TC
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

STREPTOZOTOSİNLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE CURCUMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Ahmet Turan IŞIK
J TBP BNB

Geriatri Bilim Dalı
Yandal Uzmanlık Tezi

ANKARA
2007

TC
GENEL KURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİMDALI

STREPTOZOTOSİNLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE CURCUMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Ahmet Turan IŞIK
J TBP BNB

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı İçin Öngördüğü
YANDAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2007

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına

"**STREPTOZOTOSİNLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİNDE CURCUMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**" konulu çalışma jürimiz tarafından Geriatri Bilim Dalı'nda Yandal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç Dr M. Refik MAS

Üye : Prof Dr Mustafa KUTLU

Üye : Prof Dr Selahattin ERİKÇİ

Üye : Prof Dr Tahir ÜNAL

Üye : Prof Dr Aytekin ÖZŞAHİN

Üye : Doç Dr Hüseyin DORUK

ONAY:

Dr Ahmet Turan Işık'ın 06/07/2007 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Zeki BAYRAKTAR
Prof Tbp Tümg
Gülhane Ask Tıp Fak Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Geriatri BD Bşk.lığınca Ocak 2005 yılında verilmiş olup GATA Araştırma Bilim Kurulu Başkanlığının 65/2006 projesiyle de gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada deneysel sporadik Alzheimer Hastalığı modeli oluşturulmuş ve oluşturulan bu modelde curcumin tedavisinin etkiliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamda yardımlarından dolayı Geriatri Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç Dr Hüseyin DORUK'a; çalışmanın her aşamasında yardımlarından dolayı Doç Dr Refik MAS'a, Doç Dr Turgay ÇELİK'e ve tezin yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Sayın Doç Dr Bilgin CÖMERT'e ve Uz Dr Ergün BOZOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Bütün meslek hayatım boyunca desteğini esirgemeyen aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) bütün demans vakalarının yarısından fazlasından sorumlu olan en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Ayrıca, dünya nüfusunun yaşlanmasıyla hastalığın prevalansının daha da artacağı beklenmektedir. Yaşlanan toplumumuzda AH'nın erken ve doğru tanısı zorunlu hale gelmiştir. Bu konuda yetersiz kalmakta olan konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına bir yenisini ekleyebilmek ve deneysel AH modelinde Curcumin (CUR)'in etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Wistar türü 30 erkek ratın 20'sine beyin ventrikülü içine streptozotosin (STZ) (Grup II ve III) 10'una (Grup I) da yapay beyin omirilik sıvısı uygulandı. Hayvanlara beyin ventrikülü içine enjeksiyon öncesinde ve sonrasında Morris'in havuz labirenti ve pasif sakınma testleri yapıldı. Daha sonra Grup I ve II'ye 0,5 ml serum fizyolojik ve Grup III'e 300 mg/kg dozunda CUR intraperitoneal olarak 21 gün boyunca tek doz uygulandı. Tedavinin 21 gününce ratlardan IGF için kan örnekleri alındı ve beyinleri tam olarak çıkartıldı.

STZ ile belirgin yıkımın oluşturulduğu ratlar da kognitif değerlenme test performanslarında belirgin düşüş ($p<0.02$) ve CUR tedavisi ile bu düşük test performansında belirgin bir iyileşme ($p<0.001$) gösterilmiştir. Yine test performanslarına paralel bir şekilde STZ ile düşürülen IGF düzeyleri (1,78±0,34); CUR tedavisi ile (3,46±0,41) anlamlı bir şekilde düzeltilmiştir ($p<0.001$).

Sonuç olarak, bu çalışmayla sporadik Alzheimer hastalığına oldukça çok benzeyen streptozotosine bağlı deneysel Alzheimer hastalığı modeli oluşturulmuştur. Oluşturulan modelde, CUR tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CUR'in IGF-I'i artırarak nöroproteksiyonda etkili olduğu da ilk kez ortaya konulmuştur. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, randomize kontrollü insan çalışmalarıyla CUR'in etkinliğinin ortaya konulması gerekmektedir.

THE EFFICIENCY OF CURCUMINE IN STREPTOZOTOCIN INDUCED EXPERIMENTAL ALZHEIMER DISEASE IN RATS

Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder responsible for more than 50% of all dementia cases. Furthermore, as a consequence of the worlds aging population, the prevalence of disease is expected to increase. To offer new treatment options to insufficent conventional therapies and to evaluate the efficacy of the curcumine, having neuroprotective effect, in the streptozotocine (STZ) induced experimental Alzheimer model, this study was designed.

While STZ (3 mg/kg) was given to twenty of thirty adult male Wistar rats via intra-cerebroventricular (ICV) injection for Alzheimer model as Group II and III; artificial cerebrospinal fluid was given to the others via the same method for control as in the rats of Group I. After and before ICV STZ injection, cognitive status was evaluated by the circular water maze and a step-through passive avoidance tests. Later, saline solution (0.5 cc, IP) for Group I and II, and curcumine (300mg/kg, IP) for the rats of Group III were administered. 21st day of the treatment, whole rat were sacrificed to get the blood sample and whole brain.

It was demonstrated that decreased the memory tests performance in the rats having STZ induced cognitive impairment (Group II, III), and increased these tests performance in the rats of Group III by curcumine therapy ($p<0.02$, $p<0.001$ respectively). Similarly to test performance of whole rat, it was also demonstrated that IGF level decreasing (1,78±0,34) by STZ was increased (3,46±0,41) by curcumine therapy ($p<0.001$).

To sum up, model of STZ induced experimental Alzheimer's disease, highly similar to sporadic Alzheimer's disease, was realized by this study. Efficacy of curcumine therapy was demonstrated in this model. In addition, it was firstly demonstrated that neuroprotection related to curcumin could be by increasing the IGF-I level. In further studies, it should be needed randomized controlled human study for curcumine efficacy in Alzheimer's disease.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜRLER	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	X
TABLOLAR	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.2. Streptozotosin İle Oluşturulan Deneysel Sporadik Alzheimer Hastalığı Modeli	29
2.3. CURCUMİN	31
GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Deney Hayvanları ve Laboratuar Şartları	35
3.2. Çalışma Dizaynı	35
3.3. STZ ile Oluşturulmuş Sporadik Alzheimer Hastalığı için Rat Modeli	36
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	41
BULGULAR	42
TARTIŞMA	47
KAYNAKLAR	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid Beta
AChE	: Asetilkolinesteraz
AH	: Alzheimer hastalığı
Apo-E4	: Apolipoprotein E 4
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BuChE	: Butirilkolinesteraz
BVİ	: Beyin ventrikülü içine
CUR	: Curcumin
EURODEM	:The European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia Group
HKB	: Hafif Kognitif Bozukluk
IGF-I	: Insuline-like growth factor 1
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
KA	: Kainate
MMDT	: Minimental değerlendirme testi
MNU	: Metilnitrozüre
NFT	: Nörofibriler yumaklar
NINCDS-ADRDA	: National Institue of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	: N-metil-d-aspartat reseptörü
NO	: Nitrik oksid
SAH	: Spontan Alzheimer Hastalığı

SOR : Oksijen radikalleri

STZ : Streptozotosin

SSS : Santral Sinir Sistemi

XD : Ksantin dehidrogenaz

XO : Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hastalığın yıllara göre seyri ve kognitif fonksiyonlardaki gerileme (MMSE skorunda düşme)

Şekil 2: Çalışma Dizaynı

Şekil 3: Sterotaksi cihazına yerleştirilmiş ve skalp traş edildikten sonra ICV uygulamasına hazır rat.

Şekil 4: BVI uygulama için derinin insizyonu ve kemik yapının matkapla delinmek için hazırlanması

Şekil 5: Morrisin su labirenti

Şekil 6: Morrisin su labirentinde platform üzerinde rat ve kayıt sistemi.

Şekil 7: Pasif sakınma kutusu

Şekil 8: Ratlara Uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçları: Ratların platforma ulaşıncaya kadar geçen süre.

Şekil 9: Ratlara Uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçları: Ratların platforma ulaşıncaya kadar katettikleri mesafeler

Şekil 10: Ratlara Uygulanan Pasif Sakınma Test sonuçları: Başlangıçtaz ratlar karanlık bölüme hemen hemen aynı sürede geçmektedirler. Daha sonra STZ uygulanan ratlar ışık uygulaması sonrası hemen karanlık odaya geçmekteyken elektrik şoku uygulanmadığı halde STZ uygulanan ratların belirgin bir şekilde daha uzun bir zaman ışıklı alanda kaldıkları görülmektedir ($p<0.001$).

Şekil 11: Tüm ratlara uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçları: BVİ STZ sonrası kognitif yıkıma bağlı olarak öğrenmenin bozulması (Sarı sütun) ve AH oluşturulmuş ratlarda Curcumin tedavisine bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda iyileşmenin sonucu olarak test performansındaki artış (Lacivert sütun) gösterilmiştir.

Şekil 12: Gruplara ait IGF Düzeyleri gösterilmiştir.

TABLOLAR

Tablo 1: EURODEM Demans Prevelans Oranları

Tablo 2: EURODEM Alzheimer Hastalığı Prevelans Oranları

Tablo 3: Alzheimer Hastalığı İçin Olası Risk Faktörleri

Tablo 4: Alzheimer Hastalığının Klinik Evreleri

Tablo 5: Alzheimer Hastalığı DSM-IV Tanı Kriterleri

Tablo 6: Alzheimer Hastalığı Tanısı İçin Önerilen NINCDS-ARDA Kriterleri

GİRİŞ

Yirminci yüzyılda, bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak dünya nüfusundaki artış hızlanmış, 1900 yılında 1,6 milyar olan dünya nüfusu, 1950'de 2,5 milyara ulaşmıştır. Birleşmiş Milletler'in istatistiklerine göre 2050 yılında Türkiye nüfusu yaklaşık 100 milyon olacaktır (1,2). Yaşam süresinin uzaması daha çok sayıda bireyin nörodejeneratif hastalıklar yönünden araştırılmasına yol açmıştır. Geriatrik olgulardaki ölümlerin sebepleri arasında nörodejeneratif hastalıklar ve demans ön sıralarda yer almaktadır. Yapılan çalışmalar kognitif bozuklukların yaşam kalitesini düşürdüğü ve mortaliteye zemin hazırlamakta olduğunu göstermektedir. Ekonomik olarak demanslı bir hastanın bakımı hem aileye hem de devlet bütçesine ağır bir yük getirmektedir (3).

Çok yönlü problemlere yol açan Alzheimer Hastalığına yazılı ve görsel basının ilgisi ülkemizde de giderek artmakta, hemen her gün demans belirtileri ya da tedavisine ilişkin haberler gündemde yer bulmaktadır. İleri yaştaki bireyler hastalık korkusunu derinden yaşarken, erişkinler ebeveynlerinin bu tür bir hastalığı olduğunda yeterli çözümler üretemeyecekleri konusunda karamsarlığa kapılmaktadırlar.

Konvansiyonel anti-demans yaklaşımların yalnızca hastalığın progresyonunu azaltabilmesi bütün dünya bilim adamlarında olduğu gibi bizi de bu konuda yeni arayışlara yöneltmiştir. Araştırmamız Alzheimer hastalığında (AH) belkide yeni bir yaklaşımın başlangıcı olması düşüncesiyle planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Alzheimer hastalığı (AH), dünya nüfusunun yaşlanmasıyla giderek artan sıklıkta tanı konulan ve toplumsal sağlık sorunu haline gelen bir hastalıktır. Yaşlanan toplumumuzda AH'nın erken ve doğru tanısı zorunlu hale gelmiştir. Tanıda hastalığın en belirgin özelliği kognitif kapasitede azalmadır. Bunun yanında davranış bozuklukları, erken tanı ile tedavideki güçlükler ve klasikleşmiş yanlış bilgilenmeler, bakım ve bakıcı yükü ile maliyeti, tedavi zorlukları ile maliyeti gibi nedenler tüm dünya ülkelerini etkilemektedir. Demans, dünyada, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte son 10 yılda üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıkların başında gelmektedir (4).

Dilimizde yaygın şekliyle "demans" adı verilen "demans", etimolojik olarak Latince zihin anlamına gelen "mens" kelimesinden türemiş olan zihnin yitirilmesi anlamındaki "demens" sözcüğüyle ifade edilir. Latince'deki kullanım biçimiyle "yerleşmiş, varolan, edinilmiş olan zihnin, sonradan yitirilmesi" anlamını taşımaktadır. Bu biçimiyle edinilecek olan zihnin "hiç edinilememesi" durumundan farklıdır. Böylelikle, demansı zihinsel gerilikler ya da Yunancasıyla oligofreni (yetersiz zihin), latincesiyle amensiya (zihin yokluğu) kavramından etimolojik ve semantik olarak da ayırmak mümkündür. Herhangi bir zaman kesitinde demanslı hasta ile oligofrenik hastanın zihinsel özürlülük, ya da yeterlilik düzeyleri işlevsel olarak benzerlik gösterebilir. Ancak demanslının edinsel nedenlerle (genetik ya da çevresel, sıklıkla da ikisinin birlikte etkileriyle) kendinde mevcut olan kapasiteyi yitirdiği, oligofrenin ise gelişimsel nedenlerle bu kapasiteyi yetersiz edindiği söylenebilir. Öyleyse demansın "erişkin merkez sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma" şeklinde tanımlanması uygun olacaktır (5).

Başka bir tanımlama ile demans; öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ile kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, merkezi sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. AH tüm demans vakalarının %50-80'ini

oluşturmaktadır (6). Bu nedenle demans tanısı düşünüldüğünde, başlangıç olarak AH hemen akla gelmesi, ancak bu tanının depresyon, vasküler nedenli demanslar, frontal lob demansları ve nadir görülen diğer demans türleri ile ayrımının yapılması gerekir (7).

20 yıl içinde gelişmiş ülkelerde demans ve özellikle AH olan yaşlıların sayısının 3 kat ve gelişmekte olan ülkelerde 5 kat artacağını bildiren yayınlar vardır (8). Koruyucu faktörlerin ortaya çıkartılması ve bu koruyucu faktörlerden birinnin AH başlangıç yaşını 5 yıl geciktirebilmesi durumunda hastalığın insidansı ve prevalansında yarı yarıya azalma olabileceği çalışmalarda öngörülmektedir (8,9).

AH'nın yıllık ekonomik maliyeti olarak sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 300 milyar dolar harcandığı bildirilmektedir (10)

2.1.Alzheimer Hastalığı

İlk olarak 1906 yılında Alois Alzheimer, ilerleyici şuur kaybı, kişilik değişikliği, aldatma hezeyanları, konuşma bozukluğu ve apraksisi olan bir vaka olan Frau D'nin klinik tablosunu yayınladığı için hastalık "Alzheimer" adıyla anılmaktadır (11). AH'nın kesin tanısı progresif demans bulguları olan vakalarda otopsi sonrası nörofibriller yumaklar, sinaps kaybı, granulovakuolar dejenerasyon, nörotik senil amiloid plaklar, Meynert'in bazal nukleusunda kolinerjik hücre kaybı, Hirano cisimciği, kongofilik anjiyopatiler gibi hastalığa özgü patolojik bulguların saptanması ile konur (12). Hayatın orta-ileri döneminde sinsi başlangıçla ortaya çıkan (60 yaşın altında nadirdir) AH, progresif kötüleşme potansiyeline sahip bir nörodejeneratif hastalıktır.

Tipik olgularda belirgin bellek defektlerini lisan ve vizüospasiyal bozukluk izler. Tespit belleğinden daha çok kodlama ve geri çağırmanın etkilendiği yakın bellek bozuklukları tabloya hakimdir. Uzak bellek geç dönemlere kadar korunmuştur. Bellek bozukluğunun ayrımı semantik ve epizodik olarak yapılacak olursa; epizodiğin daha belirgin olarak etkilendiği görülür. Lisan bozukluğu genelde Alzheimer hastalığının erken bulgusudur, erken yaşta başlayan olgularda daha belirgindir. Geç başlangıçlı olgularda

vizüospasiyal bozukluklara daha geri planda bellek bozuklukları eşlik edebilir. Verbal akıcılıkta bozulma ve konfabulasyon sıklıkla erken gözlenirken, apraksi genelde geç dönem bulgusudur (13).

Kişilik değişiklikleri hastaların çoğunda gözlenen bir bulgudur, apati ve disinhibisyona da sık rastlanmaktadır. Davranış bozuklukları olarak; sözel ve fiziki agresyon, meraklılık, ajitasyon, uygunsuz seksüel davranış, idrar inkontinansı, tırnak yeme, katastrofik reaksiyonlar ve kendine zarar verme söz konusudur. Alzheimer hastalığının seyri başlangıçtan ölüme değin yaklaşık 10 yıldır. Alzheimer hastalığında beklenen, minimental değerlendirme test (MMDT) skorunda her yıl için 3-4 puanlık bir düşüştür, ki skorlar bundan daha düşükse ya tanı doğru değildir ya da eşlik eden bir başka patoloji olduğu düşünülmelidir (14)

2.1.1. Epidemiyoloji

Önceleri AH'nın çok nadir bir demans formu olduğu düşünülürdü. Bugün AH'nın ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bir yılda yeni olgu görülme sıklığı %1-4, 75-84 yaşlarda %19, 85< yaşlarda ise %47 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın 65 yaş ve üzerinde prevalansı yaşla belirgin şekilde arttığını ve değişmez şekilde her 5 yılda ikiye katlandığı bilinmektedir. EURODEM projesi standardize tanı kriterleri ve epidemiyolojik yöntemler kullanarak çeşitli Avrupa ülkelerinden elde ettikleri değerleri bir havuzda toplayarak Tablo1 ve 2'de gösterilen genel demans ve AH'ndaki prevelans sonuçlarını bildirmiştir (15,16). Kadınların maksimum yaşam süreleri erkeklerden fazla olduğu için kadınlarda AH görülme olasılığı daha fazladır.

AH görülme sıklığının, ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, tüm dünyada arttığı bir gerçektir. Önümüzdeki 30-40 yıl içerisinde AH olan hasta sayısının 3 katına çıkacağı tahmin edilmektedir. ABD'de ölüm nedenleri arasında 4. sırada, yüksek maliyeti nedeniyle de 3. sırada yer almaktadır. ABD'de 4 milyon AH hastası olduğu tahmin edilmektedir (17,18).

Gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusun ve yaşam süresinin artması ile demanslı bireylerin sayısının artması kaçınılmazdır. Demanslı hastaların %66'sı gelişmekte olan ülkelerde olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın progresyonu ile maliyet artmaktadır. Erken dönemde yıllık maliyet 18.500 $, şiddetli AH'nda bu rakam 36.000 $'a yükselmektedir. Maliyeti esas yükselten, bakım evi masraflarıdır. Bu nedenle, hastanın fonksiyonel kapasitesi ve kognitif fonksiyonlarında küçük bir iyileşme bile bakım evi masraflarını azaltacağı için maliyeti önemli oranda azaltmaktadır (19).

Tablo 1: EURODEM demans prevelans oranları

Yaş Dağılımı	**%**
65-69	1
70-74	4
75-79	6
80-84	13
85-89	22
90-94	32
95-99	35

Tablo 2: EURODEM Alzheimer Hastalığı prevelans oranları

Yaş Dağılımı	**%**
60-69	0.3
70-79	3
80-89	20

2.1.2. Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri

AH için risk faktörleri arasında (Tablo 3) ileri yaş, genetik ve aile öyküsü, cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, kısa çalışma süresi, kafa travması, apolipoprotein å-4 (Apo-E4), alkol, yağlı diyet, sistolik hipertansiyon, serebrovasküler olay öyküsü, lipid metabolizma bozuklukları, nörotoksik maddeler, oksidatif stres, inflamasyon yer almaktadır (8,9,20,21).

Ancak yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü yoktur. Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı ile

ilgili yapılan “Oregon Brain Aging” çalışmasında yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim seviyesi, Apo-E4 varlığı, yürüme zamanının gecikmesi kognitif kapasite üzerine etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (22).

Tablo 3: Alzheimer Hastalığı İçin Olası Risk Faktörleri(8,17,24-26)

İleri yaş	Miyokard infarktüsü
Aile hikayesi	Homosistein
Apolipoprotein E4 alleli	Vitamin B12 eksikliği
Down sendromu	Dislipidemiler
Düşük eğitim seviyesi	Hipotiroidizm
Sık kafa travması	İnfeksiyonlar
Kadın cinsiyet	Serum demir yüksekliği
Nörotoksinler, sigara, alkol	Ferritin yüksekliği
Serebrovasküler hastalık	C-reaktif protein yüksekliği
Hipertansiyon	Folat eksikliği
Diyabetes Mellitus	Menopoz

Yaşlanmayla geri çağırma, kaydetme, yakın hafızada yavaşlamalar, algılama ve psikomotor performansta azalma olur. Yaşlanmayla erkeklerde algılama ve kelime hafızası etkilenirken, kadınlarda dikkat ile ilgili alanlarda yaşa bağlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (23). Düşük eğitim düzeyi bu yaşa bağlı değişiklikleri daha da belirginleştirir (8,23). Kişinin premorbid kişilik özellikleri de AH gelişimini belirleyebilir (24). Yaşlanmaya bağlı değişikliklerin belirgin olduğu kişilerde artmış hücre içi adhezyon molekül ve IL-6 ekspresyonunun varlığı hafıza değişikliklerinin immunolojik temeli olabileceğini düşündürmektedir (23).

Ayrıca, literatürde hastalığın gelişiminde insülin rezistansının önemli olduğu, hatta AH’na “Beynin Tip 3 Diyabeti” olarak değerlendirilmiş olmasına

rağmen (27), bu durumun yaşa bağlı insülin rezistans artışından ibaret olabileceğini belirten çalışmalar da vardır (28).

2.1.3. Alzheimer Hastalığında Nöropatoloji

AH'nda beyin dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi kesin tanı için gerekliyse de, bugün modern radyolojik yöntemlerle %90'ın üzerinde tanı konulabilmektedir. Makroskopik olarak beynin ağırlığı ortalama olarak 900-1200 gr arasında saptanmaktadır. Serebral giruslarda düzleşme ve sulkuslarda genişleme gözlenir. AH'nda genel olarak temporal lob (özellikle hipokampus) daha az olarak da frontal ve parietal loblar etkilenir. Oksipital lob ve motor korteks genellikle sağlamdır. Ancak bu atrofi paterni AH için spesifik karakterde değildir (29).

Mikroskopik olarak AH, hastalığa spesifik olmayan birkaç morfolojik anomalinin varlığı ile karakterizedir. Gözlenen major patolojik değişikliklerden biri plak adı verilen spesifik amiloid depolanmasıdır. Bu normal bir nöronal membran proteini olan amiloid prekürsör protinden proteolitik yıkımla meydana gelen Aâ peptid yapısında bir amiloiddir. İkinci major patolojik değişiklik nörofibriler yumak (NFTs) adı verilen intranöronal filamentöz inklüzyonlardır. Nörofibriler yumak, çiftli heliksel filament proteini (PHF) yapısından oluşur. Bu filamentin (PHF) ana yapısı mikrotubül bağlayıcı "tau" proteindir. Üçüncü major değişiklik distrofik nöritler ve nörofil iplikçikleri (NTs) olarak adlandırılan nöronal yapıların distorsiyonudur. Bu yapılar da benzer şekilde tau proteini içerir. Bir diğer major değişiklik serebral kortekste önce sinaps kaybı, daha sonraki aşamalarda ise nöron kaybıdır. Çoğu vakada leptomeninks, serebral ve serebellar kortekste arter ve arteriyol duvarlarında çeşitli derecelerde Aâ peptid yapısında amiloid birikimi (30) ile karakterize kongofilik arteriyopati gözlenebilir (31). Serebral amiloid anjiopatilerde Aâ peptid dışında sistatin, prion proteini, transtiretin ve gelsolin gösterilebilir (32). Saptanan serebral infarktlar ya da hemorajiler genel olarak serebrovasküler amiloid depozisyonu ile ilişkilidir. Yapılan kontrollü çalışmalarda anjiopatinin, serebral iskemik infarkt gelişiminde risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

ApoE'nin rol oynadığı vasküler anomalilerin demans gelişiminde önemli etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle erken ve agresif müdahale, vasküler etkilerin önlenmesi ve tedavisinde yararlıdır (33).

Yine AH'nda yaşa bağlı gelişenden daha belirgin olmak üzere hipokampal piramidal nöronları etkileyen granülovakuolar dejenerasyon izlenebilir. Benzer görünüm subkortikal nükleuslarda da görülebilir. Subikulum ve hipokampal CA1 sahasında nöronlarda Hirano cisimcikleri (nöronlarda gözlenebilen parlak eosinofilik çubuksu görünümde ya da eliptik sitoplazmik inklüzyon cismi) saptanabilir (29,34).

AH'nda görülen yapısal değişikliklerin tamamı, kognitif fonksiyonları normal olan yaşlı bireylerde sınırlı ya da düşük dansitede gözlenebilir. Bu nedenle AH tanısı klinik olarak belirgin demansı olan hastalarda, lezyonların yüksek dansitede ve yaygın olmasına dayanır. AH'nda gözlenen bu patolojik değişikliklerin çoğunun değerlendirilmesi özel boyalar olmaksızın son derece zordur. Genel olarak kullanılan boya metodlarından biri gümüş boyasıdır. Günümüzde immünhistokimyasal boyaların kullanılmaya başlanmasından sonra özellikle Aâ peptid ve fosforile tau proteinine karşı geliştirilen antikorlarla daha duyarlı boyanma teknikleri ortaya çıkmıştır. Yine sinaps kaybı da sinaptik vezikül ilişkili bir glikoprotein olan sinaptofizine karşı geliştirilen antikorlarla gösterilebilmektedir (29,34,35).

Amiloid plaklar, geniş olarak Aâ peptidin amiloid filament ya da nonfilamentöz formundan oluşan ekstrasellüler proteinöz depozitlerdir. Bunlar çeşitli derecelerde dejenerasyon gösteren nöronal yapılar içerir. Bu anormal nöronal yapılar distrofik nöritler olarak adlandırılır. Plaklar bu anormal nöritler ile birlikteyse nöritik plak adını alır. Plaklar, fokal, küresel, karışık görünümlü, gümüşle boyanan distrofik nöritlerin amiloid çekirdek yapıyı çevrelediği, sıklıkla şeffaf halo içeren yapılardır. Boyutları 20-200 ìm arasında değişir. Çevrelerinde mikroglial hücreler ve reaktif astrositler bulunur. AH'li hastaların beyinlerinde plaklar geniş alanlara yayılmıştır. AH'nda neokorteks ve hipokampus hemen daima olaya katılır (29,34).

Ancak, plaklar bazal ganglia, hipotalamus, orta beyinin ve pons'un tegmentumu ve subkortikal beyaz madde de bulunabilir. Plak yapısının diffüz, primitif, klasik ve end stage olmak üzere dört farklı tipi vardır. Bu sınıflamada genel olarak progresyonun diffüzden primitif ve klasik olarak devam ederek sonuçta end-stage plak haline geldiğine inanılır. Ancak bununla ilgili direkt kanıt mevcut değildir. Çoğu nöritik plaklar tau ile immün reaktif distrofik nöritler içerir. Bazıları ise bir lens proteini olan Ubiquitin ve kromogranin A içerirler. Ancak bunlarda tau proteini yoktur (29,35).

NFT'lar; nöronal inklüzyonlar geniş oranda hiperfosforile tau proteinlerinin filamentöz agregatlarından meydana gelir. H&E boyalı preparatlarda hücre içi olanlar bazofilik, ekstrasellüler olanlar ise eosinofilik olarak gözlenir. Gümüşleme yöntemleri ve tiyoflavin S ile boyalı preparatlarda bu yapıların morfolojik formları ve evreleri saptanabilir. Elektron mikroskopik çalışmalarda; nörofibriller yumakların maksimum 20 nm çapında periyodik olarak her 80 nm'de 10 nm'ye daralan çiftli heliksel filamentlerden oluştuğu gösterilmiştir (29).

Nörofibriller yumağın gelişiminde erken dönemlerde nöron içerisinde tau proteini vardır. Bu devrede çekirdek çevresinde tau proteininin birikimi immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Ancak gümüşleme yöntemi ile herhangi bir değişiklik izlenmez. Gelişim evresinde; tau proteinleri küçük düz filamentlerden oluşan çiftli heliksel filamentler şeklinde agregat haline gelir. Bazı tau proteinleri ubiquitine olur ve böylece ubiquitin ile immünhistokimyasal olarak gösterilebilir. Bu evrede gümüşleme yöntemi ile klasik yumaklar gösterilebilir. Geç evrede nöron ölür ve hücre artıkları lokal fagositlerce ortamdan uzaklaştırılır. Nörofibriller yumaklar AH'nda karakterisitik olmasına rağmen spesifik değildir (35).

Nöritik anomaliler iki formda incelenebilir. Plak ilişkili distrofik nöritler anormal dilate sinir hücre yapıları boyunca Aβ plak depozitleri şeklinde dizilir. Bazı nöritler artmış lizozom ile ilişkili yoğun cisimcik içerir. Ancak bunlarda çiftli heliksel filament yoktur. İmmünohistokimyasal olarak ubiquitin ve kromogranin A ile boyanabilir, tau ile reaktivite göstermez. Diğer nöritler ise

çiftli heliksel filament içerir. Bunlar tau proteini ile ve çeşitli derecelerde ubiquitin ile immünreaktivite gösterir (35).

Sinaps kaybı Golgi aparatı ile ilgili çalışmalarda dendritik uzanıların kaybı ile birlikte kortikal nöronların dentritik kollarında azalma şeklinde gösterilmiştir. AH'nda etkilenmiş kortikal bölgelerde; sinaps bağımlı proteinlerle kantitatif olarak %30-50 arasında sinaps kaybı gösterilebilmektedir. Sinaptik kayıp klinik olarak demansın derecesi ile ilişkilidir (35).

AH'nda glial patoloji değerlendirildiğinde; nöritik plakların çevresinde reaktif astrositlerin varlığı izlenir. Bu alanlarda nöronal kayıp ve kortikal mikrovakuolizasyon vardır. Mikroglial aktivasyon amiloid plak ile ilişkilidir. Bu birliktelik, mikroglia yanıtının Aβ peptitlerden oluşan amiloidojenik yapısına karşı geliştiği spekülasyonuna yol açmıştır. Aβ peptidin neden olduğu mikroglia aktivasyonu, interleukin1-β, tümör nekrozis faktör ve hücre dışı proteaz gibi potansiyel nörotoksik sitokinlerin salınımına yol açar (36).

Yapılan araştırmalarda yaşlılarda damar duvarlarında periventriküler venlerde tabakalar halinde kollajen varlığı gösterilmiştir. Leukoaraiosis lezyonlarında kollajen depolanması ileri derecelerdedir. Bu alanlarda oligodendrositlerde apoptoz ile belirgin kayıp saptanmış, ancak inflamasyona rastlanmamıştır (36). AH subkortikal alanları da etkilemektedir. Bulbus olfaktorius'ta; anterior nükleusta az sayıda plak oluşumu ile çoğu hücrelerde nörofil iplikçikleri ve yumaklar görülmektedir. Geç evrede hipotalamusta diffuz plaklar izlenir. Yumaklar çoğunlukla tuberomamillar nükleusta, az sayıda lateral, tuberal ve posterior nükleusta saptanmaktadır. Talamus'da diffüz plaklar ve küçük primitif plak yapıları, daha erken dönemlerde anterodorsal nükleusta, daha geç evrelerde ise özellikle anteroventral nükleusta yumak yapıları gözlenmektedir. Lokus seruleus'da küresel nörofibriler yumaklar ve hücre kaybı görülür. Dorsal raphe nükleusta hastalığın çok erken evresinde yumak görünümleri ortaya çıkar (35). Serebellum'da moleküler tabakada diffüz plak yapıları saptanır. Kolinerjik uzantılar için önemli bir alan olan Meynert'in bazal nükleusunda az sayıda plak yapıları, yoğun, geniş, küresel

nörofibriler yumaklar ve hücre kaybı izlenir. AH'nda bu nükleustaki hücre kayıpları ciddi kolinerjik hasara yol açar. Bu hasar çok erken dönemlerde gözlenebilir (37).

Serotoninerjik dorsal raphe nükleus nöronlarının kaybı nedeniyle serebral kortekse 5 hidroksitriptamin girişi düşer. Bu durum hastalarda görülen depresyondan sorumludur. Aynı zamanda lokus seruleus'daki çeşitli derecelerdeki nöron kaybı nedeniyle kortekse noradrenerjik giriş de düşer (35).

2.1.4. Alzheimer Hastalığında Klinik

Yaşlanma sürecinde epizodik bellek performasında azalma meydana gelmektedir. 70'li yaşlardan sonra kendini belli eden bu kognitif hasar Alzheimer hastalığında belirgindir. Epizodik bellek kişisel olarak yaşanmış zamanı ve yeri belirli spesifik olayları içerir. Semantik bellek uzun süre depo edilmiş ansiklopedik bilginin tanınması ve hatırlanmasıdır. Semantik bellek objeleri tanıma, kayıt olan kelimenin anlamını anlama, kazanılmış bilgiyi kelimelere dökmeyi içeren kognitif süreçtir. Semantik bellek performansı ipucu vermekle düzelir. Normal yaşlanmada epizodik bellekten başka daha az şiddette olmak üzere diğer kognitif fonksiyonlarda da hasar görülür. Bu hasarlar sözel akıcılıkta, isimlendirme ve kelime bulmada azalma gibi lisan alanında olduğu gibi, öncelikle 80 yaşından sonra görsel-alansal yeteneklerde ve yönetsel işlevlerde bozukluk (tasarlama, organize etme, sıraya koyma, soyutlama gibi) şeklinde ortaya çıkar. Oysa implisit bellek ve okuma yeteneği korunmuştur. Eğitim düzeyi yüksek olanlar sekonder bellek bozukluğuna ve dilde akıcılığın bozulmasına direnç gösterir. Eğitimin dikkat ve görsel-alansal yetenekleri üzerinde etkisi yoktur (38).

Son yıllarda araştırmacılar AH'nın preklinik dönemi üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastalığın preklinik dönemi yıllarca sürebilir. Bu dönemde minor, ancak nöropsikolojik testlerle ortaya konulabilen kognitif hasarlar saptanır. Araştırmacılar özellikle sözel epizodik bellek üzerinde durmaktadır. Bu bellek hastalığın çok erken döneminde bozulur (38).

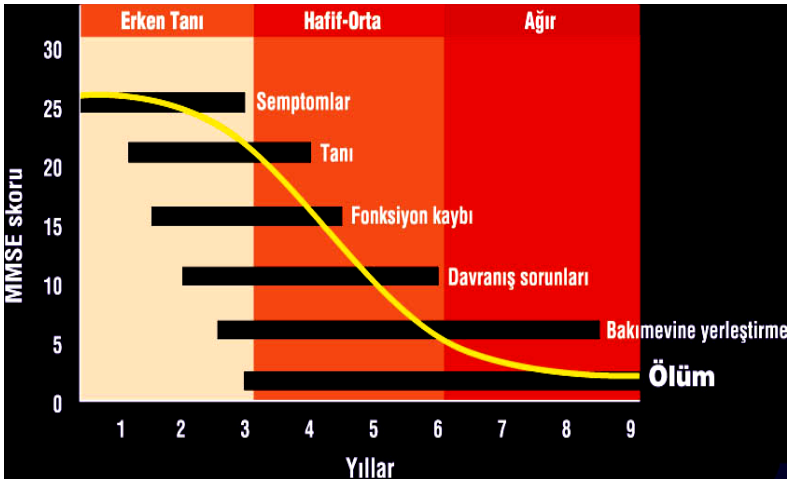
Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) kavramı tanı kriterleri, prevalansı ve demansa dönme oranı açısından incelenmesi gereken bir kavramdır. Bu tabloyu gösteren yaşlılarda subjektif bellek yakınmaları vardır. Yaş ve eğitimle eşleşmiş tamamen normal yaşlılara göre bellek testlerinde özellikle sözel epizodik bellekte normalin dışında sonuçlar saptanır. Genel kognitif performans normaldir. Bu kişiler günlük yaşam aktivitelerini normal şekilde sürdürür ve klinik olarak demans belirtileri göstermez. HKB prevelansı 60 yaş üzerinde %13,5 ile %45,7 arasında değiştiğine ait yayınlar vardır. Bu hastalar global yıkım ölçeğinde 2 veya 3 puan az alır. Hastaların tümünde, mutlak demans gelişmesine ait bir veri yoktur. Ancak bunların demansa dönüşme olasılıkları genel populasyona oranla 10 kat daha fazladır. Araştırmacılar bu hastaların çoğunu AH'nın preklinik dönemi olarak kabul etmenin uygun olacağını bildirmektedir. Sonuç olarak HKB'lı hastalar heterojen bir gruptur. Bu vakaların bir kısmı demans tablosuna dönüşecek, bir kısmı ise dönüşmeyecektir. Sözel epizodik bellekte yıkımın saptanması, HKB'nun preklinik AH'dan ve yaşa bağlı kognitif hasardan ayırmak için yeterli değildir. Sözel epizodik bellek her iki durumda da yıkılmıştır. Lisan, dikkat ve yönetsel işlevlerde hasarlar ayırıcı tanı açısından daha önemli olabilir (39-42).

Alzheimer hastalığının kliniği incelendiğinde, hastalığın çoğunlukla 65-70 yaşlarda başladığı gözlenmektedir (38,43) (44). Hastalık genellikle sinsi bir seyir gösterir. Başlangıç döneminden sonra AH'da klinik belirtilerin başında amnezi, afazi, apraksi ve agnozi gelmektedir. Pratik açıdan hastalığı hafif, orta ve ileri evre olmak üzere 3 döneme ayırılmaktadır (Şekil 1) (5,8,54).

<u>Hafif Alzheimer Hastalığı (süre: 2-4 sene):</u>

- Kısa süreli bellekte bozukluk (uzak bellek genellikle etkilenmemiştir).
- Objeleri yanlış yere koymak
- Daha önce bildiklerinin isimlerini unutmak

- Bilinen objelerin isimlerini unutmak (çatal, kalem), daha önce bilinen yerleri bulamamak, çevreye ilgi kaybı, mesleksel ve sosyal aktivitelerden uzaklaşmak



Şekil 1: Hastalığın yıllara göre seyri ve kognitif fonksiyonlardaki gerileme (MMDT skorunda düşme)

Tablo 4: Alzheimer Hastalığının Klinik Evreleri

Fonksiyon	Evre I Hafif	Evre II Orta	Evre III İleri
Dil	İsim Bulmada Güçlük	Duysal Afazi	İleri Derece Bozukluk
Bellek	Unutkanlık	Uzak/Yakın	İleri Bozukluk
Soyut Düşünce	Bozuk	Bozuk	İleri Bozukluk
Vizio-spesiyal Algı	Hafif/Orta Bozukluk	Bozuk	İleri Bozukluk
Davranış	Aldırmazlık Yanılsamalar	Aldırmazlık Yanılsamalar	Agresyon Delüzyonlar Uykuya Meyil
Yürüyüş	N	Hafif Dengesiz	Bozuk
Postür	N	N	Öne Eğik/Yatalak
MMDT	30-21	20-11	10-0

- Mevsime uygun şekilde giyinememek
- Lisan yeteneğinin bozulması
- Soyut düşüncede bozukluk
- Zaman ve yerle ilgili orientasyon bozukluğu, ancak kişileri tanımak
- BBT veya MRI genellikle normal

Orta Derecede Alzheimer Hastalığı (süre: 2-5 sene):

- Belirgin bellek bozukluğu
- Lisan kusurları (afazi), muhakeme, alan oryantasyonu, yürütücü işlevlerde bozukluklar
- Davranış sorunları (çabuk irrite olmak, tartışmak)
- Hezeyanlar ve hallüsinasyonlar
- Uyku-uyanıklık döngüsünde bozukluk, akşamüstleri kognitif ve davranışsal belirtilerin kötüleşmesi (gün batımı sendromu)
- Aşağı yukarı dolaşmak
- İnkontinans
- Günlük aktivitede (banyo yapma, elbise giyme, yemek yeme vs.) yardım gereksinimi. Sağlıklı eşe (veya bakıcıya) gittikçe bağımlı olmak (MMDT skoru 12-20 arasında değişir).
- BBT veya MRI normal veya hafif atrofi

İleri Derece Alzheimer Hastalığı (süre: 2-4 yıl)

- Aile bireylerini emosyonel olarak tanıyabilmek, ama kişiliğin kesin olarak belirlenememesi ve isimlerin söylenememesi
- Konfüzyon ve ajitasyonun artması
- Hezeyanlar, hallüsinasyonlar
- İnkontinans şiddetlenmesi
- Hareket yeteneğinin azalması

- İletişim kurulamaması, konuşmanın kısa cümleler veya kelimelerin tekrarı şeklinde kısıtlanması
- Myokloni, rijidite, dişli çark, bradimimi ve dengesizlik gibi ekstrapiramidal belirtilerin varlığı
- Günlük yaşam aktiviteleri için tamamen yardım gereksinimi
- Hastanın sürekli bakım için bir kuruma yerleştirilme gerekliliği
- MMDT puanının 12'den düşük olması
- Görüntüleme yöntemlerinde atrofi

AH'nin ilk bulguları ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmadan, patolojik değişikliklerin başladığı bilinmektedir. Bu nedenle patolojik süreç göze alındığında hastalık 6 evrede incelenmektedir (47,55).

1. **Presemptomatik Dönem:** AH'nın karakteristik patolojik bulguları görülmesine rağmen, klinik olarak sessiz evredir. Riskli olguların saptanması açısından önemlidir.
2. **Preklinik Dönem:** Hafıza başta olmak üzere diğer kognitif fonksiyonlarda ancak nöropsikolojik testlerle ortaya konabilen, klinik olarak kolayca gözden kaçabilen ve günlük aktivitelerde aksamalara neden olmayan bozulma mevcuttur.
3. **Çok Erken Dönem:** Hastalarda kognitif ve işlevsel bozuklukların bulgularının saptandığı bu dönemde MMDT değerleri normal sınırlarda olmasına rağmen hafif derecede unutkanlık, yeni şeyleri öğrenme ve yeni hafıza oluşturmakta zorluk, konsantrasyon zorluğu, karar verme yeteneğinde bozulma, günlük, sosyal ve mesleki işlerde performans düşüklüğü, ilişkilerde bozulma, anksiyete mevcuttur. HKB prevalansı %17-34 arasında değişmektedir. Bu tanıyı alan kişilerin, demans veya AH'na dönüşme riskinin yüksek olması nedeniyle bu konuda çok sayıda araştırma mevcuttur. Son çalışmalar, HKB olarak bilinen erken demans dönemindeki hastaların AH'na yıllık dönüşüm oranının %6-25 olduğunu göstermektedir. Hafıza bozukluğu ile birlikte diğer kognitif alanlarda

kayıplar olması, eşlik eden vasküler ya da parkinsonian hastalık bulunması durumlarında HKB'nın demansa dönüşüm oranları yükselmektedir. Hastalar hafif bellek problemlerinden yakınır ancak kognitif fonksiyonlar normal sınırlardadır. Kişilikte hafif değişmeler görülebilir. Nöropatolojik hasarın aşikar klinik demansa neden olabilmesi için bir eşik değeri mevcuttur. Bu kuramsal olarak, patolojik olayın beyinde başlamasıyla ilerleyerek fonksiyonel durumu bozması arasındaki zaman çizgisidir. Tanım olarak bu eşik değer hastanın günlük yaşamsal aktivitesini etkileyecek düzeydeki fonksiyonel kapasite düşüşüdür.

4. **Hafif Dönem AH:** Hafıza problemleri en önemli özelliktir. Yakın geçmişte olan olaylar ve konuşulanlar hatırlanamaz ama adreslerin, önemli günlük olayları doğru bir şekilde hatırlar; kognitif bozukluklarına rağmen sosyal ilişkilerini bağımsız olarak sürdürebilir. Hafıza kaybı nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinden kompleks olanları yapmakta zorluk çekerler. Alet kullanma, eşyaların yerlerini bulma, mali konular, ev bakımı ve kompleks ev işleri gibi konularda zorluk oluşur.
5. **Orta Dönem AH:** Bu grup hastalar toplum içinde günlük yaşam işlevlerini yapabilmek için yardıma ihtiyaç duyar. Uygun destek görmeyen bu kişilerde anksiyete ve obsesif eğilimler ortaya çıkar. Önemli derecede hafıza bozukluğu gözlenir. Yakın geçmişte yaşanan önemli olaylar hatırlanamaz. Uzak hafızada da hasarlar ortaya çıkar. Oryantasyon, sosyal karar verme ve viziospasiyal yetenekleri eğitim seviyesinden bağımsız olarak bozulur. Özellikle zamana oryantasyon bozulmuştur. Günlük yaşamdaki temel aktiviteler bozulur.
6. **İleri Dönem:** Hasta yardımsız uygun şekilde, banyo ve temizliğini yapamaz duruma gelir, önce üriner daha sonra fekal inkontinans gelişir. Kognitif hasarlar çok şiddetlidir ve hastaya ipucu verilse dahi son olaylar hakkında bilgisi ya yoktur veya çok azdır. Uzak hafıza da çok bozulmuştur ve hasta okuduğu okulları, eski işini, oturduğu yerleri, ebeveynlerinin isimlerini hatırlayamaz. Kendi ismini hatırlasa bile çevresindeki yakınlarının isimlerini hatırlayamayabilir, kişileri karıştırabilir. Yargılama ve

problem çözme belirgin olarak bozulmuştur. Hesaplama bozukluğu daha da artmıştır.

Hastalığın seyri oldukça fazla değişkenlik gösterir. Hastalığın başlangıcından itibaren ölüme kadar ortalama geçen süre 8-10 yıldır. AH'nın seyri bilişsel bozuklukların, fonksiyonel kayıpların veya temel özelliklerinin izlenmesi ile ölçülebilir. İlerlemeye etki eden diğer faktörler arasında ekstrapiramidal faktörler, psikoz ve lisan bozukluklarıdır. Ölüm, sıklıkla pnömoni, pulmoner emboli, ürosepsis ve dekübitus ülserleri ve beslenememe sonucu meydana gelir (38).

2.1.4.1. Amnezi

Alzheimer hastalığında ilk semptom çoğu kez yeni bilgileri öğrenme yeteneğinin kaybıdır (amnezi). Epizodik belleğin kaybı AH'da ana belirtidir. Epizodik bellek özellikle hipokampus ile ilgilidir. Başlangıçta hasta unutkan olur, aynı şeyleri tekrarlar, eşyalarını kaybeder, randevularını unutur. Sonunda epizodik belleğin depo edilmesi ve hatırlanması ileri derecede yıkılır. Bellekteki bozulma seçici bir şekilde yakın zamandaki olaylarla ilgilidir. Hasta yaşamın erken dönemleri ile ilgili yaşanmış olayları ve emosyonel yükü fazla yakın zaman olaylarını hatırlayabilir. Başlangıçta en belirgin sorun sistemli hatırlamaya özgüdür. Hastaya ip uçları ve çoktan seçmeli sorularla ilişkili bilgi verildiğinde hatırlama kolaylaşır. Semantik bellek daha önce belirttiğimiz gibi, oluşmuş sosyal olaylar ve genel bilgi ile ilgili bellektir. AH'nın erken döneminde epizodik bellek kadar belirgin şekilde yıkılmaz. Hastalık ilerledikçe semantik bellekte de yıkım başlar. Semantik bellekte tarihi gerçeklerin veya isimlerin hatırlanmasında yıkım oluşur. Semantik bellek özellikle sol anterior temporal neokorteksin fonksiyon yapmamasına bağlıdır. AH'da bu alanda belirgin patolojik değişiklikler oluşur (45-47).

2.1.4.2. Afazi

Alzheimer hastalarında sık rastlanan bir bozukluktur. Spontan konuşmada kelime bulmada zorluk ve objeleri isimlendirme yeteneğinde bozukluk ilk gözlenen dil bozukluklarıdır. Patolojik bozukluklar Wernicke alanının ön yüzüne yayılır ve duyusal afazi görülür. Hastalık ilerledikçe hastalann sözcük bulma ve konuşma becerilerindeki kayıplar mutizm boyutuna ulaşabilir (47-49).

2.1.4.3. Apraksi

Sonradan öğrenilen, pratik olarak yapılan ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerisinin bozulmasıdır. Apraksi genellikle hastadan bir şekli kopya etmesi sırasında (örneğin kesişen iki altıgen veya üç boyutlu cisimleri çizme) veya biri biri ardısıra yapılması gereken bir iş istendiğinde ortaya çıkar. Hastalığın erken döneminde anamnezden hastanın teknik ya da yeni öğrenilmiş bilgi gerektiren karmaşık becerileri yapamadığı öğrenilir (yeni adresleri bulamaz, araba kullanmada riskler artar). Hastalık ilerledikçe elbiselerinin belli bir sırada giyemediği, çatal ve bıçak kullanarak doğru şekilde yemek yiyemediği öğrenilir. Sol parietal fonksiyon bozukluğu apraksi nedenidir (50-52).

2.1.4.4. Agnozi

Agnozide hastanın bedeninin çeşitli bölümlerini tanıyamadığı görülür. Agnozinin özel bir şekli olan Gerstman sendromunda parmak agnozisi sağ - sol disorientasyonu, akalküli (basit hesaplan yapamama) ve agrafi (yazı yazamama) bulunur. Yüzleri tanıyamama (prosopagnozi) hastada yakınlarının gerçek olmadığını, yakınlarının kopyaları ile yer değiştirdiği inancına yol açar (Capgras sendromu) (38,50).

Diğer belirtiler arasında soyut kavramlan kullanma becerisi bozulur. Hasta günlük, mali ve mesleki sorunlan çözmede yetersiz kalır. Karar verme yetisinde ve yargıda belirgin bozukluk görülür (53).

2.1.5. Demansta Tanı ve Ayırıcı Tanı

Demans tanısı klinik değerlendirme ile konulabilir. Kesin tanı otopsi ile yapılır. Radyolojik, nöropsikolojik değerlendirmeler ve diğer laboratuvar incelemeleri yapılır. İncelemelerin, hastanın zihinsel durumunu değerlendirirken yararı çok fazladır. Ancak otopsi veya beyin biyopsisi olmadan tanı konma zorunluluğu olması kliniklerde tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu sebeple hastalık için tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 5) (56).

Tablo 5: Alzheimer Hastalığı DSM-IV Tanı Kriterleri

A	Aşağıdakilerlerden her ikisinin bulunması ile belirli çoğul kognitif hasar gelişmesi
	1- Bellek bozukluğu Yeni bilgiler öğrenme Daha önceden öğrenilmiş bilgileri anımsama yetisinde bozulma
	2- Aşağıdaki kognitif bozukluklardan birinin ya da daha fazlasının bulunması
	a-Afazi (Dil bozukluğu) **b-Apraksi** (Motor işlevlerde bozukluk olmamasına rağmen motor aktiviteleri yerine getirmede bozukluk) **c-Agnozi** (Duyu işlevlerinde bozukluk olmamasına karşın nesneleri tanıyamama ya da tanımlayamama) **d-Yönetsel işlevlerde bozukluk** (Organize etme, sıraya koyma, tasarlama, soyutlama)
B	A1 ve A2 tanı ölçütlerindeki kognitif bozuklukların kişinin toplumsal, sosyal ve günlük işlevselliğinde bozulmaya ya da önceki işlevsellik düzeyinde azalmaya sebep olması
C	Hastalığın yavaş, sinsi, aşama aşama oluşu ve sürekli bir kognitif azalma
D	Hastanın kognitif kapasitesindeki azalmanın santral sinir sistemini ilgilendiren hastalıklara, demansa yol açabilecek sistemik durumlara ya da madde bağımlılığına bağlı olmaması
E	Hasta deliryum tablosunda olmamalı
F	Hastanın klinik durumu başka bir psikiyatrik bozuklukla (Şizofreni, depresyon,..) açıklanamamalıdır.

Erken demansın tanısı özellikle sosyo-kültür düzeyi yüksek yaşlılarda zordur. Bazen ilk görüşmede tanı koymak güç olabilir. Belli aralıklarla yapılacak zihinsel muayene ve testler tanıyı kolaylaştırır.

Demans sendromlarının tanısı iki basamaklıdır. Her şeyden önce sendrom belirtilerinin iyi tanınması gerekir. İkinci basamakta spesifik organik etiyoloji ortaya konulmalıdır. Çeşitli hastalıklar demansa neden olur. Önceden tanı konulup, tedavi edilebilen demans vakaları tüm demans hastaların %10-15'ini oluşturur. Tedavi edilebilir demans sendromlarının nedenleri, mümkünse, hastadan ve özellikle yakın akrabalardan alınacak ayrıntılı bir anamnez, fiziksel ve nörolojik muayene, rutin laboratuvar ve özel tetkiklerden yararlanılarak ortaya konulabilir.

Hekim önceden çok sık bedensel şikâyetleri olmayan ve son zamanlarda bir fiziksel hastalığın bilinen belirtilerine uymayan yakınmaları olan bir yaşlıda, demanstan şüphelenmelidir. Aynı şekilde daha önce psikiyatrik hastalık anamnezi vermeyen, ancak son zamanlarda belli bir psikiyatrik tabloya sokulamayan belirtiler gösteren yaşlı da demans açısından araştırılmalıdır.

Alzheimer hastalığında nöropsikiyatrik semptomlar depresyon, delüzyon ve halusinasyonlar (sıklıkla görsel, daha az oranda işitsel), kişilik değişiklikleri ve davranış bozuklukları olarak sınıflandırılır. Depresyona Alzheimer hastalığında %25-30 oranında rastlanır. Burada önemli olan AH ile depresif psödodemansı ayırt edebilmektir. Depresif semptomları ön planda olup demans düşünülen tüm olgulara bu nedenden ötürü öncelikle antidepresan tedavi başlanması yanlış bir uygulama olmaz. Delüzyon ve halusinasyonlar %20-30 oranında görülür, fakat bu oran Lewy cisimcikli demansda daha yüksektir (13).

Alzheimer hastalığı tanısı koyabilmek için en sık olarak 1984'te oluşturulan National Institue of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) kriterleri kullanılmaktadır. Söz konusu kriterler kullanıldığında tanı otopsi bulgularıyla %80-90 oranında uyumlu olmaktadır. Buna göre muhtemel (probable), olası (possible) ve kesin (definite) Alzheimer hastalığı olmak üzere üç ayrı kategori bulunur (Tablo 6) (57).

Tablo 6: Alzheimer Hastalığı Tanısı İçin Önerilen NINCDS-ARDA Kriterleri

Muhtemel (Probable) Alzheimer Hastalığı	**Bu tablo şunlarla desteklenmelidir**:
• Klinik görünüm nöropsikolojik testlerle desteklenmeli	• Progresif afazi, apraksi ve agnozi
• En az iki kognitif elementte hasar olmalı	• Günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve davranış değişikliği
• Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda progresif bir kötüleşme bulunmalı	• Patolojik olarak doğrulanmış benzer aile öyküsü
• Tabloyu destekleyen başka bir nörolojik ya da metabolik hastalık bulunmamalı	• Normal BOS, normal ya da nonspesifik EEG yavaşlaması, BBT'de seri çekimlerle desteklenen progresif atrofi varlığı
• Başlangıç 40-90 yaşları arasında olmalı	**Aşağıdaki bulgular dışlanmış olmalıdır**
• Şuur bozukluğu olmamalı	• Platolu seyir
Olası (Possible) Alzheimer Hastalığı	• BBT normalliği
• Diğer nörolojik, psikiyatrik ve sistemik hastalıkların yokluğunda atipik başlangıç ve değişik klinik seyir olması	• Depresyon, insomnia, inkontinans, delüzyonlar, halusinasyonlar, katastrofik reaksiyon
• Demans nedeni olarak düşünülmeyen fakat demans oluşturabilecek ikinci bir sistemik veya beyin hastalığının varlığı	• İlerleyici motor bozukluk, tonus artımı, myoklonus ve yürüme bozukluğu
• Tek bir kognitif fonksiyon bozukluğunun olması	• Tanıyla uyuşmayan özelliklerin varlığı:
Kesin (Definite) Alzheimer Hastalığı	Ani başlangıç
• Muhtemel AH kriterlerinin varlığı ve tablonun biyopsi veya otopsi ile patolojik olarak da desteklenmesi	Seyirde erken fokal nörolojik belirtiler (hemiparezi, görme alanı defektleri)
	Nöbetlerin veya yürüme problemlerinin erken dönemde ortaya çıkması

2.1.5.1. Tanıya Yardımcı Tetkikler

Demans tanısı konan her hastada tedavi edilebilir demans nedenleri öncelikle aranmalıdır. Bu amaçla tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B_{12}, folik asit kan düzeyleri, sifilis serolojisi ve kranial BT ya da MRI tüm hastalarda yapılmalıdır. BT ya da MRI ile yapılan nöroradyolojik inceleme subdural hematom, intrakranial kitle, multi infarkt demans gibi diğer demans nedenlerinin dışlanmasına yardımcı olması yanısıra, Alzheimer Hastalığı tanısını da destekleyebilir. Özellikle volümetrik çalışmalarla temporal loblarda, hipokampal oluşumda atrofinin görülmesi AH tanısını destekleyen bir bulgudur. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden SPECT ile serebral kan akımının, PET ile glukoz metabolizmasının temporo-parietal bölgelerde azaldığının gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir. Alzheimer Hastalığında yatkınlık faktörü olan Apolipoprotein E4 alel tiplemesi, yine Alzheimer hastalığı düşünülen hastada tanıyı destekleyebilir. Ancak demans bulgusu olmayan bireyde tek başına tam değeri yoktur ve tarama testi olarak önerilmemektedir (38,58). Serebrospinal sıvıda tau

proteini artışı, AH tanısında faydalı olabilmektedir. Ancak kesin Alzheimer Hastalığı tanısı, halen özgün patoloji bulgularının gösterilmesi halinde konulabilmektedir (59).

2.1.6. Alzheimer Hastalığında Tedavi

Demans tablosu içine girmiş yaşlının belleği ve diğer yüksek zeka fonksiyonları yıkıldığından, günlük yaşamla ilgili sorunları anlaması ve çözmesi zorlaşır. Yaşlının kendi başına yaşamını sürdürmesi güçleşir. Yaşlı başkalarına bağımlı hale gelir. En hafif geçebilecek beden hastalıklarına karşı dirençsizdir. İlaçlarını muntazam alamaz, hastalık ilerledikçe beslenme ve elbiselerini giyip, çıkarma gibi en basit günlük faaliyetlerde bile başkalarının yardımına ihtiyaç duyar. Demanslı hastaya destek aile üyelerinden, akrabalarından, komşulardan gönüllü yardımda bulunmak isteyen kişilerden gelir. Hastanın yakınları ve çevresi mümkün olduğu kadar demanslı yaşlı hastayı evde tutmaya çalışmalı, bakımını evde yapmalıdır. Özellikle hafif ve orta derecede demans tablosu olan bir yaşlıyı sürekli olarak hastaneye veya yaşlılar evine yatırmak, hastalığın artmasına neden olmakta, yaşlının kalmış olan yeteneklerinin kısa zamanda kaybolmasına yol açmaktadır. Bu durumda demanslı hasta başkalarına daha bağımlı hale gelmektedir. Ancak demans hastasına evde yapılmayan bazı tanı ve araştırma yöntemleri uygulanacaksa, ya da hastada demans durumuna ilaveten tedavisi ev ortamında yapılamayan bir beden hastalığı ortaya çıkmışsa veya hasta sürekli saldırgan davranışlarda bulunuyorsa geçici olarak bir kuruma yatırılabilir. Hekim, yaşlıda sadece yakın zamanda çıkmış zihinsel bozukluklar ve tıbbi sorunların nedenleri üzerinde durmamalı, ayrıca hastanın ekonomik, sosyal ve yasal sorunlarına da eğilmelidir. Hekim, hasta yakınlarının ve gönüllü kurum ve kişilerin yaşlıya nasıl yardım edebilecekleri konusunda da bilgi toplamalıdır (38). Hastanın kardiovasküler, renal ve solunum sistemlerine özel dikkat gösterilerek fiziksel sağlığın en iyi şekilde idamesine çalışılmalıdır. Yeterli beslenmeye ve diş bakımına dikkat

edilmelidir. Uygun işitme aleti ile işitme zayıflığının düzeltilmesine ve katarakt gibi önemli problemlerin çözümlenmesine çalışılmalıdır.

Günlük aktiviteler hastanın kendine olan güvenini artırıcı ve hastanın çevreyi en az düzeyde de olsa kontrol edici özellikler taşımalıdır. Hastanın aktiviteleri hastanın istekleriyle ve kalmış olan yetenekleriyle uyumlu olmalıdır. Hasta aşırı uğraşlardan ve aşırı uyaranlardan korunmalıdır. Öte yandan sosyal izolasyondan ve duyu yoksunluğudan da kaçınılmalıdır. Hastada uzun zamandan beri bulunan karakter özelliklerini değiştirme girişimlerinin yararı yoktur. Hastaya otoriter bir tutum içinde yaklaşılmamalıdır. Hiddet belirtileri, çabuk sinirlenme, saldırganlık gibi davranış belirtileri demans tablosu kötüleştiği zaman daha belirgin hale gelebilir. Özellikle hastaya bakan kişilerin bu tip olumsuz emosyonel belirtileri ve davranışları doğrudan kendilerine yönelmiş olarak değerlendirmemeleri gerekir. Bilindiği gibi, yaşlı kişiler çoğu kez çeşitli sistemleri ilgilendiren rahatsızlıklar için çeşitli ilaçlar kullanır. Bu İlaçların tedavi edebildikleri sorunlardan daha fazla sorunlar yaratabileceği düşünülmelidir. Bu açıdan yaşlının aldığı tüm ilaçların sık gözden geçirilmelidir (38).

Uyku bozukluğu en sık rastlanan sorundur. Uykusuzluğun ilaç tedavisini uzman doktorun yapması gerekir. Hafif ve orta derecede uyku bozukluklarında hasta yakınlarının hastanın başında sakin bir sesle, sabırla konuşması hastanın uykuya dalmasını kolaylaştınr. Barbitüratlardan kaçınmalıdır. Uzun etkili benzodiazepinler konfüzyona, kuvvet azalmasına ve koordinasyon bozukluğuna yol açabilir. Kısa etkili benzodiazepinler denenebilir. Tioridazin, mirtazepin verilebilir. İdrar tutamama durumu da sık rastlanan bir sorundur. Bazı araştırmacılar üriner inkontinansının, mesane disfonksiyonundan ziyade hastanın agnozi ve apraksi kusuru nedeniyle ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Fekal inkontinans, hastanın yediklerinden dolayı sık sık ishal olmasından kaynaklanabilir. Bu durum demans tablosunun oldukça ilerlediğini gösterir. Demanstaki davranış ve psikolojik semptomların farmakolojik tedavisinde klasik nöroleptikler ve atipik antipsikotikler kullanılmaktadır. Klasik nöroleptikler Alzheimer hastalığında oldukça iyi araştırılmıştır. Bütün nöroleptiklerin orta derecede etkili olduğu,

seçimlerinin yan etki profillerine bakılarak belirlendiği bilinmektedir. Bu nedenle bir nöroleptiğin diğerinden daha üstün olduğunu söylemek zordur. Yüksek potensli nöroleptikler arasında olan haloperidol'a 0.5-1mg ile başlanmalı, hastanın vereceği yanıta göre doz artırılmalıdır. Yan etki olarak akatizi, tardiv dizkinezi, parkinsoniyen semptomlar görülebilir ve ufak dozlar bile (0.5-0.75 mg/gün) kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir. Atipik antipsikotik ilaçlar arasında risperidon, olanzapin, ketiapin kullanılabilir (38,60).

Alzheimer hastalığının tam nedeni bilinmemesine rağmen hastalığın tedavisinde kolinerjik ajanların kullanılmasının nedeni, hastalıkta en belirgin nörotransmitter eksikliğinin asetilkolin olmasından kaynaklanmaktadır. Kolinerjik nöronlarda azalmalar ile kortikal alanlarda plak yoğunluğu ve demans değerlendirme ölçek sonuçları parelellik göstermektedir. Kolinerjik eksiklik anormal amiloidin yapının oluşmasında da rol oynayabilir. Ancak Alzheimer hastalığında diğer nörokimyasal ve yapısal bozuklukları da olabileceği unutulmamalıdır (61).

2.1.6.1. Kolinesteraz Inhibitörleri

İnsan beyninde 7. kromozom tarafından kodlanan asetilkolinesteraz (AChE) ve 3. kromozom tarafından kodlanan butirilkolinesteraz (BuChE) olmak üzere başlıca iki tip kolinesteraz vardır. Normal erişkin beyninde AChE'nin yaygın, BuChE'nin sınırlı moleküler formu bilinmektedir (61,62).

Farklı kimyasal sınıfa ait ve farmakolojik özellikleri farklı 3 yeni kuşak AChE inhibitörü vardır. Bunlardan Donepezil, galantamin selektif AChE inhibitörü, rivastigmin hem AChE ve hem de BuChE inhibitörüdür. Galantamin, beyinde kana oranla daha az AChE aktivitesini baskılamakta; donepezil ve rivastigmin ise periferik enzimlerden çok beyin için daha selektif özelliktedir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri farklı farmakokinetik özellikler gösterirler. Rivastigmin, periferik sirkülasyonda kısa yarılanma süresine sahiptir. Düşük oranda plazma proteinlerine başlanır (diğer ilaçlarla belirgin interaksiyonu yoktur). Donepezil ve galantamin hepatik CYP450 sistemi ile

metabolize olur, donepezil ve galantamin dozu paroksetin, fluoksetin, eritromisin, kinidin, fenitoin, karbamazepin kullananlarda azaltılmalıdır. Galantamin ile birlikte amitriptilin, fluvoksamin veya simetidin verilirken dikkat edilmelidir (61,63).

2.1.6.1.1. Kolinesteraz İnhibisyonunda Yan Etkiler

Donepezil, özellikle nöromusküler son plakta bulunan G4 isoformunu etkilediği için bu ilacı alanlarda kramplar daha sıkça görülür. Donepezil tedavisi gören hastalarda idrar inkontinansı da bildirilmiştir. Galantamin tedavisinde sıklıkla bradikardi gözlenir. Rivastigmin daha sık mide barsak şikayetlerine neden olur. Donepezil ve galantamin tedavisinde önceleri var olan Parkinsonizm belirtilerinin kötüleşmesi, uyku bozuklukları (REM latensi azalır, yavaş dalga uykusu inhibe olur), bildirilmiştir. Rivastigminle uyku bozuklukları az görülür, REM latensini değiştirmez. Rivastigminin beyin sapındaki kolinerjik nükleuslara etkisi azdır (61,63).

2.1.6.1.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

Mide asiditesini arttırır, gastrointestinal kanamalara sebep olur. Bu nedenle mide ülseri olan olgulara verilmemelidir. Bronkospazma neden olabildiklerinden astımlılarda kullanılmamalıdır. Mesane obstruksiyonuna yol açtıklarından prostat hipertrofisinde kontrendikedirler(61).

AH tanısı uzman hekim tarafından konulmalıdır. Hastaların tedavisi ve izlenmesi uzman hekim tarafından yapılmalıdır. Hastalar her üç ayda bir kognitif fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri, davranış ve psikiyatrik semptomlar ile ve yan etkiler açısından değerlendirilmelidir. Altı ayda bir MMDT uygulanabilir. Hasta tedaviden yararlanmadığı veya başlangıçta görülen yararın artık görülmediğine kanaat getirildiğinde, yeni bir AChE seçeneğinin düşünülmesi gerekir (38).

2.1.6.1.3. Bir AChE İnhibitöründen Diğerine Geçilmesi

Donepezil ile etki sağlanamazsa Rivastigmin'e geçilir. Günde iki kez 1,5 mg 4 hafta boyunca yükleme dozu olarak verilir. Bu dozda Rivastigmin'in tedavi edici etkisi yoktur. Daha sonra doz her 4-6 haftada artırılarak 6-12 mg'a kadar çıkılır. Aynı prensip Galantamin'den Rivastigmin'e geçişte de uygulanır. Donepezil veya Galantamin'e toleransın kötü olması durumunda 7-14 gün temizleme periodu gerekir (64).

2.1.6.1.4. Donepezil

Donepezil ikinci kuşak bir kolinesteraz inhibitörüdür. Takrine göre inhibitör etkisi daha uzundur. Hafif-orta derecede yıkım gösteren AH'larında, anormal davranışların görülmesini azaltır, günlük yaşam aktivitelerini arttırır. İlacın uzun süre kullanımı, hastaların uzun süreli olarak kalacakları bakım merkezlerine gitmelerini geciktirir. Vasküler demans ve diğer nörolojik hastalıklarda yararlıdır. Bu düzelme 12-24 hafta içinde olur. İlaç iyi absorbe olur, gıda ile etkilenmez. Plazma konsantrasyonunda en yüksek noktaya çıkması 3-4 saat içinde olur, tek doz halinde yatarken verilmesi, iyi tolere edilir. Karaciğer için toksik değildir (65).

Anlamlı ilaç etkileşimleri yoktur. Ancak paroksetin, fluoksetin, fenitoin, karbamazepin alanlarda ilacın dozu azaltılmalıdır. Başlangıç yan etkileri bulantı, kusma, ishal, uykusuzluk, kas krampları, yorgunluk, anoreksia ve senkoptur. Bradikardisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (61).

İlaç başlangıçta bir ay süre ile günde 5 mg, daha sonra günde 10 mg önerilmiştir. Yüksek doza çabuk çıkıldığında ilaç daha etkin olurken, kolinerjik yan etkiler hastalardaki davranış bozukluklarını artırabilir (65).

2.1.6.1.5. Rivastigmin

İlaç bir psödoirreversibl karbonat-selektif asetilkolinesterazın bir alt tip inhibitörüdür. Hafif ve orta derecedeki AH'da tedaviden 2 yıl sonra yarar gözlenmiştir. İlaç etkileşimleri bilinmemektedir. İlaç hem AChE hem de

BuChE inhibitörüdür. İki doz şeklinde 3 mg ile tedaviye başlanıp 4-6 hafta aralıklarla 6-12 mg'a çıkılması önerilmektedir. Rivastigmin önemli beyin bölgelerinde serebral kan akımını güçlendirir. Rivastigmin erken evrede verildiğinde hastalığın ilerlemesini yavaşlatır, günlük yaşam aktivitelerini korur. Davranış ve psikiyatrik semptomlar üzerinde olumlu etkisi vardır (66). AH'da butirilkolinesterazın AH'ların beyinlerinde %40-90 oranında artabilir. BuChE aktivitesinde artış, özellikle temporal korteks ve hippokampus'da olur. Beyinde hipokampus ve amigdala'daki ChE-pozitif nöronların %10'u BuChE içerir. Yüksek oranda BuChE'de nöritik plaklarda bulunmuştur, hem AchE hem de BuChE doku kültürlerinde toksik β-amiloid peptidin toksik aktivitesini arttırır (62,67,68).

Henüz ülkemizde olmamakla birlikte Avrupada gerek hasta gerekse bakım verenlerin tedaviye uyumunu çok iyi derecede artıran rivastigmin patch'ler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda maksimum dozlardaki oral rivastigmin ile 10 cm^2 rivastigmin patch'in benzer etkinliğe sahip olduğu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (69).

2.1.6.1.6. Galantamin

Reversibl kompetatif AchE inhibitörüdür, ayrıca muskarinik reseptörler üzerinde etkilidir. Nikotinik modülasyonu özelliğine sahiptir. Karaciğer ve böbrek yoluyla atılır. Nefrotoksik ve hepatotoksik değildir. Spesik AchE alt tipi yoktur. BuChE inhibisyon özelliğine sahip değildir. Başlangıç dozu 8 mg/gün 4 hafta aralıklarla arttırılır ve 24 mg/gün'e çıkılır. Diğer AChE inhibitörlerinden bir diğer farkı da yararının yaşla birlikte artış göstermeyip bir "terapötik doz" sürecine sahip olmasıdır (70,71).

2.1.6.2. Memantin

Glutamat beyindeki temel eksitatör nörotransmitterdir. Glutamaterjik aşırı stimülasyon, eksitotoksisite olarak adlandırılan bir fenomen yoluyla nöron hasarına neden olabilir. Bu tür bir eksitotoksisite sonunda nöronda

aşırı kalsiyum yüklenmesi olur ve bu durum nörodejeneratif bozukluklarda rol oynamaktadır. Glutamat bir dizi postsinaptik reseptörü uyarır. Bu reseptörler arasında Alzheimer hastalığı patogenezinde özellikle rol oynayan N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörü de yer almaktadır. Kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonisti olan memantinin Alzheimer hastalığında terapötik değeri olduğu saptanmıştır (72).

Ayrıca gerek galantaminin gerekse donepezilin, memantinle kombine kullanımının daha faydalı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (73,74).

2.1.6.3. Alzheimer Hastalığında Diğer Tedaviler

Selegilin gerek monoaminooksidaz-β enzimini inhibe ederek, gerekse antioksidan özelliği nedeniyle yararlı olmaktadır. Antioksidan tedavi önerilmektedir (örn. Selegilin, E vitamini). Antiinflamatuar ilaçlar nöritik plaklar, bir dizi protein ve akut faz reaktanı, mikroglia, kompleman aktivasyonu ile ilgili olabilir ve AH patolojisinin hızını yavaşlatabilir (75,76).

AH patogenezinde β-amiloid parçanın kendi prekürsörü olan proteinden ayrılmasından sekretazların sorumlu olduğu bilinmektedir. β ve α-sekretazların, β amiloidi prekürsöründen ayırdığına inanıldığı için amiloidojenik molekülün oluşumunu azaltmaya yönelik seçici sekretaz inhibitörleri geliştirilmektedir (77,78).

2.1.6.4. Demansta Psikolojik Tedaviler

Psikolojik tedavilerin temelinde iki ana yaklaşım vardır. Bunlar yaşlının uyum yeteneklerinin değiştirilmesi veya çevreye uyum sağlamasına çalışılmasıdır. Demanslı hastanın yeni bir şeyi öğrenmesi mümkün değilse de, hastaya kendisine bakabilmesi için bir şeyler öğretilebilir. Pratik olarak söylenirse hafif ve orta derecede demans belirtileri gösterenler, mental uyarılmayı içeren durumlarla karşı karşıya bırakıldıklarında kognitif açıdan iyileşme gösterebilecekleri ortaya konulmuştur. Bu tedavi şekline realite oryantasyon denir. Yaşlıya zaman, yer ve kişiler ile ilgili oryantasyonu artırıcı

uyarıların tekrar tekrar öğretilmesi temeline dayanır. Bu öğretme işlemine çevrede tanıdığı ve kullandığı eşyaların isimleri de eklenebilir (38).

Evde bakılan demanslı hastalara, aile bireyleri tarafından hastanın oryantasyonunu artırıcı tüm uyarılar sürekli olarak verebilir. Aile albümleri, fotoğraflar, belleği canlandırıcı diğer eşyalar hastanın odasına konulabilir. Hafifçe açık olan bir pencereden gelecek olan sesler, kuş cıvıltıları, çocukların oynarken çıkardığı sesler yaşlı ve demanslı bir hastaya yalnız olmadığını hissettirip, güven içinde olmasına yardım edebilir (38).

2.2. STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL SPORADİK ALZHEİMER HASTALIĞI MODELİ

Streptozotosin (STZ) D-glukoz C2 pozisyonuna bağlı nitrozamin metilnitrozüre (MNU)'dir. MNU, DNA hasarına yol açan alkilleyici bir ajan gibi fonksiyon göstermektedir. Metabolize olduğunda N-nitrozoüre serbest kalır ve superoksit, hidrojen peroksit ve nitrik oksit gibi reaktif oksijen ürünleri üretimi ile DNA hasarına yol açar (79,80).

Beyin ventrikülü içine (BVİ) STZ nörodejenerasyon modeli oksidatif stresin yol açtığı beyin hasarından farklıdır, çünkü mitokondrial DNA hasarı ve metabolik disfonksiyona ek olarak belirgin şekilde beyinde insülin ve insuline-like growth factor (IGF) sinyalizasyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Gerçek AH'lı insan beyinlerinde oksidatif stres, DNA hasarı ve mitokondrial disfonksiyon kanıtları şüphelidir (81-84) ve hastalığın erken döneminde pek çok oksidatif stres bulgusu tespit edilebildiği (85-88) için oksidatif stresin AH patogenezinde önemli rolü olması olasıdır. Ancak yapılan çalışmalarda, strese sekonder oksidatif stresin artması daha muhtemel gibi görünmektedir. Çünkü;

- İnsan beyinlerinde hipoksi, iskemi ya da akut iskemi sonrasında reperfüzyonun neden olduğu nöropatolojik lezyonlar AD'da kognitif bozulma ile gözlenen nörodejeneratif değişikliklerden belirgin şekilde farklıdır (89).

- Hipoksik ya da iskemik hasar ya yaygındır ya da çok az hücre tipi seçimi yaparak vasküler alanlar boyunca meydana gelmektedir. AH'da ise bu hasar beynin kortikolimbik yapılarındadır.
- AH'lı insan beyinlerinde son çalışmalar hastalık başlangıcı ile başlayan ve ilerlemesi ile şiddetlenen belirgin insülin ve IGF sinyalizasyon bozukluğu varlığını göstermiştir (90,91)

İnsülin ve IGF sinyallerini ileten SSS nöronal insulin reseptörleri ya da IRS-2'nin deneysel azalma AH gözlenen moleküler ya da biyokimyasal anormalliklere benzer anormalliklere yol açtığı halde (92,93) gözlenen nöropatoloji AH'dan belirgin farklıdır. Bunun açıklaması AH patogenezinde mutlak gerekli olan beyin yaşlanması ve mitokondrial disfonksiyonun genetik olarak insülin reseptörü bulunmayan modellerde var olmamasıdır. Ek olarak BVİ-STZ modelinde de gözlendiği gibi AH'da da, hem insulin hem de IGF sinyalizasyonunun bozulduğunu göstermiştir. Son olarak, bozulmuş sinaptik plastisite de bu hipotetik denkleme eklenebilir. AH'nın neden olduğu SSS fonksiyon bozukluğu (92,93);

- Trofik faktör eksikliği ve/veya insulin direncinin neden olduğu insulin/IGF sinyalizasyonunda bozulma
- Mitokondirial disfonksiyon ile ilerleyici oksidatif stres
- Asetilkolin biyosentezi ve homeostazisinde inhibisyonun neden olduğu nöronal plastisitede bozulma.

Bu çalışmada kullanılan BVİ-STZ modeli aşağıdaki nedenlerden ötürü SAH fenotipi oluşturmaktadır (79,80,93):

- Spesifik büyüme faktörü üreten hücreler ve takiben büyüme faktörüne yanıt veren hücreleri öldürerek insulin/IGF sinyalizasyonunu bozar
- İlacın alkilleyici özeliklerine bağlı olarak ilerleyici oksidatif stres, DNA hasarı ve mitokondrial disfonksiyona neden olur
- SSS nöronal plastisitesinin önemli bir aşamasında asetilkolin üretimini inhibe eder.

STZ'nin alkilleyici özellikleri muhtemelen mitokondirial fonksiyonda ve mitokondrial DNA sağlamlığında yaşlanmanın etkilerini taklit etmektedir.

Bu nedenlerden ötürü sporadik AH'nı çok iyi taklit etmesi ve düşük maliyeti nedeniyle çalışmamızda STZ ile oluşturulmuş deneysel AH modeli kullanılmıştır.

2.3. CURCUMİN

Curcuma longa, Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitkidir. Bu bitkinin köklerinden elde edilen turmerik Hindistan'da yüzyıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Turmeriğin aktif maddesi olan curcumin [(CUR) (difuruloylmetan)] portakal sarısı rengi ile gıda boyası olarak da kullanılmaktadır. Çok iyi bilinen ve sıklıkla kullanılan köri baharatının da ana komponentidir. CUR'un yerel paramedikal kullanımı, son yıllarda birçok araştırmacı için zihinlerinde yanıt bekleyen sorular oluşturmuştur (94). CUR'un antioksidan özelliğinin yanısıra antiinflamatuvar, immunmodülatör, antitümoral ve antipsöriyatik etkinliği gösterilmiştir (95).

2.3.1. Metabolizması

Curcumin, suda çözünmez ve hücre membranının hidrofobik ceplerinde lokalize olur. Moleküler özellikleri nedeniyle hücrelere hızlıca penetre olmakta, plazma membranından kolayca geçerek sitozole girmektedir. Sitoplazmada biriken CUR çekirdeğe geçemez. Lipofilik özelliklerinden dolayı plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi memranöz yapıların içinde yoğunlaşmaktadır. CUR dolaşımda çok düşük düzeyde yer almakta veya hiç bulunmamaktadır (96). CUR bağırsaklardan emilimi sırasında renksiz ve daha az polar olan tetrahidrocurcumin adlı metabolitine dönüşmektedir. Tetrahidrocurcumin bağırsaklardan emilerek tüm dokulara dağılmakta; karaciğerde glukuronlanarak, safra yolu ile atılmaktadır (97). Ağızdan alınan CUR'in yaklaşık %75 i feçesle, geri kalan kısmı ise idrarla atılmaktadır.

İntraperitoneal uygulamalarda da vücuttan atılımı benzer olmakla birlikte, %11'i dekonjuge olarak safra ile atılmaktadır (98).

2.3.2. Moleküler Özellikleri

CUR genel olarak doğal ve yapay CUR şeklinde sınıflandırılmaktadır. CUR, demetoksicurcumin, bisdimetoksicurcumin doğal olarak bulunan bileşiklerdir (99).

Yapılan araştırmalarda doğal CUR'in kimyasal koruyucu, antioksidan ve benzeri etkilerinin kanıtlanması sonucu araştırmacılar benzer yapıda ancak farklı içerikteki sentetik CUR'e yönelmiştir (100).

2.3.3. Curcumin'in Antioksidan Etkileri

Curcumin'in antioksidan özellikleri sonucu böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer iskemik hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir (101). CUR antioksidan etkinliğini, ksantin dehidrogenaz (XD)'ın ksantin oksidaza (XO) dönüşümünü önlemesi, lipit peroksidasyonunun oluşumunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radiallerini (SOR) toplayarak göstermektedir (95). CUR, katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak hücre zarında bulunan lipitlerin peroksidasyonunu da azaltır (102).

Kronik inflamasyon ve sitokinler nitrik oksit (NO) sentezini indükleyerek DNA hasarına ve kansere neden olan peroksinitrit ve nitrit oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada CUR'in NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (103).

2.3.4. Curcumin'in Diğer Özellikleri

Bazı çalışmalar travmatik beyin hasarına veya serebral iskemik hasarlanmaya karşı CUR'in nöroprotektif etkilerini göstermiştir (104,105).

Sng ve arkadaşları kainate (KA)'nin indüklediği status epileptikus'da CUR tedavisinin histon modifikasyonunu azalttığını rapor etmişlerdir (106). Bu modelde KA, hippokampal hücre ölümüne ve kaspaz-3, GFAP, eNOS ve HO-1 upregülasyonuna sebep olmakadır. Buna karşılık CUR'in tedavisi astrositlerde nöronal hücre ölümünü önlediği ve bu proteinlerin upregülasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Epileptik kriz veya beyin hasarını nöronlardan ve astrositlerden kaynaklanan glutamat konsantrasyonlarında patolojik artışlar takip eder (106).

Sumanont ve ark. (107) deneysel epilepside oksidatif strese bağlı nöronal hasarın tedavisinde, nöroprotektif özellik sergileyen CUR ve diasetilcurcuminin, Mn komplekslerinin kullanılabileceğini göstermişlerdir. Yakın zamanda CUR'in, histon modifikasyonunu azaltarak, erken çabuk genlerin ekspresyonunun kromatin düzeyindeki hasarını ve KA nedenli epilepside şiddetini iyileştirdiği gösterilmiştir (106).

Shin ve ark. (108) CUR'in KA'ya bağlı hipokampal hücre ölümünü neredeyse tamamen azalttığını göstermişlerdir. Bu durumun en güçlü kanıtı, CUR'in oksidatif stresin indüklediği nöronal hücre ölümünde belli düzeyde nöroproteksiyon sağlayabiliyor olmasıdır.

Shin ve ark. (108) CUR'in, KA'ya bağlı caspase-3 ve GFAP ekspresyon düzeylerini azalttığını göstermişlerdir, ki bu durum CUR'in nöronları oksidatif stresse bağlı strogliosise karşı koruyor olabileceğini düşündürmektedir. Beyinde fazla NO üretimi nörotoksisite ve nörodejenerasyonla ilişkilidir; nöronları çevreleyen astrositlerin NO üretimi bu olaylara anlamlı şekilde iştirak etmektedir (109). Bunun için NO üretiminin supresyonu özellikle bu hastalıkların progresyonunun geciktirilmesinde fayda sağlayabilir. İmmünohistokimyasal veriler, eNOS'un mikrovasküler yapıda bulunduğu kadar, beyaz ve gri cevherdeki astrositlerde de yer aldığını ortaya koymuştur (110).

Diyabetik ratların kalbinde CUR'in, eNOS ve iNOS düzeylerini azalttığı; aktivitesinin DNA ve proteinin her ikisindeki oksidatif hasarda azalmayla ilintili olduğunu göstermektedir (111). Shin ve ark. (108) KA

uygulanan farelerin astrositlerinde ve mikrovasküler yapıda artmış eNOS ekspresyonu gösterilmiş, bu durum CUR tedavisi ile ekspresyonun oluşmaması ile doğrulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Laboratuar Şartları

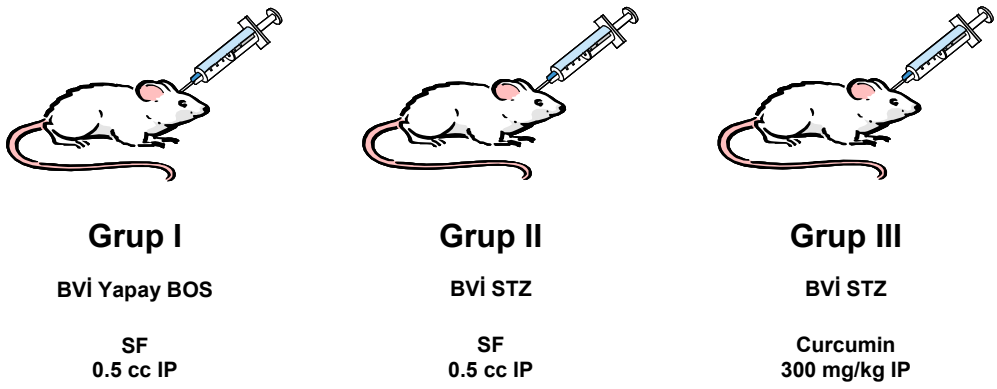
Bu çalışmada ısı ve nemi standardize edilmiş (22±3 ^{o}C, %62±7 nem oranı), 12 saatlik aydınlık ve karanlık dönemlerin uygulandığı (aydınlık dönemin başlangıcı sabah 07:00) ortamda yetiştirilen **30** adet, ortalama 225-275 g ağırlığında Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Helsinki deklerasyonu ve ABD ulusal sağlık enstitüsü tarafından kabul edilen deney hayvanları bakım ve kullanım rehberine göre deneysel çalışma yapıldı (GATA etik kurul no: 65/2006).

3.2. Çalışma Dizaynı (Şekil 2)

- **Grup I (–) Kontrol Grubu**: n=10, yapay BOS, 2 kez BVİ ve günde 1 kez fizyolojik salin intraperitoneal (IP) olarak uygulandı
- **Grup (Deney):** n=20, STZ, 2 kez 3 mg/kg STZ BVİ uygulandı.

Grup II [(+) Kontrol Grubu (n=10)]: Günde 1 kez fizyolojik salin IP.

Grup III [Cur Grubu (n=10)]: Günde 1 kez 300 mg/kg CUR 0,5 cc yapay BOS içerisinde IP olarak uygulandı.



Şekil 2: Çalışma Dizaynı gösterilmiştir

Ratlara öncelikle pasif sakınma testi yapıldı. Daha sonra ratlar Grup I ve deney grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I'e yapay BOS, deney grubuna ise STZ ile SAH yapıldı (Şekil 3). Son STZ uygulamasından 21 gün sonra testlerle kognitif yıkım saptanarak ratlarda SAH gelişimi doğrulandı. Bu aşamadan sonra deney grubu yukarda belirtilen şekilde IP CUR ve IP salin tedavileri olmak üzere Grup II ve III olarak randomize edildi.

3.3. STZ ile Oluşturulmuş Sporadik Alzheimer Hastalığı için Rat Modeli

STZ (Sigma, St Louis, USA) yapay BOS'ta [((mM) KCl 3, NaCl 140, $CaCl_2$ 1.2, $MgCl_2$ 1, NaH_2PO_4 0.3, Na_2HPO_4 1, D-glucose 3 içeren)] çözülerek 25mg/ml'lik solüsyon elde edildi (Bu solüsyon enjeksiyonun hemen öncesinde hazırlandı).



Şekil 3: Sterotaksi cihazına yerleştirilmiş ve skalp kaldırıldıktan sonra ratın BVİ uygulamasına hazırlanması gösterilmiştir.

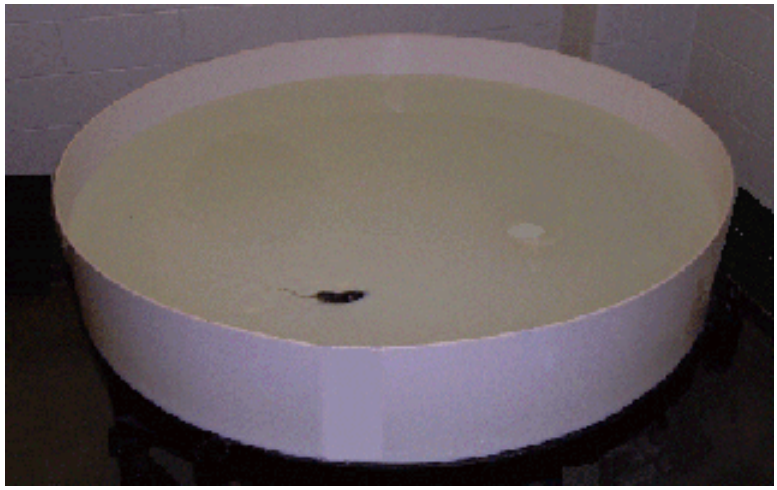
Ratlara xylazine ve ketamine hidroklorid (3 ve 75mg/kg, sırasıyla, IP) karışımıyla anestezi uygulandı. Sterotaksi cihazı ile ratların başlarına uygun pozisyon verildi (Şekil 3) ve kafa derisine orta hat sagital kesi yapıldı. STZ ile oluşturulmuş SAH için kraniumun her iki tarafında lateral ventriküllerin üzerinde matkap ile delik açıldı (Şekil 4).



Şekil 4: BVİ uygulama için derinin insizyonu ve kemik yapının matkapla delinmek için hazırlanması gösterilmiştir.

Delikler bregmanın 0,8 mm posterioru, 1,5 lateral sagital sutur, beyin yüzeyinin 3,5 altı olacak şekilde standart koordinatlara göre belirlendi. STZ grubuna bilateral BVİ enjeksiyonu ile toplam 3 mg/kg STZ verildi. Her rata her iki taraftan 20μL enjeksiyon yapıldı ve bu protokol 3. gün tekrarlandı. Son enjeksiyonu takiben kanüller anestezi altında çıkarıldı. Daha sonra kafatasındaki delikler kemik mumu ile kapatıldı ve kafa derileri suture edildi. Cerrahiyi takiben opere ratların her biri plexyglass fanus içine alınarak spontan beslenmeye başlandı (112,113).

3.3.1. Morrisin Su Labirenti



Şekil 5: Morrisin su labirenti gösterilmiştir.

Boyutsal öğrenme ve hafıza için kemirgenlerde kullanılan Morris tipi dairesel su labirenti kullanıldı (114). Su labirenti 150 cm çapında, 60 cm yüksekliğinde paslanmaz çelikten yapılmış dairesel bir havuzdur. Havuzdaki su, otomatik ısıtıcılar yoluyla 23°C(± 1)'de tutulmaktadır. Suyu opaklaştırabilmek için toksik olmayan sarı su boyası kullanıldı. Test esnasında su labirentinin kuzey batı kadranının merkezine ve su yüzeyinin altına, transparan plastik camdan yapılmış, 10 cm çapında hareketli bir kaçış platformu yerleştirildi. Düzeneği pilot deney ile ratlar için görünmez olduğu gösterildi. Platform, yüksek pozisyonda, ratlar kolayca üzerine tırmanıp sudan kaçabilsin diye su yüzeyinin 1 cm altına yerleştirildi. Alçak pozisyonda ise platfom yüzeyi su yüzeyinin 30 cm altında olduğundan ratlar için uygun değildi. Su tankı (havuzu), birbirini havuzun ortasında dik olarak kesen hayali çizgilerle dört kadrana ayrıldı (kuzeydoğu, kuzeybatı, güneydoğu ve güneybatı). Aparat, deney boyunca sabit kalan labirent sıraları olan bir odaya yerleştirildi. Platforma ulaşmak için gerekli zaman (kaçış dönemi), platforma yüzme mesafesi, yüzme hızı, her kadranda geçirdiği süre ve mesafe video kamera sistemi (EthoVision Image Analysis 3.1, Noldus Information Technology, Holland) ile kaydedildi.



Şekil 6: Morrisin su labirentinde platform üzerinde rat ve kayıt sistemi.

Son enjeksiyondan bir gün sonra iki gün süren alıştırma eğitimler başlatıldı. İlk gün ratlar susuz havuzda merkeze yerleştirilmiş platform üzerinde 60 saniye süreyle bırakıldı. İkinci gün, ratlar aynı şartlarda su ile dolu bir havuzdaki platforma konuldu. Rat tırmanamadığı zaman platforma yönlendirildi. Eğitim ertesi gün başlatıldı. Bu dönemde, kaçış platformu güneybatı kadranın merkezine yerleştirildi ve bütün ratlara günde dört deneme bölümünden oluşan eğitim ardışık dört gün boyunca yaptırıldı. Her denemede ratlar rastgele seçilmiş bölgelerin (kuzey, güney, doğu veya batı kutupların) birinden başlayarak suyun içine, yüzü havuz duvarına dönük şekilde yerleştirildi. Bir kez platform üzerine konulan ratların 30 saniye boyunca üzerinde kalmasına izin verildi. Eğer rat 60 saniye içinde platformu bulamadıysa platform üzerine yönlendirildi ve denemeler arasında 240 saniye süreyle ısıtılmış fanus içine alındı. Son denemeden sonra rat kendi fanusuna döndürülmeden önce havlu ile kurutuldu ve ısıtma lambası altında tutuldu.

Son eğitim denemesinden 10 gün sonra spasiyal hafıza, bir prob uygulaması yoluyla test edildi. Bu deneme süresince platform havuzdan alındı ve ratların serbestçe 60 s boyunca yüzmelerine izin verildi. Daha önce belirlenmiş kadranlarda harcanan süre kaydedildi.

3.3.2. Pasif sakınma Testi

STZ'ye bağlı hafıza kaybı, ikinci STZ enjeksiyonundan 21 gün sonra "step-through pasif sakınma kutusu" yoluyla değerlendirildi. Bu aparat açılabilen giyotin kapı (8x4.5 cm) ile ikiye bölünmüş iki ızgara zeminden oluşmaktadır. 40x30x26 cm ebatlarında olan bir bölüm, kutunun kapağına monte edilmiş 60 W'lık bir ampül ile aydınlatılmaktadır. 20x40x26 cm ebatlarındaki karanlık bölüm siyah plastik camdan yapılmıştır. Paslanmaz çelikten meydana gelen taban ızgarası bir şok karıştırıcısına bağlıdır. İlk STZ enjeksiyonundan 20 gün sonra, her rat aydınlık çembere yerleştirildi ve 60 saniye bekletildi. Alışma periyodunu takiben, giyotin kapı açıldığı zaman ratın karanlık bölüme geçmesi için geçen bekleme süresi, 60 saniye olarak kaydedildi. Rat karanlık bölüme geçtikten hemen sonra giyotin kapı kapatılıp 2 saniye süre ile ızgara tabandan 2 mA'lik elektrik şoku verildi. 24 saat sonra rat tekrar aydınlık bölüme yerleştirildi ve aynı yöntemle karanlık bölüme geçmesi için geçen bekleme süresi kaydedildi. Bu sefer elektrik şoku verilmedi ve maksimum bekleme süresi 300 saniye olarak kaydedildi (115).



Şekil 7: Pasif sakınma kutusu gösterilmiştir.

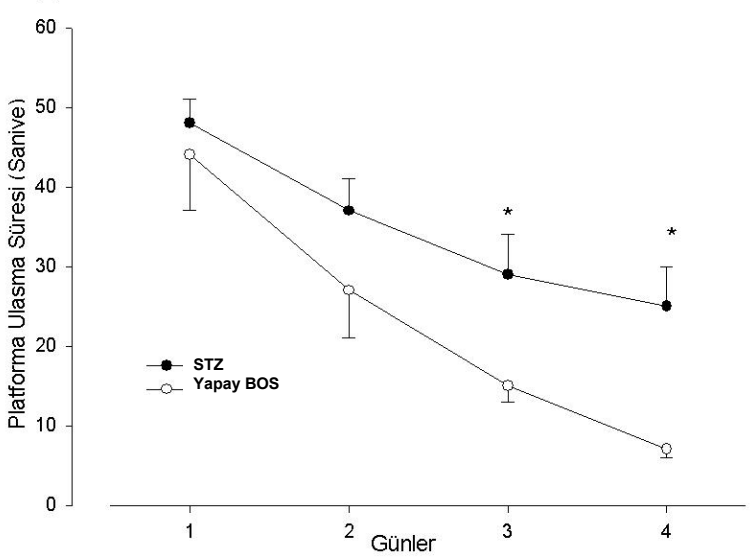
3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi “Statistical Package For Social Sciences (SPSS) version 14.0 for Windows” programı aracılığıyla yapıldı. Sonuçlar arasındaki fark $p<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ratlarda BVİ STZ uygulaması ile sporadik AH başarılı bir şekilde oluşturuldu. Dört rat, BVİ uygulaması sonrası muhtemel anestezi komplikasyonu nedeniyle kaybedildi.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde BVİ STZ uygulanan ratlar (Grup II) BVİ yapay BOS uygulanan grupla (GrupI) karşılaştırıldığı ikinci gruptaki ratlarda öğrenmenin her düzeyde bozulduğu belirgin şekilde ortaya konuldu. (Şekil 8,9,10). Ratlarda özellikle 3. ve 4. denemelerde ortaya çıkan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde sham grubunda iyi olduğu saptandı (2. deneme için $p<0.05$, 3. ve 4. için $p<0.001$*).

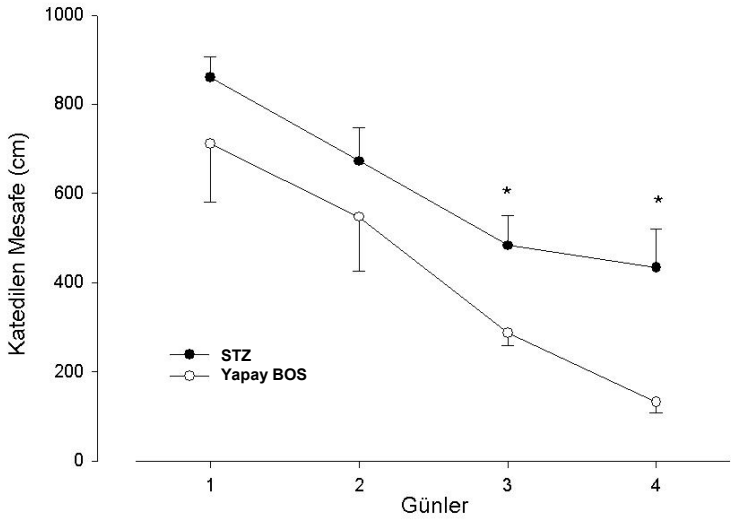


Şekil 8: Ratlara Uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçları: Ratların platforma ulaşıncaya kadar geçen süre-gün diyagramı gösterilmiştir.

BVİ olarak, STZ uygulanan ratlarla (siyah nokta), BVİ yapay BOS uygulanan ratlar (beyaz nokta) arasındaki hedef platforma ulaşıncaya kadar geçen süreler tesbit edildi (Şekil 8). Yapay BOS uygulanan ratlarda öğrenmeye bağlı kayıt işleminin etkin yapılmasına bağlı olarak bu süre

belirgin şekilde kısalırken, SAH oluşturulmuş ratlarda özellikle 3. denemeden sonra bu sürede belirgin bir değişikliğin olmadığı saptandı.

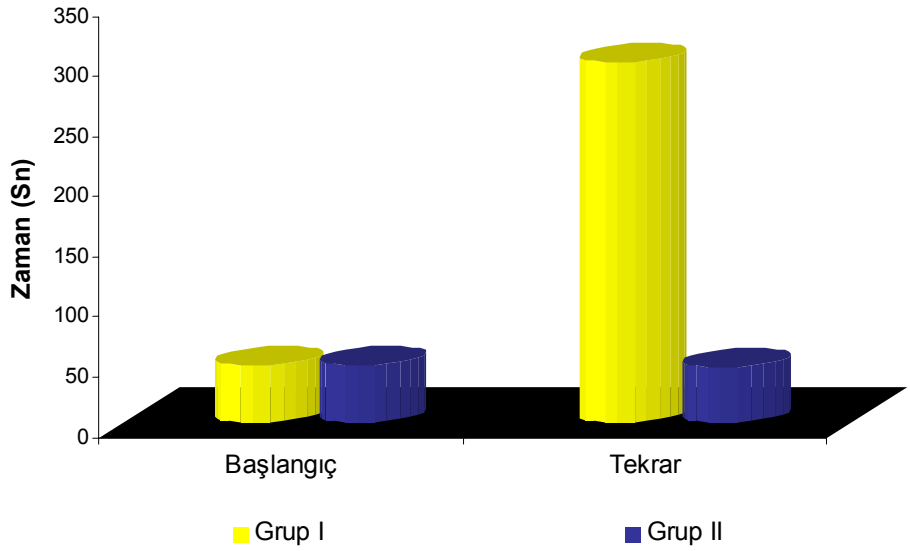
BVİ STZ uygulanan ratlarla (siyah nokta), BVİ yapay BOS uygulanan ratlar (beyaz nokta) arasındaki hedef platforma ulaşıncaya kadar katedilen mesafelerin cm cinsinden ölçümü karşılaştırmalı olarak elde edildi (Şekil 9).



Şekil 9: Ratlara Uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçları: Ratların platforma ulaşıncaya kadar katettiği mesafe-gün diyagramı gösterilmiştir.

Ratlara uygulanan Pasif Sakınma Test sonuçlarının da BVİ olarak STZ uygulanmayan sham grubunda daha iyi olduğu saptandı ($p<0.001$) (Şekil 10). Başlangıçta BVİ olarak STZ (çizgili) ve yapay BOS uygulanan ratların (beyaz) ışık yanmasıyla birlikte kapalı bölüme hemen hemen aynı sürede geçtiği gözlendi. Karanlık bölüme geçtiklerinde ise ratlar elektrik şokuna maruz bırakıldı. Daha sonra bu durumun öğrenilip öğrenilmediğinin kontrolü yapıldığında ise, STZ ile SAH oluşturulan ratlar ışık uygulaması sonrası hemen karanlık odaya geçmekteyken; normal ratların elektrik şoku uygulanmadığı halde belirgin şekilde daha uzun süre ışıklı alanda kaldıkları saptandı ($p<0.001$).

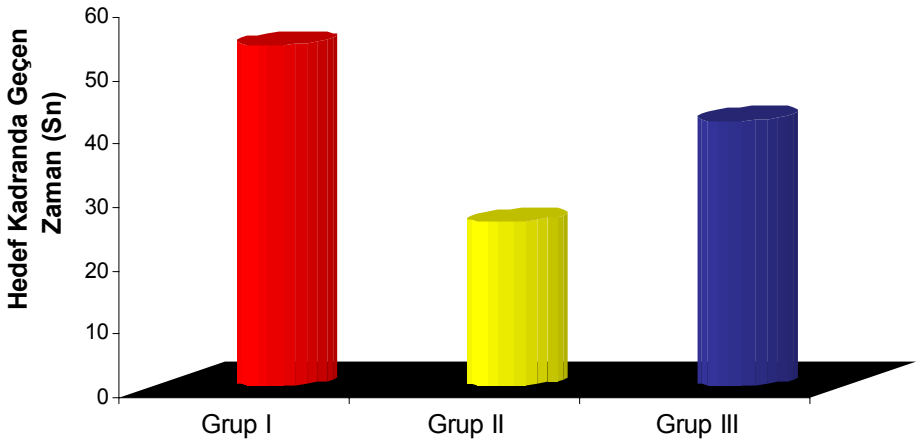
Dikkat çekici olan önemli bir nokta ise, elektrik şoku ile karanlığa geçiş deneyimi olmalarına rağmen kısa ve orta süreli bellek fonksiyonlarındaki kayıp nedeniyle SAH oluşturulmuş ratların tekrarlayan denemelerde hiç tereddütsüz olarak karanlık bölüme geçmiş olmasıdır (Şekil 10).



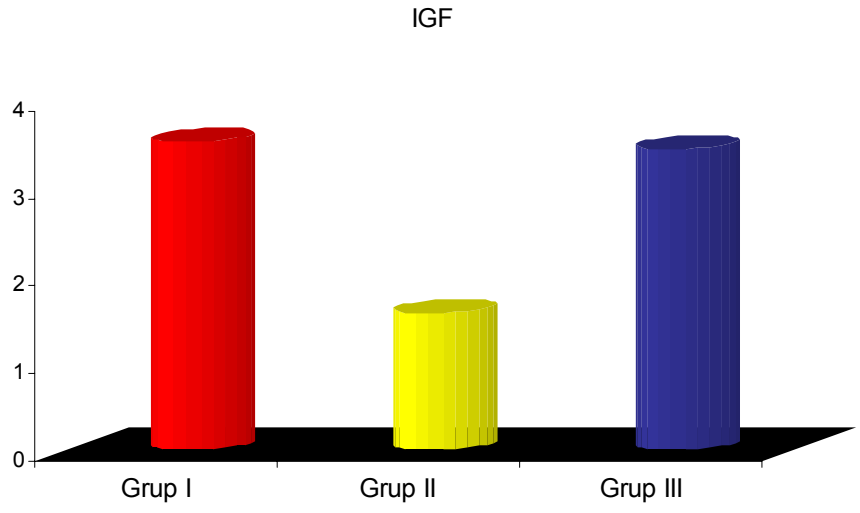
Şekil 10: Ratlara Uygulanan Pasif Sakınma Test sonuçları: Başlangıçta ratlar karanlık bölüme hemen hemen aynı sürede geçmektedirler. Daha sonra STZ uygulanan ratlar ışık uygulaması sonrası hemen karanlık odaya geçmekteyken; elektrik şoku uygulanmadığı halde STZ uygulanmayan ratların belirgin bir şekilde daha uzun bir zaman ışıklı alanda kaldıkları görülmektedir ($p<0.001$).

Tedavi sonrası tüm gruplardaki ratlara uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçlarına göre, CUR tedavisi ile ratlardaki kognitif fonksiyonlarda iyileşmenin bir sonucu olarak test performansındaki belirgin bir artış dikkati çekmektedir ($p<0.001$) (Şekil 11).

Bu sonuçların ışığı altında STZ ile oluşturulmuş kognitif fonksiyonlarda rol alan merkezlerde gerçekleştirilen serebral hasarda (SAH'nın bir modeli olarak) CUR tedavisi ile belirgin iyileşme sağlandığı fonksiyonel testlerle gösterilmiştir. Fonksiyonel iyileşme istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 11).



Şekil 11: Tüm ratlara uygulanan Morris'in Su-Labirenti Test sonuçları: BVİ STZ sonrası kognitif yıkıma bağlı olarak öğrenmenin bozulması (Sarı sütun) ve AH oluşturulmuş ratlarda Curcumin tedavisine bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda iyileşmenin sonucu olarak test performansındaki artış (Lacivert sütun) gösterilmiştir.



Şekil 12: Gruplara ait IGF Düzeyleri gösterilmiştir.

Ratlardan elde edilen serumlarda çalışılan IGF düzeyleri değerlendirildiğinde ise, BVİ STZ uygulanan ratlarda (Grup II) (1,78±0,34) kontrol grubuna (Grup I) (3,55±0,49) göre IGF düzeylerinde anlamlı bir düşüş elde edilmiştir (Grup I ve II için $p<0.001$) (Şekil 12). SAH oluşturulmuş ratlara CUR tedavisi uygulandığında ise elde edilen IGF düzeylerinin (3,46±0,41) normal ratlarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kontrol grubu (Grup I) ile tedavi grubu (Grup III) arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Grup II ve III için $p<0.001$, Grup I ve III için $p>0.05$) (Şekil 12).

TARTIŞMA

Bilim dünyasında AH ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmaya başlaması hekimlerin hastalığın tedavisi ile ilgili çabalarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle gerek klinik gerekse deneysel çalışmaların sürekliliği devam etmektedir. Hastalığın patogenezindeki progresif Aβ agregasyonu hem nörodejenerasyonu başlatmakta hem de AH'nın progresyonuna neden olan nörotoksisiteye, oksidatif hasara ve inflamasyona yol açmaktadır (116). Bu nedenle sekretaz inhibisyonu, amilod aşılamasıyla Aβ yıkımının artırılması ya da Aβ yapımının önlenmesi gibi Aβ üretiminin engellenmesine yönelik tedavi girişimleri oldukça popülerlik kazanmıştır (117). Sofistike tedavilerin yanısıra geleneksel ürünlerin kullanımı üzerinde de çalışmalar söz konusudur. Hindistan'da CUR'in yaygın olarak kullanılması ve ABD'deki AH görülme oranının Hindistan'dakine göre 4,4 kat daha fazla olması (118), diğer araştırmacılar gibi bizi de CUR'in AH'daki etkinliğini incelemeye yöneltmiştir. Bu yaklaşımlara paralel olarak gerek in-vivo gerekse in-vitro çalışmalarda CUR'in Aβ birikimini azalttığının gösterilmesi ise, CUR'e olan bu ilgiyi artırmıştır (117,119). Literatür incelendiğinde, CUR ve Aβ ile ilgili çalışmaların tamamına yakınının transgenik modellerde yapılmış olduğu görülmektedir. Bu modeller daha çok ailevi AH'na benzemesi yönüyle SAH'ndan farklı özelliklere sahiptir (79,80,93). Bu noktadan hareketle araştırma geriatri pratiğinde rastlanan AH vakalarının tamamını oluşturulmasıyla SAH'na oldukça benzeyen BVİ-STZ modelini oluşturmak ve bu modelde CUR'in etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda IGF-I'nin nöron yaşam süresini uzattığı, enerji metabolizmasını stimüle ettiği, nöroprotektif etkili olduğu ve subünit proteinlerinin fosforulasyonuyla da nöron hücre iskeletinin korunmasında etkili olduğu saptanmıştır. Tau protein fosforulasyonu nöron hücre iskeletinin korunması için gerekli bir fizyolojik süreçtir ve bu olay insülin ve IGF-I'in kontrolü altındadır. İnsülin ve IGF-I etkisinin bozulması tau'nun hiperfosforilasyonuna neden olmakta; hiperfosforile tau'da nöronda

mitokondriyal hasara, oksidatif strese, apopitoza ve nekroza neden olmaktadır. Tüm bu olaylar amiloid plak gelişiminin temelini oluşturmaktadır (120). Çalışmamızda BVI, STZ uygulaması ile ratlarda IGF-I düzeyleri belirgin bir şekilde azaldığı (1,78±0,34) gözlemlenmiş böylece literatürle uyumlu olarak STZ ile IGF-I'e bağlı nöroproteksiyon engellenmiştir. Aynı ratlara CUR tedavisi verilidiğinde ise IGF-I'de belirgin bir artış (3,46±0,41) elde edilerek IGF-I'e bağlı nöroproteksiyon tekrar sağlanmıştır ($p<0,001$). Bu sonuçlarla CUR, AH'da başka bir koruyucu yönü ortaya konulmuş olmaktadır. Literatür incelendiğinde CUR'in IGF-I artırarak bu konuda etkili olabileceğinin belirtildiği başka bir çalışmanın mevcut olmadığı görülecektir.

CUR'in AH'da etkinliğini inceleyen araştırmalardan, Lim (119) diyette 6 ay boyunca CUR tedavisi uygulayarak transgenik APPsw farelerinde inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinden IL-1β ve okside olmuş proteinlerde azalmayı göstermiştir. Bunun yanında solubl ve insolubl Aβ peptid düzeylerinde ve plaklarda %43-50 oranında azalma olduğunu ortaya koymuştur. Kullanılan CUR dozu arttırıldığında ise Morris'in su labirenti test performasının korunduğu gösterilmiştir (121). Bunlara ilaveten, CUR redoks aktif metallerden bakır ve demiri bağlayabilme özelliğine sahiptir. Yani, CUR divalan metallerin başlattığı oksidatif strese karşı net bir koruma sağlamakta ve bu metallerle nükleer faktör kappa betanın uyarılmasıyla oluşan inflamatuar hasara karşı koruyucu rol almaktadır (122). Ayrıca lipofilik özelliği de göze alındığında kan beyin bariyerini kolayca geçerek (123) bu bölgelerdeki amiloid plaklara etkili olabileceği düşünülmektedir. CUR'in diyete bağlı hiperkolesterolemi üzerine kolesterol dengesindeki genlerin ekspresyonunu değiştirerek etkili olması (123,124) yönüyle de AH'da ekstra bir fayda sağlayabileceği düşünülmesi gereken molekülün başka bir yönüdür. Bütün bu özellikleri göz önüne alındığında CUR, AH gibi yüzyılın hastalığı olmaya aday ciddi bir hastalığın tedavisi için umut verici bir yaklaşım olabilecektir.

Mevcut çalışmalardan yalnızca birisinde BVİ Aβ peptidin uygulandığı deneysel AH modelinde CUR ile birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etkileri incelenmiş; CUR'in hem patolojik hem de kognitif anormalliklerde

faydalı olabileceği belirtilmiştir (121). Ama bu modelde de AH'da bir amiloid birikim süreci atlanıp direkt olarak amiloid injeksiyonu uygulandığından hastalığın patogenezindeki süreçleri tam olarak yansıtmamaktadır. Daha da önemlisi bu çalışma tedavi çalışması olmayıp, profilaksi çalışması niteliğindedir. CUR tedavisi ratlara, BVİ Aβ peptid uygulaması öncesinde başlanmıştır. Bu çalışmada CUR'un hastalığı iyileştirebilme potansiyelinden ziyade hastalığın gelişimini önleyici yaklaşımlardan biri olarak CUR'den sözetmek daha doğru olacaktır.

Gerek Frautschy'ın (121) çalışmasında gerekse diğer transgenik modellerde CUR'in uygulama şekli, hayvanların günlük gıdalarına karıştırma yoluyladır. Bu yolla hayvan tarafından alınan ilaç miktarının standardizasyonu pek mümkün görünmemektedir. Bu şüpheyi gidermek amacıyla çalışmamızda CUR, sabit dozda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. CUR'in biyoyararlanımının oldukça düşük olması, doğal olarak oral alınan dozun yüksek olmasına neden olacaktır. Halbu ki nöroproteksiyon için gerekli CUR dozu, alınan oral dozun çok çok altındadır. Bu nedenle de CUR'in IP olarak uygulanması çalışmamızın diğer önemli yönüdür. Bu çalışmada, geriatrik olgularda görülen SAH'na benzer biçimde STZ uygulanan ratlarda belirgin kognitif hasar oluşturularak deneysel modelin gerçekleştirildiği gösterilmiştir (pasif sakınma için $p<0.001$ ve Morrisin havuz labirenti için 2. deneme $p<0.05$, 3-4. deneme $p<0.001$). Ayrıca SAH oluşturulmuş ratlarda CUR tedavisi etkinliği de, ratların test performanslarındaki anlamlı iyileşme ortaya konularak gösterilmiştir ($p<0.001$).

Literatürde, insanlarda AH'nda CUR tedavisi ile ilgili *in-vivo* bir çalışma mevcut değildir. Ancak, AH olan 9 olgunun makrofajlarına CUR uygulanarak yapılan bir in-vitro çalışma mevcuttur. Bu çalışmada 6'sı tedavi grubu olan olgulardan alınan makrojalar CUR ile muamale edilmiştir. Konfokal mikroskopi ile CUR tedavisi alan olguların makrofajlarında Aβ alımının anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar doğal immun sistemin CUR ile modulasyonunun, AH'da beyindeki Aβ plakların temizlenmesinde faydalı ve güvenli olabileceğini savunmuşlardır (125). Bu çalışma her ne kadar in-vitro özellikte olsa da, insanlarda bu konudaki ilk çalışma olma

niteliğindedir. Ancak in-vitro özellikte olması itibariyle hastalığın fizyopatolojik sürecinde ne kadar etkili olabileceği konusuna açıklık getirmekten oldukça uzaktır.

Çalışmamızın bazı yönleriyle geliştirilmesi gerekmektedir. Özellikle intraserebral insülin sinyal yolaklarında etkileşimin net olarak ortaya konulamaması, hayvan sayısının az olması bu çalışmadaki eksik yönlerdir. Ama çalışmamız içerisinde kök hücre tedavilerinin de yer aldığı SAH modelinde birçok yaklaşımın değerlendirildiği bir dizi çalışmanın öncüsü olma niteliği ve ülkemizdeki ilk deneysel SAH çalışması olması yönleriyle de önem arzetmektedir.

Sonuç olarak, gelecekte yapılacak olan çalışmalar için oldukça önemli yere sahip SAH'a birçok yönüyle benzemekte olan BVİ-STZ injeksiyonu ile deneysel AH modeli gerçekleştirilmiştir. Oluşturulan modelde, CUR tedavisinin faydalı olduğu saptanmıştır. Ayrıca CUR'in IGF-I'i artırarak nöroproteksiyonda etkili olduğu da ilk kez ortaya konulmuştur. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, randomize kontrollü insan çalışmalarıyla CUR'in etkinliğinin ortaya konulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. United Nations, Population Division, Department of Economic and Social Affairs, Ageing: http://www.who.int/whosis.
2. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı,http:// www.die.gov.tr.
3. Green RC. Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. Clinical Neurology, RJ Joynt (Ed), Lippincot-Raven, Philadelphia, s.1-83,1995.
4. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. Int J Geriatr Psychiatry 18,1121-1134,2004.
5. Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia: Clinical and Neurobiological Perspectives. In: M.-Marsel Mesulam (ed): Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, New York, Oxford University Press, (2nd edition), p432-529,2000.
6. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, et al. Incidence and prevalance of dementia in a multiethnic cohort of retirees. Neurology 49: 44-50,1997.
7. Small G.W. Dementia. Geriatric Review Syllabus. A core curriculum in geriatric medicine. 5th edition. American Geriatrics Society, Blackwell Publishing, 117-125, 2002.
8. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Çeviri editörü İ Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık, İstanbul, 2001.
9. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1.baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
10. Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. N Eng J Med, 349,1056-1063,2003.
11. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgem Z Psychiatr Psych-gerich Med, 64:146-148,1907.

12. Lee HG, Casedesus G, Zhu X, et al. Perspectives on the amyloid beta cascade hypothesis. J Alzheimers Dis 6,137-145,2004.

13. Rossor MN. The dementias. Neurology in Clinical Practice, 3. Baskı, 2. Cilt, WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel, CD Marsden (Ed), Butterworth-Heinemann, U.S.A, s.1701-1718,2000.

14. Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 12,189,1975.

15. Rocco A, Hofman A, Brayne C et al.: Frequency and distribution of Alzheimer's Disease in Europe. Annals of Neurology, 30,1-90, 1991.

16. Jorn A. The epidemiology of Alzheimer's Disease and related disorders. London, Chapman and Hall, 1990.

17. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, Cooke N, Aday L, Vernon SW. Incidence and prevalence of dementia in multiethnic cohort of municipal retirees. Neurology 49, 44-50,1997.

18. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L, Svanborg A: A population-based study of dementia in 85-years olds. N Eng J Med 328, 153-158,1993.

19. Berg L, Miller JP, Storandt M et al.: Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. longitudinal assessment. Ann Neurol 23, 447-484, 1998.

20. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. Nurs Clin North Am 39,545-559,2004.

21. Kalaria RN, Ogeng JA, Sayı JG, et al. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east africans. Brain Res Bulletin 44,573-577,1997.

22. Marquia BS, Moore M, Diane B, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. Arch Neurol 59,601-606,2002.

23. Elwan O, Madkour O, Elwan F, et al. Brain aging in normal egyptians: cognition, education, personality, genetic and immunological study. J Neurol Sciences 211,15-22,2003.

24. Dawson DV, Welsh KA, Siegler IC. Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with AD. Alzheimer Dis Assoc Disord;14:11-19,2000.

25. Xiong GL; Plassman BL; Helms MJ; Steffens DC Vascular risk factors and cognitive decline among elderly male twins. Neurology. 14,67,1586-91,2006.

26. Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. Mt Sinai J Med 70, 45-53, 2003.

27. Watson GS, Craft S.Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. European Journal of Pharmacology 490, 97-113,2004.

28. Isik AT, Cankurtaran M, Bozoglu E, Comert B, Doruk H, Mas MR: Is there any relation between insulin resistance and cognitive function in the elderly? International Psychogeriatrics, 14,1-12,2007.

29. Kennedy GJ. Dementia. Geriatric medicine an evidence based approach. Cassel KC. New York Springer, 1079-1095,2003.

30. Ellison D, Seth L. Neuropathology, Mosby, 31.1-31.34, 1998.

31. Miyakawa T, Kimura T, Hirata S ve ark. (2000) Role of blood vessels in producting pathological changes in the brain with Alzheimer' disease. Ann N Y Acad Sci, 903:46-54.

32. De Girolami U, Antony DC, Frosch MP: Robbins Pathologic Basis of Disease, 6. Edition, WB Saunders, p.1293-1357, 1999.

33. Yamada M: Cerebral amyloid angiopathy: an overview. Neuropathology, 20,8-22,2000.

34. Shi J, Perry G, Smith MA et al.: Vascular abnormalities: The insidious pathogenesis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 21,357-361, 2000.

35. Sezer C, Memiş L:Alzheimer hastalığı histopatolojisi, Demans Dergisi;1: 42-49, 2001.

36. Brown WR, Moody DM, Thore CR et al.: Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoriaosis. Ann N Y Acad Sci, 903,39-45, 2000.

37. Beach TG, Kuo YM, Spiegel K et al.:The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol, 59,308-313, 2000.

38. Eker E. Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslar, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci, 1, 3-16, 2005.

39. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56:303,1999.

40. Bischkopf, J, Busse, A, Angermeyer, MC. Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. Acta Psychiatr Scand 106:403,2002.

41. Voisin T, Touchon J, Vellas B.: Mild cognitive impairment: a nosological entity?. Curr Opin Neurol 16 Suppl 2:S43,2003.

42. Storandt, M, Grant, EA, Miller, JP, Morris, JC. Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. Neurology 67:467,2006.

43. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, et al. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. Neurology, 46,130-135,1996.

44. Patterson MB, Schnell AH, Martin RJ et al.: Assessment of behavioral and affective symptoms in Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol, 3,21-30,1990.

45. Greene JDW, Baddeley AD, Hodges JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. Neuropsychologia 34,537-551, 1996.

46. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology 38:900-903,1988.

47. Scinto LFM. Daffner KR. Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Humana Press Inc. Totowa. 2000.

48. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. JAMA 277,813-817,1997.

49. Mendez M, Zander BA. Dementia presenting with aphasia: Clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54,542-545,1991.

50. Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA et al. Progression of Parkinsonian signs in Alzheimer's disease. Neurology, 54:1284-1289.2000.

51. Jacobs DH, Adair JC, Macauley B et al. Apraxia in corticobasal degeneration Brain and Cognition 40: 336-354, 1999.

52. Jacobs DH, Adair JC, Williamson DJG et al. Apraxia and motor skill acquisition in Alzheimer's disease are dissociable. Neuropsychologia 37:875-880, 1999.

53. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:25-29.1991.

54. Jacques A. Understanding Dementia, London, Churchill Livingstone, 1994.

55. Gauthier S: Managing expectations in long-term treatment of Alzheimer's disease. Gerontology 48, Suppl 1, 33-40, 1999.

56. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

57. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman, R., Price, D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 34, 939-944,1984.

58. Relkin NR; The clinical utility of Apolipoprotein E genotyping in neurological practice. In; Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19. 1997 Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 63-75, 1997.

59. Peterson RC. Graff-Radford N, Knopman D, ve ark: Case studies in Alzheimer's disease: An Interactive media approach. In Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston. MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1-47, 1997.

60. Eker E. Demansta davranış ve psikolojik semptomlar, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci, 1, 17-26, 2005.

61. UpToDate CD 15.3, 2007.

62. Mesulam MM, Geula C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. Ann Neurol. 36,722-727,1994.

63. Trinh NH; Hoblyn J; Mohanty S; Yaffe K Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA 8,210-6, 2003.

64. Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG.:Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. Curr Med Res Opin. 19,707-14,2003.

65. Rogers SL; Farlow MR; Doody RS; Mohs R; Friedhoff LT: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with

Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology, 50,136-45, 1998.

66. Rosler M; Anand R; Cicin-Sain A; Gauthier S; Agid Y; Dal-Bianco P etal.: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ, 6;318,633-8,1999.

67. Perry E, McKeith I, Ballard C: BuChE and progression of cognitive deficits in dementia with Lewy bodies. Neurology, 60:1852-1853, 2003.

68. Ballard CG: Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. Eur Neurol.47:64-70, 2002.

69. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C et al.: A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 22,456-467,2007.

70. Olin J, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev,1,CD001747,2001.

71. Galasko D, Kershaw PR, Schneider L, Zhu Y, Tariot PN: Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 52,1070-6,2004.

72. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease, N Eng J Med, 348, 1333-41, 2003.

73. Isik AT, Bozoglu E, Doruk H, Mas MR: Combination Therapy Of Memantine And Galantamine In Elderly Patients With Dementia. IPA 2007 Regional Meeting: Multidisciplinary Aproaches To Psychogeriatric Care, Istanbul, OP18, p122, 2007.

74. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients

with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA, 21,291,317-24,2004.

75. Cagnin A; Brooks DJ; Kennedy AM; Gunn RN; Myers R; Turkheimer FE et al.: In-vivo measurement of activated microglia in dementia. Lancet 11,461-7,2001.

76. Firuzi O; Pratico D:Coxibs and Alzheimer's disease: should they stay or should they go? Ann Neurol. 59,219-28,2006.

77. Vassar R; Bennett BD; Babu-Khan S; Kahn S; Mendiaz EA; Denis P et al.: Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science, 22,735-41,1999.

78. Lichtenthaler SF; Haass C: Amyloid at the cutting edge: activation of alpha-secretase prevents amyloidogenesis in an Alzheimer disease mouse model. J Clin Invest,113,1384-7,2004.

79. Bolzan AD, Bianchi MS: Genotoxicity of streptozotocin, Mutat Res, 512,121-134, 2002.

80. Szkudelski T: The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of rat pancreas, Physiol Res 50,537-546, 2001.

81. Chen GJ, Xu J, Lahousse SA, Caggiano, de la Monte SM: Transient hypoxia causes Alzheimer-type molecular and biochemical abnormalities in cortical neurons: potential strategies for neuroprotection, J Alzheimers Dis 5, 209-228, 2003.

82. de la Monte SM, Ganju N, Feroz N, Luong T, Banerjee K, Cannon J et al.: Oxygen free radical injury is sufficient to cause some Alzheimer-type molecular abnormalities in human CNS neuronal cells, J Alzheimers Dis, 2, 261-281, 2000.

83. de la Monte SM, Garner W, Wands JR: Neuronal thread protein gene modulation with cerebral infarction, J Cereb Blood Flow Metab, 17, 623-635, 1997.

84. de la Monte SM, Neely T, Cannon J, Wands JR: Oxidative stres and hypoxia-like injury cause Alzheimer-type molecular abnormalities in CNS neurons, Cell Mol Life Sci, 57, 1471-1481, 2000.

85. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK et al.: Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer Disease, J Neuropathol Exp Neurol, 60, 759-767, 2001.

86. Zhu X, Raina AK, Lee HG, Casadesus G, Smith MA, Perry G: Oxidative stres signalling in Alzheimer's Disease, Brain Res, 1000, 32-39, 2004.

87. Cash AD, Perry G, Ogawa O, Raina AK, Zhu X, Smith MA: Is Alzheimer Disease a mitochondrial disorder? Neuroscientist, 8, 489-496, 2002.

88. Pappolla MA, Chyan YJ, Omar RA, Hsiao K, Perry G, Smith MA et al.: Evidence of oxidative stres and in vivo neurotoxicity of beta-amyloid in transgenic Mouse model of Alzheimer's Disease: a chronic oxidative paradigm for testing antioxidant therapies in vivo. Am J Pathol, 152, 871-877, 1998.

89. Jellinger KA:Alzheimer Disease and cerebrovascular pathology: an update, J Neural Transm, 109, 813-836, 2002.

90. Rivera E, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM: Insulin and insuline-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's Disease: Link to brain reductions in acetylcholine, J Alzheimers Dis, 8, 247-268, 2005.

91. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R et al.: Impaired insulin and insuline-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's Disease, Eur J Pharmacol, 490, 115-125, 2004.

92. Schubert M, Brazil DP, Burks DJ, Kushner JA, Ye J, Flint CL at al.: Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation, J Neurosci, 23, 7084-7092, 2003.

93. Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D et al.: Role of neuronal insuline resistance in neurodegenerative diseases, Proc Natl Acad Sci USA, 101, 3100-3105, 2004.

94. Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. Toxicol Lett,1,195-204, 2000.

95. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. Arch Gerontol Geriatr,34,37-46, 2002.

96. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J, Sikora E et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. FEBS Lett, 433,287-93,1998.

97. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer gent curcumin (diferuloylmethane). Biochem Pharmacol, 55,1333-7,1998.

98. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. Life Sci,78:2081-7, 2006.

99. Jayaprakasha G.K, Rao L.J.M, Sakariah K. Chemistry and biological activities of C. Longa. Trends Food Sci Tech,16:533-48,2005.

100. Ahsan H, Parveen N, Khan NU, Hadi SM. Pro-oxidant, anti-oxidant and cleavage activities on DNA of curcumin and its derivatives demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Chem Biol Interact, 121,161-75,1999.

101. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. Life Sci, 74,969-85, 2004.

102. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa. L Mem Inst Oswaldo Cruz, 96,723-8, 2001.

103. Antunes LM, Darin JD, Bianchi N de L: Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. Pharmacol Res, 43,145-50, 2001.

104. Wang Q, Sun AY, Simonyi A, Jensen MD, Shelat PB, Rottinghaus GE et al.: Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemiainduced neuronal apoptosis and behavioral deficits, J Neurosci Res, 82,138–148, 2005.

105. A. Wu, Z. Ying, F. Gomez-Pinilla, Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition, Exp. Neurol. 197,309–317,2006.

106. Sng JC, Taniura H, Yoneda Y: Histone modifications in kainate-induced status epilepticus, Eur. J. Neurosci. 23,1269-1282,2006.

107. Y. Sumanont, Y. Murakami, M. Tohda, O. Vajragupta, H. Watanabe, K. Matsumoto, Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin, Life Sci. 78,1884-1891,2006.

108. Shin HJ, Lee JY, Son E, Lee DH, Kim HJ, Kang SS et al.:Curcumin attenuates the kainic acid-induced hippocampal cell death in the mice. Neuroscience Letters, 6,416,49-54, 2007.

109. Heales SJ, Lam AA, Duncan AJ, Land JM: Neurodegeneration or neuroprotection: the pivotal role of astrocytes, Neurochem. Res. 29, 513-519,2004.

110. Iwase K, Miyanaka K, Shimizu A, Nagasaki A, Gotoh T, Mori M et al.: Induction of endothelial nitric-oxide synthase in rat brain astrocytes by systemic lipopolysaccharide treatment, J. Biol. Chem. 275,11929-11933,2000.

111. Farhangkhoee H, Khan ZA, Chen S, Chakrabarti S: Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart, Nutr. Metab. (Lond) 3, 2006.

112. Sharma M, Gupta YK. Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. Life Sci. 19,68,1021-9,2001.

113. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral Streptozotocin Model of Type 3 Diabetes: Relevance to Sporadic Alzheimer's Disease. Journal Of Alzheimer's Disease, 9,13-33,2006.

114. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods. 11,47-60, 1984.

115. Szabados T, Dul C, Majtényi K, Hargitai J, Pénzes Z, Urbanics R. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. Behavioural Brain Research 154,31-40,2004.

116. Klein WL, Krafft GA, Finch CE.: Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? Trends Neurosci, 24,219-224,2001.

117. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS et al.:Curcumin Inhibits Formation of Amyloid β Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo. J Biological Chemistry 280,5892-5901, 2005.

118. Ganguli M, Chandra V, Kamboh MI, Johnston JM, Dodge HH, Thelma BK et al.:Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: the Indo-US Cross-National Dementia Study. Arch. Neurol. 57, 824-830,2000.

119. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse.J Neurosci 21,8370-8377,2001.

120. de la Monte SM, Wands JR: Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer’s disease. J. Alzheimer’s Disease 7, 45–61,2005.

121. Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, Cole GM. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. Neurobiol Aging. 22,993-1005,2001.

122. Baum L, Ng A.Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. J. Alzheimer's Dis. 6, 367–377 (discussion 443–449),2004.

123. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. European Journal of Pharmacology 545,51-64, 2006.

124. Arafa, H.M. Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats. Med. Sci. Monit. 11, BR228–234, 2005.

125. Zhang L, Fiala M, Cashman J, Sayre J, Espinosa A, Mahanian M et al.: Curcuminoids enhance amyloid-beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 10,1-7, 2006.