hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinen *Salvia* cinsinin nöroprotektan özellikte olduğu ve Alzheimer tipi demansa bağlı kognisyon bozukluğu, depresyon ve anksiyete semptomları üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmadan elde edilen bulgular *Salvia multicaulis* uçucu yağının solunum yoluyla uygulandığı Alzheimer tipi demans modelinde kognitif fonksiyonlarını özellikle hafızayı güçlendirip yine aynı hayvan modelinde depresyon ve anksiyeteyi azalttığını göstermektedir. *S.multicaulis* uçucu yağının hayvanlara uygulanmasını takiben davranış testleri yapılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu bitki, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı terapötik amaçla alternatif ve tamamlayıcı olarak kullanılabilecek potansiyele sahiptir.

S. multicaulis uçucu yağı Alzheimer tipi demans modelinin tedavisine yönelik ipuçları sağlayabilir. Ayrıca günümüzde kullanılmakta olan sentetik ilaçların yoğun yan etkileri ve dozajı, hastalar tarafından kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenlerden dolayı yeni, etkili ve daha az yan etkiye sahip ilaç üretimi için çalışmalar yapılabilir. Bu konuda çalışmaların devam ettirilmesi hem hastalığın daha iyi anlaşılmasına hem de yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Akdemir, A., Cangöz, B., Örsel, S., Selekler, K.,** 2007, Hafif Kognitif Bozukluğu Olan Hastalarla Alzheimer Tipi Demans Hastalarının Örtük Bellek Performansı Açısından Karşılaştırılması, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18 (2), ss. 118-128, Ankara.
- Aksakal, Ö.,** 2006, Erzurum ve Çevresinde Yetişen *Salvia* L. Cinsine Ait Bazı Türlerin (*Salvia longipedicellata*, *Salvia rosifolia*) Morfolojisi Ve Otoekolojisi Üzerine Araştırmalar, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.
- Altın, M.,** 2006, Alzheimer Tipi Demans Hastalarına Bakım Verenlerde Tükenmişlik ve Anksiyete, T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul.
- Arıoğlu, S.,** Alzheimer Tip Demans'ta Risk Faktörleri, <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/5/5.35.pdf> (05.11.2016).
- Aydın, E., Hritcu, L., Dogan, G., Hayta, S., Bağcı, E.,** 2016, The Effects of Inhaled Pimpinella peregrina Essential Oil on Scopolamine-Induced Memory Impairment, Anxiety, and Depression in Laboratory Rats, *Mol Neurobiol*, 53:6557–6567 DOI 10.1007/s12035-016-9693-9
- Bağcı, E., Koçak, A.,** 2007, İki *Salvia* L., (*S. ceratophylla* L., *S. aethiopis* L.) Türü Uçucu Yağlarının Analizi ve Değerlendirilmesi Üzerine Bir Çalışma, *Fırat Üniviversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19 (4), 435-442, Elazığ.
- Bagcı, E., Aydın, E., Ungureanu, E., Hritcu, L.,** 2016, Anthriscus Nemorosa Essential Oil İnhalation Prevents Memory İmpairment, Anxiety And Depression İn Scopolamine-Treated Rats, Elsevier Masson France, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 84 s. 1313–1320
- Canbolat, E., Yardımcı, H.,** 2016, Alzheimer Hastalığı ve Koruyucu Besin Öğeleri, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(2): 139-145, Düzce.
- Cankurtaran, E. Ş.,** 2016, Alzheimer Demansı: Tanı, Ayırıcı Tanı ve Tedavisi, *Psikiyatri, Türkiye Klinikleri*, C, 9, S. 4, ss. 42-47, Ankara.

- Cankurtaran, M., Arıoğlu, S.,** Alzheimer Hastalığı ve Demans Tedavisinde Yenilikler,
- Cankurtaran, M., Arıoğlu, S.,** 2002, “Alzheimer Hastalığı ve Demans Tedavisinde Yenilikler.” *Türkiye Tıp Dergisi* 9.3: 128-136.
- Çelik, E., Çelik, G. Y.,** 2007, Bitki Uçucu Yağların Antimikrobiyal Özellikleri, *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, C.5, S. 2, ss. 1-6, Ankara.
- Demir Ö., Ü., Öztürk, Y., Can, Ö. D.,** 2011, Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, C. 18, S. 1, s. 35-42, Isparta.
- Elmacı, N. T.,** 2012, Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi, Nöroloji, *Türkiye Klinikleri*, C. 5, S. 3, ss.7-10, Ankara.
- Ertekin, A.,** 2012, Erzurum İl Merkezinde 65 Yaş ve Üzeri Alzheimer Hastalığı Prevalansının Araştırılması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum.
- Faydahoğlu, E., Sürücüoğlu, M. S.,** 2011, Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi, *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 11 (1): 52 – 67, Kastamonu.
- Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M. S.,** 2013, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan aktiviteleri ve Kullanım Olanakları, *Elazığ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, C. 6, S. 2, ss. 233-265, Elazığ.
- Gilles, C., Ertlé. S.,** 2000, Pharmacological models in Alzheimer’s disease research. *Dialogues Clin Neurosci* 2.3: 247-255.
- Gönen Şentürk, S., Küçüküçlü, Ö.,** 2015, Aromaterapi Uygulamasının Demanslı Bireylerde Görülen Davranışsal Değişiklikler Üzerine Etkisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, C. 8, S. 3, s. 190-194, İzmir.
- Gür, S.,** 2008, Alzheimer Hastalığında Mrg Kantitatif Atrofi Analizleri İle Nöropsikolojik Tanı Testleri İlişkisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, *Uzmanlık Tezi*, Denizli.

Howard H. Feldman MD, Claudia Jacova PhD, Alain Robillard MD, Angeles Garcia MD PhD, Tiffany Chow MD, Michael Borrie MB ChB, Hyman M. Schipper MD PhD, Mervin Blair BSc, Andrew Kertesz MD, Howard Chertkow MD, (2008), *Diagnosis and Treatment Of Dementia*, Canadian Medical Association Or Its Licensors,

Feldman, H. H., 2008, *Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis.” Canadian Medical Association Journal* 178.7: 825-836.

Hritcu, Lucian, et al. 2015, *Antiamnesic And Antioxidants Effects Of Ferulago Angulata Essential Oil Against Scopolamine-Induced Memory Impairment In Laboratory Rats. Neurochemical Research* 40.9: 1799-1809.

Hritcu, L., Oana, C., Monica, H., 2012, *Effects Of Lavender Oil Inhalation On Improving Scopolamine-Induced Spatial Memory Impairment In Laboratory Rats, Phytomedicine* 19.6: 529-534.

İpek, A., Gürbüz, B., 2010, *Türkiye Florasında Bulunan Salvia Türleri ve Tehlike Durumları, Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi,* 19 (1-2), 30-35, Ankara.

İzci, Y., Erbaş, Y. C., 2015, *Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları, Türk Nöroşirurji Derneği, C. 25, S. 3,* Ankara.

Karasu, K. Öztürk, E., 2014, *Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kanatlılarda Antioksidan ve Antimikrobiyal Etkileri, Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi,* İstanbul.

Karık, Ü. Sağlam, A. C., Kürkcüoğlu, M., 2013, *Güney Marmara Florasındaki Adaçayı (Salvia tomentosa Mill.) Populasyonlarının Bazı Morfolojik ve Kalite Özellikleri, Anadolu Dergisi, J. of AARI* 23 (2), 9 – 20 MFAL, İzmir.

Karşıdağ, S., 2012, *Alzheimer Hastalığında Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler, Nöroloji, Türkiye Klinikleri, C. 5, S. 3, s. 18-23,* Ankara.

Kaya, G., 2013, *Alzheimer Hastalığında Erken Tanıyı Sağlayacak Biomarkerlerin Tanımlanması, Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,* Ankara.

- Keskin, A. O., Uncu, G., Tanburoğlu, A., Adapınar, D. Özbabalık,** 2016, Yaşlanma ve Yaşlılıkla İlgili Nörolojik Hastalıklar, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38 (Özel Sayı 1): 75-82, Eskişehir.
- Klinkenberg, İ., Blokland, A.,** 2010, The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34, 1307–1350
- Kutlular, Ö.,** 2007, Bazı Adaçayı ve Kekik Türlerinin Uçucu Yağlarının Süper Isıtılmış Su İle Ekstraksiyonları ve Gc-MS ile Karakterizasyonları, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, *Yüksek Lisans Tezi*, Denizli.
- Mutluer, M., Güney, F., İlhan, S.** Devinime İlişkin Kortikal Potansiyellerin Hafif Bilişsel Bozukluk ve Orta Evre Alzheimer Hastalığı'nı Değerlendirmede Nöropsikolojik Testler ile Korelasyonu, *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, C. 1, S. 50, s. 9-14, İstanbul.
- National Institute on Aging,** <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/topics/alzheimers-basics> (14.11.2016).
- Nguyen and Paton,** 2008 Nguyen, Quynh-Anh, And Carol Paton. “The Use Of Aromatherapy To Treat Behavioural Problems In Dementia.” *International Journal Of Geriatric Psychiatry* 23.4: 337-346.
- Özbeyli, D.,** 2016, Sıçanlarda Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelinde Farklı Egzersiz Yöntemlerinin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etki Mekanizmalarının İncelenmesi, Türkiye Cumhuriyeti Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, *Doktora Tezi*, İstanbul.
- Özcan, H., Hacımüftüoğlu, A.,** 2016, Anksiyete Bozukluklarının Psikofarmakolojik Tedavisi, *Farmakoloji*, C. 4, S. 1, ss. 8-13, Ankara.
- Özdemir, O., Özdemir, P. G.,** 2013, Psikotik Belirtilerle Başvuran Bir Demans Olgusu, *Çukurova Medical Journal*, 38(3): 482-486, Adana.
- Özkay, Ü. D., Öztürk, Y. C., Özgür D.,** 2011, Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı, Süleyman Demirel Üniversitesi, *Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(1) ss. 35-42, Isparta.

- Öztekin, M. F.**, 2000, Alzheimer Hastalığının Tedavisi, *Demans Dizisi*, C. 20, s. 66-76, Ankara
- Öztürk, M.**, 2012, Alzheimer Tipi Demans Hastalarında Yüz İfadelerinin Tanınması, Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Deneysel Psikoloji Anabilim Dalı, *Yüksek Lisans Tezi*, İzmir.
- Polat, G. D.**, 2013, Alzheimer Hastalığının Antropolojisi, Yeditepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Antropoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- Raut and Karuppayil, 2014** Raut, Jayant Shankar, and Sankunni Mohan Karuppayil. "A status review on the medicinal properties of essential oils." *Industrial Crops and Products* 62 (2014): 250-264.
- Selekler, K.**, 2010, Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı, *Turkish Journal Of Geriatrics Supplement 3*, Ankara.
- Şahin, Ş.**, 2012, Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelleri, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special 102 Topics*; 5(3)
- Taneli, B., Taneli, Y., Taneli, T.**, 2001, Depresyon ve Anksiyete Bozukluklarının Birlikte Bulunmaları ve Psikofarmakolojik Tedavi Yaklaşımı, *Psikiyatri Dünyası Dergisi*, İstanbul.
- Tezcan, E.**, 2000, Depresyonun Ayırıcı Tanısı, Duygudurum Bozuklukları, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.
- Tuna, G.**, 2013, Farklı Dejeneratif Demans Hastalarında Oksidatif Hasar: Alzheimer Hastalığında Oksidatif Makromolekül Hasarının ve Onarımının İncelenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir.
- TÜBİVES**, http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=8075 (20.10.2016).
- Uçar, Ş.**, 2014, *Salvia* Türlerinin Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Kayseri.
- Yazıcı, T. Gül, Ş., Hüseyin A.** (2014), Alzheimer Hastalığı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun.

Yener, G. G., Emek, D. D., 2012, Birinci Basamakta Demans ve Alzheimer Hastalığına Yaklaşım, *Türkiye Klinikleri*, C. 3, S. 6, ss. 35-43, Ankara.

Zandi, P., Breitner, J., Do NSAIDs prevent Alzheimer's disease And, if so, why The epidemiological evidence. *Neurobiology of aging*, 2001. p. 811-817.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	Atilla Aygün
Doğum Yeri	Malatya
Doğum Tarihi	28.01.1985

LİSANS EĞİTİM BİLGİLERİ

Üniversite	Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji (2007-2011)
Tezsiz Yüksek Lisans	Fırat Üniversitesi Eğitim Fakültesi (2011-2012)
Tezli Yüksek Lisans	Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Botanik ABD (2012-2017)

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurum	Yeşilyurt Belediyesi
Görevi/Pozisyonu	Ekip Sorumlu Yardımcısı
Tecrübe Süresi	2 yıl

İLETİŞİM

Adres	Bostanbaşı Mah. Barguzu Cad. Arma Hayat Sitesi E Blok Daire:2 Yeşilyurt/MALATYA
E-mail	atillaaygun@hotmail.com