TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL ALZHEİMER BENZERİ DEMANS MODELİNDE TRPC4/5 İNHİBİTÖRÜ M084'ÜN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali GÜNEŞ

Doktora Tezi

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

DİYARBAKIR-2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL ALZHEİMER BENZERİ DEMANS MODELİNDE TRPC4/5 İNHİBİTÖRÜ M084'ÜN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali GÜNEŞ

Doktora Tezi

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından TIP.16.021 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

DİYARBAKIR-2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi **Ali GÜNEŞ**'ın hazırladığı **"Deneysel Alzheimer Benzeri Demans Modelinde TRP C4/5 İnhibitörü M084'ün Etkilerinin Araştırılması"** başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09./07/2020

Danışman **Doç.Dr.Hasan AKKOÇ** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jüri Üyeleri İmza

Jüri Başkanı **Prof.Dr. Nuriye METE** Dicle Üniversitesi Tıp Fak.

Üye **Doç.Dr.Hasan AKKOÇ** Dicle Üniversitesi Tıp Fak.

Üye **Doç.Dr.Feray ALTAN** Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fak.

Üye **Dr.Öğr.Üyesi Gülhan ÜNLÜ** Ahi Evran Universitesi Tıp Fak.

Üye **Dr.Öğr.Üyesi Ayşe Arzu SAYIN ŞAKUL** Medipol Üni. Tıp Fak.

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./…/20.. tarih ve ……..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

…../…../……

Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../20...

Ali GÜNEŞ
İmza

iv

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her konuda bilgisini ve desteğini esirgemeyen Sayın danışman hocam Doç. Dr. Hasan AKKOÇ'a

Çalışmalarım süresince engin tecrübe ve değerli bilgilerini paylaşan Sayın hocam Prof. Dr. Meral ERDİNÇ'e, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İlker KELLE'ye; tez çalışması sırasında deneylerin izlenmesi aşamasındaki katkılarından dolayı Arş.Gör. Emre UYAR'a, tezimin istatistiki değerlendirmesi aşamasında bilgilerini esirgemeyen Dr. Öğr ÜyesiNaime Meriç KONAR'a ve Tezime maddi destek veren Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine

Doktora eğitimi süresince beraber olduğum her zaman desteğini, yardımını ve ilgisini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma ve hayatım boyunca desteğini ve sevgisini gösteren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ali GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../20...

Ali GÜNEŞ
İmza

.....iv

TEŞEKKÜR.....v

İÇİNDEKİLER vi

SİMGE VE KISALTMALAR x

ŞEKİLLER DİZİNİ xi

TABLOLAR DİZİNİ xii

1.1. ÖZET 1

1.2. ABSTRACT 3

2. GİRİŞ 5

3. GENEL BİLGİLER 7

3.1. Alzheimer Hastalığı 7

3.1.1. Tanımı 7

3.1.2. Tarihçe 7

3.1.3. Epidemiyolojisi 7

3.1.4. Histopatolojisi 8

3.1.4.1. Nörofibriler yumaklar 8

3.1.4.2. Amiloid plaklar 9

3.1.4.3. Kolinerjik Kayıp 11

3.1.4.4. Kalsiyum hipotezi 12

3.1.4.5. Diğer nörotransmitter kayıpları 14

3.2. Risk Faktörleri/ Sebepleri 14

3.2.1. Yaş 14

3.2.2. Cinsiyet 15

3.2.3. Kafa travması 15

3.2.4. Kardiyovasküler hastalıklar 15

3.2.5. Depresyon 15

3.2.6. Genetik faktörler 15

3.3. Klinik 16

3.4. Tedavi 17

3.5. Öğrenme ve Bellek 18

3.5.1. Nonasosiyatif öğrenme 18

3.5.2. Asosiyatif öğrenme 18

3.5.3. Bellek 19

3.5.3.1. Kısa süreli bellek 19

3.5.3.2. Orta uzun süreli bellek 20

3.5.3.3. Uzun süreli bellek 20

3.6. Alzheimer Hastalığındaki Belek Bozuklukları 20

3.7. TRP Kanalları 21
3.7.1. TRPC kanalları 21
3.7.1.1. TRPC4 23
3.7.1.2. TRPC5 23
3.8. N-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin (M084) 24
3.9. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör 26
3.10. Deneklere Uygulanan Davranış Testleri 26
3.10.1. Novel object testi 26
3.10.2. Pasif sakınma testi 27
3.10.3. Açık alan testi 27
3.10.4. Modifiye artı labirent testi (Modified plus-maze test) 27
4. GEREÇ VE YÖNTEM 29
4.1. Gereç 29
4.1.1. Kullanılan araç ve gereçler: 29
4.1.2. Kullanılan deney hayvanları 29
4.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler 29
4.2. Yöntem 29
4.2.1. Deney grupları ve çalışma planı 29
4.2.2. Deneklere uygulanan davranış testleri 31
4.2.2.1. Yeni obje tanıma testi 31
4.2.2.2. Pasif sakınma testi 32
4.2.2.3. Açık alan testi 32
4.2.3. Modifiye yükseltilmiş T labirenti testi 32
4.3. Biyokimyasal İncelemeler 33
4.4. İstatistiksel Analizler 33
5. BULGULAR 34
5.1. Deneklerdeki Ağırlık Değişimi 34
5.2. Davranış Testleri Sonuçları 36
5.2.1. Yeni obje tanıma testi bulguları 36
5.2.2. Pasif sakınma testi 37
5.2.3. Açık alan testi bulguları 39
5.2.4. Modifiye yükseltilmiş T labirent testi bulguları 45
5.3. Biyokimyasal Bulgular 47
6. TARTIŞMA 50
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 54

8. KAYNAKLAR 55

9. ÖZGEÇMİŞ 68

10. EKLER 69

10.1. Etik Kurul İzin Formu 69

10.2. Tez İntihal Formu 70

SİMGE VE KISALTMALAR

M084.....N-Butil- [Lh] -Benzimidazol-2-Amin

BDNF.....Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Aβ.....Amiloid Beta

CREB.....Camp Response Element-Binding Protein

AH.....Alzheimer Hastalığı

TRPC.....Geçici Reseptör Potansiyel Kanal

SP.....Senilamiloid Plak

NFY.....Nörofibriler Yumak

MAP.....MikrotübülasosiyeProteinler

APP.....Amiloidprekürsör Protein

Ach.....Asetil Kolin

AchE.....Asetil Kolin Esteraz

CaM-bağımlı kinazı.....KalmodulinBağımlıProteinKinaz

COX-2.....Cyclooxygenase-2

PLA2.....Sitozolik Fosfolipaz-A2

PSN.....Presenilin

NSAİİ.....Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar

MAO inhibitörleri.....Monoaminooksidaz İnhibitörleri

CABP1.....Calcium Binding Protein 1

SSS.....Santral Sinir Sistemi

SOCE.....Store Operated Calcium Entry

PLC-3-IP3.....Fosfolipaz 3-İnozitol 1, 4, 5-Trifosfat

ELISA.....Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Sco.....Skopolamin

msco.....M084+ Skopolamin

ScoM.....Skopolamin+M084

MO.....M084

Don.....Donezepil+Skopolamin

YOT.....Yeni Obje Tanıma Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2. Amiloid kaskad hipotezi. 11

Şekil 4. M084 yapısı 25

Şekil 5. Deneklerin ilk ve son günkü ağılıkları..... 35

Şekil 6. Yeni objeyle ilgilenme süresi. 37

Şekil 7. Pasif sakınma testinde 1. gün ve 2. gün geçiş süreleri..... 38

Şekil8. Açık alan testinde deneklerin kat ettikleri toplam mesafe (cm). 40

Şekil 9. Grupların açık alan testinde elde edilen hız (cm/sn)..... 41

Şekil 10. Deneklerin açık alan testinde santral frekans 43

Şekil 11. Deneklerin açık alan testinde santral süre..... 43

Şekil12. Deneklerin açık alan testinde periferik alana giriş sayıları 44

Şekil 13. Deneklerin açık alan testinde periferik süreleri..... 44

Şekil 14. Modifiye yükseltilmiş artı labirent testi bulguları 46

Şekil 15. BDNF düzeyleri 48

Şekil 16. Tau düzeyleri 48

Şekil 17. Abeta42 düzeyleri..... 49

Şekil 18. Crebs düzeyleri..... 49

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Deney grupları ve kullanılan denek sayıları 31

Tablo 2. Kullanılan kimyasallar/ilaçlar/diğer maddeler ile ilgili bilgiler..... 31

Tablo 3. Deneklerin ilk ve son günkü ağılıkları. 34

Tablo 4. Yeni obje tanıma testi sonuçları (n=8)..... 36

Tablo 5. Pasif sakınma testi sonuçları. 38

Tablo 6. Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe ve hız sonuçları. (n=8) 39

Tablo 7. Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alana giriş sayıları ve buralarda geçirdikleri süre. (n=8)..... 42

Tablo 8. Modifiye T labirent testi sonuçları. (n=8) 45

Tablo9. BDNF, TAU, Abeta42, Creb sonuçları (n=8)..... 47

Deneysel Alzheimer Benzeri Demans Modelinde TRPC4/5 İnhibitörü M084'ün Etkilerinin Araştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Ali GÜNEŞ
Danışman: Doç.Dr. HasanAKKOÇ
Anabilim Dalı:Tıbbi Farmakoloji

1.1. ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada ki amacımız skopolamin ile oluşturduğumuz deneysel alzheimer benzeri demans modelinde N-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin **(**M084)'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda erkek fareler altı gruba (n:8) ayrıldı. Kontrol grubu; 14 gün boyunca günde 1 ml 0.9% salin çözeltisi intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Skopolamin grubu: İlk 7 gün günde 1 ml 0.9% salin çözeltisi i.p. olarak uygulanan farelere 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı. M084+Skopolamin grubu; deneklere 0-14 günler arası günde 20 mg/kg M084 günde tek doz i.p + 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı. Skopolamin +M084 grubu; İlk 7 gün günde 1 ml 0.9% salin çözeltisi i.p. uygulananan farelere 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamini.p. + 10-14 günler arası günde 20 mg/kg M084 günde tek doz i.p uygulandı. M084 grubu; Deneklere 0-14 günler arası günde 20 mg/kg M084 günde tek doz i.p uygulandı. Donepezil grubu: Pozitif kontrol grubu olarak deneklere 0-14 günler arası günde 5 mg/kg donepezil i.p + 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı.

Çalışmanın 14 ve 15. günlerinde açık alan, pasif sakınma, yabancı obje tanıma ve modifiye artı labirent testi yapıldı. Beyin doku örneklerinde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), TAU, Aβ-42, CREB değerleri analiz edildi.

Bulgular:

Açık alan testinde; skopolamin grubunda kontrol grubuna göre ortalama hız, mesafe, açık alan periferik frekans değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği

bulunmuştur. Pasif alan testinde geçiş süresi skopolamin grubundakontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktı.Modifiye Artı T Testinde T2 süresi skopolamin grubunda kontrol ve donezepil grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yeni obje tanıma testinde kontrol grubu, skopolamin-M084 grubu, donezepil grubu ve diğer gruplardaki değerler skopolamin grubuna göreanlamlı olarak yüksek bulunmuştur. BDNF değerlerine bakıldığında skopolamin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı, skopolamin–M084 uygulanan grupta ise kontrol grubuna göre artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç:

Sonuç olarak Alzheimer benzeri demans modelinde M084 görsel bellek üzerine olumlu sonuçlar vermiş, fakat diğer bellek türleri üzerine etkisiz bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: M084**,** Alzheimer, skopolamin, bellek fonksiyonları

Investigation Of The Effects Of TRPC4 / 5 Inhibitor M084 In Experimental Alzheimer-Like Dementia Model

Student's Name and Surname: Ali GÜNEŞ
Adviser of Thesis: Doç. Dr. Hasan AKKOÇ
Department: Medical Pharmacology

1.2. ABSTRACT

Aim:

Our aim in this study is to investigate the effects of N-butyl- [1H] -benzimidazole-2-amine (M084) on cognitive functions in an experimental alzheimer-like dementia model created with scopolamine.

Materials and Methods:

In our study, male mice were divided into six groups (n: 8). Control group; For 14 days, 1 ml of 0.9% saline solution was administered intraperitoneally (i.p.) per day. Scopolamine group: Subjects were administered 1 ml 0.9% saline solution daily for the first 7 days (i.p.) and 3 mg / kg scopolamine daily for 8-14 days (i.p.). M084 + Scopolamine group; Subjects received a single dose (i.p) of 20 mg / kg M084 per day between 0-14 days and 3 mg / kg scopolamine (i.p.) per day between 8-14 days. Scopolamine + M084 group; For the first 7 days, 1 ml of 0.9% saline solution (i.p.) was applied daily and 3 mg / kg scopolamine (i.p.) daily for 8-14 days, and 20 mg / kg M084 daily for 10-14 days as a single dose (i.p). M084 group; Subjects received a single dose (i.p) of 20 mg / kg M084 per day between 0-14 days. Donepezil group: As a positive control group, subjects received 5 mg / kg donepezil (i.p) daily between 0-14 days and 3 mg / kg scopolamine (i.p.) daily between 8-14 days.

On the 14th and 15th days of the study, open area, passive avoidance, foreign object recognition and modified plus maze tests were performed. Neurotrophic factor (BDNF), TAU, Aβ-42, CREB values were analyzed in brain tissue samples.

Results:

In the open area test; The mean speed, distance and open area peripheral frequency values were significantly increased in the scopolamine group compared to

the control group. In the passive area test; transition time was significantly lower in scopolamine group compared to the control group. In Modified Plus T Test; T2 duration was significantly higher in the scopolamine group compared to the control and donezepil group. In the new object recognition test; The values in the control group, scopolamine-M084 group, donezepil group and other groups were significantly higher than the scopolamine group. When the BDNF values were analyzed, the scopolamine group decreased significantly compared to the control group, while the scopolamine-M084 group increased compared to the control group but was not statistically significant. Tau and Abeta42 levels increased in scopolamine group compared to the control group but were not statistically significant. Creb level decreased in scopolamine group compared to control group, but it was not found statistically significant.

Conclusion:

As a result, in the Alzheimer's-like dementia model, M084 gave positive results on visual memory, but was found to be ineffective on other types of memory.

Key Words: M084, Alzheimer, scopolamine, memory functions

2. GİRİŞ

Demans, kişinin daha önceki durumuna oranla bilişsel ve entelektüel işlevlerinde meydana gelen azalmayı ifade eder. Latince mens anlamına gelen demans, kişinin bilinç dışı olması anlamına gelir. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte demans sıklığında artma görülmektedir. Demanslar primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer demanslara nörodejeneratif hastalıklar neden olmaktadır. Primer demansların en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). AH merkezi sinir sisteminin dejeneratif bir hastalığı olup bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma ile karakterizedir. Bellek ve dil kayıpları ilk belirtiler olarak görülür (1). Uzun yıllar hastalığın nedenini ortaya koymak için çalışmalar yapılmış ve yapılan çalışmalarda beyinde biriken amiloid plakların AH oluşumunda temel rol oynadığı bulunmuştur. Ayrıca AH oluşumunda kolinerjik hipotez ve kalsiyum hipotezi gibi hipotezlerde ileri sürülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (2-4).

Alzheimer hastalığının kesin bir tedavi şekli olmamakla birlikte kolinerjik fonksiyonları artırmak semptomlarını azaltmada en etkili yollardan biridir.Özellikle kısa dönem bellekteki bozulmanın, kolinerjik işlevdeki bozulma ile paralel olduğu yapılan bir çok çalışmada ortaya konmuştur. Bu nedenle deneysel demans modellerinde AH'ye benzer bellek bozuluğuna neden olan skopolamin ile kolinerjik muskarinik reseptörlerin bloke edilmesi sık kullanılan deneysel demans modellerinden birinioluşturmuştur (5-7). Kolinerjik eksikliğin yaygın olduğu AH' nın erken dönem tedavisinde rivastigmin, takrin, galantamin, donepezil gibi kolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Kolinerjik sistem üzerinden etkili bu klasik ilaçlar, Alzheimer hastaların klinik bulgularındadüzelmelersağlayabilmelerine ve hastalığın seyrini yavaşlatabilmelerine rağmen, hastalığın gidişatını tamamen engelleyememektedirler. Bu durum, AH seyrinin yavaşlatılması için alternatif tedavi şekillerine gereksinim doğurmuştur.

Ca^{+2} nöronların yaşamı ve fonksiyonları için önemli etkilere sahiptir ve AH'nin patogenezinde kalsiyum sinyalindeki dengesizlikler önemli rol oynamaktadır. Özellikle Ca^{+2} dengesindeki bozulmalar eksitotoksisite, sinaptik dejenerasyon ve hücre ölümünde rol oynayan faktör iken, azalmış Ca^{+2} salınımı nöronları koruyucu etkiye sahiptir.

TRPC kanalları fizyolojik önemlerinin yanında bir çok patolojik durumla da ilişkilendirilmektedir. Bu patolojik durumlardan biri de Alzheimer, epilepsi gibi nörodejeneretif hastalıklardır. Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde de TRPC kanallarının diğer alt ailelere göre daha fazla ön plana çıkmaktadır (11).TRPC4nöronal Ca^{+2} homeostazında önemli bir rol oynayan TRPC5 ile birlikte eksprese edildiği de gösterilmiştir. Ca^{+2} nöronların yaşamı ve fonksiyonları için önemli etkilere sahiptir ve AH'nin patogenezinde kalsiyum sinyalindeki dengesizlikler önemli rol oynamakta ve AH'deCa^{+2} hipotezinin temelini oluşturmaktadır (2, 3, 8-10). TRPC5 normal ekspresyonu nörit uzantısını yükseltirken, TRPC5'in aşırı ekspresyonu nörit büyümesini inhibe eder (12).

N-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin (M084) TRPC4/5 inhibitörü bir moleküldür. TRPC4/5'in inhibisyonunun hücre içi Ca^{+2} disregülasyonunu düzenlemede etkili olacağı düşünülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda kolinerjikkayıbın AH'deki semptomların ana nedenlerinden biri olduğu da ifade edilmiştir. Aynı zamanda asetil kolin esteraz (AchE)ve butiril kolin esteraz enzim inhibitörleri olanM084 (13) ile asetil kolin'i (Ach) yıkan AchE'ların inhibe edilmesi (14, 15) ile AH semptomlarında azalma olabileceği düşünülmüş ve bu nedenle TRPC4/5 ve AchE inhibitörü etkileri bulunan M084 ile bu çalışma planlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Alzheimer Hastalığı

3.1.1. Tanımı

Demans, kişinin daha önceki durumuna oranla bilişsel ve entelektüel işlevlerinde meydana gelen azalmayı ifade eder. Latince mens anlamına gelen demans, kişinin bilinçdışı olması anlamına gelir.Yaşlı nüfusun artması ile birlikte demans sıklığında artma görülmektedir. Demanslarprimer ve sekonderolarak iki gruba ayrılır. Primerdemanslaranörodejeneratif hastalıklar neden olmaktadır. Primerdemansların en sık nedeni AH'dır. AH merkezi sinir sisteminin dejeneratif bir hastalığı olup bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma ile karakterizedir. Bellek ve dil kayıpları ilk belirtiler olarak görülür (1).

3.1.2. Tarihçe

Alzheimer hastalığı ilk kez bir Alman bilim adamı Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında tanımlanmıştır. Elli bir yaşındaki bir hasta olan Auguste Deter'in ölümü sonucu yapılan beyin biyopsisinde yoğun amiloid plak ve nörofibrile yumak içeren bir vaka raporu tanımlanmıştır (16). Fakat bu tarihte çok dikkate alınmamıştır. 1910 yılında ilk kez Kraepelin psikiyatri el kitabında AH'den bahsedilmiştir (17).

AH 1970'li yıllara kadar presenil demans türü olarak tanımlanmıştır. Bu tarihten sonra ise AH yaşlılık demansı kavramıyla açıklanmaya çalışılmıştır (16).

3.1.3. Epidemiyolojisi

Alzheimer hastalığı, batı toplumlarında demansın en sık nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 5,5 milyon kişiyi etkilemektedir. Dünya genelinde ise 44 milyondan fazla vaka bulunduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun yaşlandığı göz önüne alındığında 2040 yılına kadar vaka sayısının iki katına çıkması beklenmektedir. AH insidansı 65 yaş sonrasında belirgin artış göstermektedir (18). Alzheimer hastalarının yaklaşık %40'ı evde bakıma ihtiyaç duymakta ve sağlık hizmetleri açısından ciddi maddi yük oluşturmaktadır (5).

Yapılan çalışmalarda Amerika'dayaklaşıkAH sayısı 2018 yılında 5,7 milyon olarak bulunmuş,2025 yılında 65 yaş üstü AH sayısının 7,1 milyon ve 2050 yılında

ise 13,8 milyon olacağı tahmin edilmektedir.Dünyada ise 2018'de Alzheimer ve diğer demansların gideri 277 milyar dolara mal olacak. 2050 yılına gelindiğinde, bu rakam 1,1 trilyon ABD dolarına ulaşacağı ifade edilmiştir.Alzheimer Amerika'da ölüm nedenleri arasında 6. sırayı almaktadır. ABD'de AH 85 yaşından büyük olanlarda% 38, 75-84 yaş arasında % 44, 65-74 yaş arasında % 15, 65 yaşından küçük olanlarda ise % 4 olarak bulunmuştur (6, 7).

3.1.4. Histopatolojisi

Alzheimer hastalığının histopatolojisinde rol oynayan en önemli özellik beyinde amigdala, hipokampüs ve neokortekstesenilamiloid plak (SP) oluşumudur (19).

Ayrıca nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps, nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi de sık gözlenen bulgular arasındadır (20).

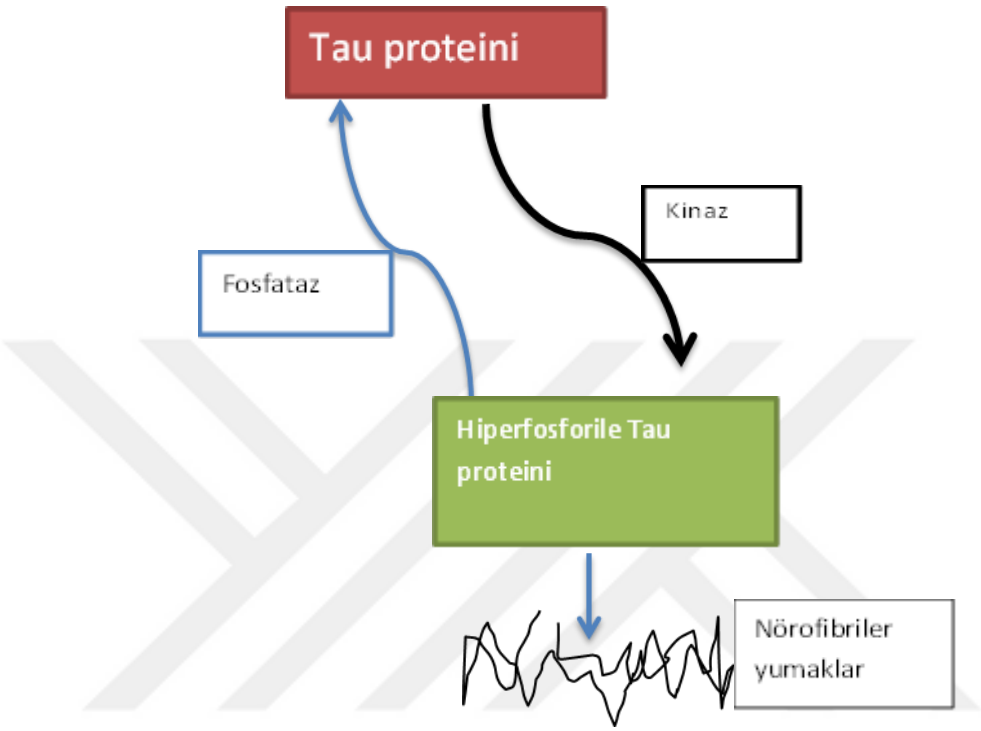
NFY ve SP'ler bazı nörodejeneratif hastalıklarda görülebildiği gibi normal yaşlanmada da görülebilir. Bu nedenle Alzheimer hastalığının tanısında SP ve NFY gerekli olup yeterli değildir. AH'nin kesin tanısı için NFY ve SP'lerin belli bir nöroanatomik yerleşimde olması önemlidir (21).

Yaşlanma ile birlikte beyinde SP ve NFY'lar görülmeye başlar (22). Fakat bu lezyonlardan neokortekste NFY'lerin, limbik sistemde ise SP'lerin 'nöritikplak' halinde görünür olmalarının AH için duyarlılık ve özgüllüğünün %100'e yakın olduğu ifade edilmiştir. Alzheimer hastalığının nöropatolojisinde ayrıca NFY ve SP'lerin yanı sıra gliozis, inflammasyon, nöron ve sinaps kayıpları, kortikal kolinerjik innervasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar rol oynar.

3.1.4.1. Nörofibriler yumaklar

Hiperfosforile 'tau'proteiniNFY'lerintemelbileşenidir.Mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden birprotein olan Tau protein 17. kromozom tarafındankodlanmaktadır.Tau protein mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta rol alır. AH patogenezinde tau protein hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tarafından hiperfosforilizasyonuna uğrayarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar ve AH patogenezinde de bu rol oynar. Bunun sonucu hiperfosforile tau çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polymerize olur ve zamanla intranöronal NFY'ler haline gelir (Şekil 1). NFY

sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transport bozarak hücre ölümüne neden olur. AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti NFY miktarı ile koreledir (22, 23).



Şekil 1. Nörofibriler yumak oluşum mekanizması

Ailesel AH'deki mutasyonların tau değil amiloid β (Aβ)üretimini artırmaları ve AH'ye benzemeyen bazı nörodejeneratif hastalıklarda da tau'nun bulunması, AH fizyopatolojisinde tau'nun öneminitartışmaya açmaktadır. Ayrıca NFY ve Aβ proteinlerinin neden değil sonuç ürünü olabileceğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (24, 25).

AH'de demans ağırlığı ve süresiyle parallel biçimde NFY'ler önce paralimbik alanlara, sonar heteromodal neokortik alalanlara yayılırlar. Patolojik olarak NFY'lerin bu bölgesel yayılımı, klinikte normal yaşlanma, hafif ve ağır demans evrelerine karşılık gelir.

3.1.4.2. Amiloid plaklar

AH patogenezinde rol alan ikinci en önemli faktör Aβ plaklarının oluşumudur. Aβ, bir transmembran proteini olan ve 19. kromozomda kodlanan, işlevi tam olarak

bilinmeyen Amiloid Prekürsör Protein (APP)'den proteolitik yolla oluşur (27).APP'nin proteolizi γ sekretaz, *β*sekretaz ya da αsekretaz enzim aktiviteleri tarafından sağlanmaktadır (28, 29). α sekretaz enzimi APP'yi transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki noktadan keserek, uzun, çözünebilir αAPPs fragmanı oluşturur ve oluşan fragman ekstraselüler aralığa salınır.Bu kesim sonucu p3 fragmanı oluşur.*β*sekretaz enzimi ise APP'yiamino terminaline 16 aminoasit daha yakın bölgeden keserek *β*APPs ve C99 fragmanı oluşur. Bu kesinden sonra γ sekretaz devreye girerek C99 dan A*β* peptidi oluşturur(25,26).

Bu kesim sonucu isepeptidioluşur.γ sekretazenzimi ise αsekretaz ya da *β*sekretazla kesimi takibenikinci bir kesim yapar.

Alzheimer hastalarında ise *β*sekretaz enzimi αsekretaz enzimine göre daha aktif olmakta ve daha fazla A*β* peptidi oluşturmaktadır. AH oluşumunda A*β* peptidini oluşturan yol daha aktif olmaktadır ya da A*β* temizlenme mekanizmasında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (28, 30) (Şekil 2).

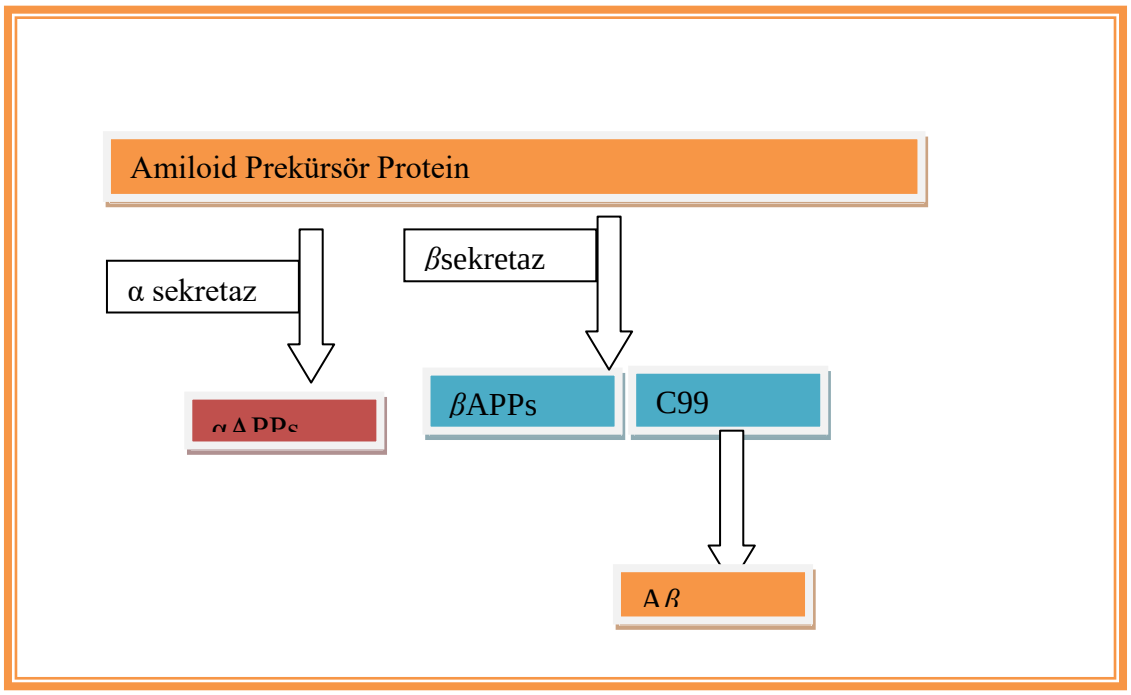
A*β*, 40-42 aminoasitten oluşur.A*β*, APP'ninmembraniçi 28 aminoasitlikbölgesinide içeren bir parçasıdır.AH'deki patolojik olay solübl amiloidfibrillerinin oluşması ve sonuçta nörotik plakların oluşması olabilir.

AH'larında yapılan patoloji çalışmalarında amiloid plaklar olmazsa olmaz patolojik bulgulardır ve hastalığın patogenezinde A*β* oluşumunun hastalığın patogenezini başlattığı düşünülmektedir. Bu hipotez "amiloidkaskad hipotezi" olarak tanımlanır (31).

Serebralarteriollerdeamyloid birikmesi sonucu "amiloidanjiopati" oluşur ve beyinde kanamalara neden olabilir.Yapılan çalışmalarda erken demans gelişen hastalarda beyin dokusu ve omurilik sıvısında A*β*42 ve A*β*oligomerlerinin azalmış olduğu bulunmuştur ve bu düzeyler kognitif azalma ile koreledir (32-34).

İlk amyloid birikimi neokortekste olur ve gevşek plaklar halindedir.Bunlarzararsız A*β*içeren gevşek plaklardır. A*β* birikiminin oksidatif strese ve serbest radikal oluşumuna neden olduğu ve sonuçta gevşek plaklarda değişime neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıcagliozis ve mikroglial aktivasyon ile inflamatuar değişiklikler oluşup plakların yoğunlaşmasına da sebep olabilir.Oluşan katı plaklar lokal nörotoksisite, hücre ölümü ve nöritik dejenerasyon gibi bir dizi olaya neden

olurlar.Bu aşamadan sonra dejenere nöritler içeren katı plaklara “nöritik plaklar” denir.Nöritikplaklar, yalnızca demanslı beyinlerde görülür.Nöritik bileşen, sinaptik artık ve nörofilamanlardan oluşur ve çoğu aynı zamanda tau için de pozitif immune reaksiyon gösterir. Nöritik plak oluştuktan sonra, inflamasyon, eksitotoksisite ve muhtemelen apoptozisten oluşan sekonderkaskad, ek hasar oluşmasına aracılık eder (35).



Şekil 2. Amiloid kaskad hipotezi.

3.1.4.3. Kolinerjik Kayıp

Demansın en önemli nedenlerinden biri olan AH’de kolinerjik nöronlar en önemli tahrip olan yolaklardan biridir.Kolinerjik hipotez amiloid hipotezinden daha önce geliştirilmiş olup, merkezi sinir sistemindeki kayıpların AH’de görülen kognitif gerilemeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4).

Ach hipokampususerebral kortekse bağlayan nörotransmitterdir. AH’deprimerdefisit beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili bölgelerde, bozulmasıdır. Ach, fizyolojik şartlarda dikkat artırmaya ve öğrenmeye yardım eden bir nöromediatördür. Kolin AsetilTransferaz enzimi tarafından kolin ve asetilkoA’dan oluşturulur. Achhipokampüste yer alan önemli bir

nörottransmitterdir. Kolinerjik nöronlardan salgılanan Achmuskarnik ve nikotinik olmak üzere iki reseptöre bağlanmaktadır. Nikotinik reseptörler hücre uyarılabilirliğini artırarak dikkat tonusunun artırılmasından sorumlu tutulmaktadır. Muskarnik reseptörlerin ise yeni bilgi depolanması şeklinde nöroplastisiteden sorumlu oldukları belirtilmektedir. Ayrıca bazal ön beyindeki Meynert çekirdeği, Broca alanı ve medialseptalçekirdekbütün korteksin kolinerjikinervasyonunu sağlar (1, 4, 37-39).

AH da santral sinir mediatörlerindenkolinerjik iletimde kayıplar olduğu belirtilmektedir. Kolinerjik hipotez olarak belirtilen bu kayıplar aşağıdaki şekillerde AH neden olduğu düşünülmektedir.

Kolin Asetil Transferaz enzim aktivitesinde ve miktarında azalma, kolin geri alımında azalma,bazal ön beyinde kolinerjik nöron dejenerasyonu ve ciddi nöron kaybı,tauhiperfosforilasyonu ilk meynert çekirdeğinde olur ve bu NFYoluşumu ve nöron kaybının en sık meynert çekirdeğinde olmasına neden olur.

Hem muskarnik hem de nikotinik stimülasyon kaybının Aβ oluşumunun ve nörotoksissitesini artırması, oluşan Aβ nin ise asetilkolinin sentez, salınım ve postsinaptik etkinliğini azaltmasısonucu oluştuğu düşünülen kolinerjik bozuklukla kognitif gerileme, demans, depresyon, ajitasyon ve anksiyetenin ilişkili olduğu ifade edilmiştir (1, 4, 37-39).

Ayrıca AH'da kolinerjik iletinin farmakolojik olarak artırılması ile bilişsel fonksiyonlarda düzelme görülmesi kolinerjik kaybın AH'de etkili olduğunu desteklemektedir.

Ach'nin post-sinaptik aktivitesini Ach'yı asetat ve koline hidrolize eden AchEenzimi durdurur.Alzheimer hastalığının tedavisinde, kolinesteraz enzim inhibitörleri önemli bir yer işgal etmektedir (40-46).

3.1.4.4. Kalsiyum hipotezi

Kalsiyum (Ca^{+2}) vücutta en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. Ekstraselüler sıvıda bulunan iki değerli bir katyon olanCa^{+2}sağlıklı bir bireyde 1000-1300 gram arası bulunur. Kalsiyumun çok büyük bir miktarı kemikler ve dişlerin yapısında bulunmaktadır. Geri kalan Ca^{+2}'nin çoğu ise hücre içinde

bulunmaktadır. Hücre içinde, Ca^{+2}'nin toplam konsantrasyonu değişkenlik gösterir(38).Ca^{+2} günümüzde hücrenin oluşumundan ölümüne kadar olan süreçte örneğin hücre bölünmesi, sinir sisteminin işleyişi, hücresel motilite, metabolizma,hormon sekresyonu, protein döngüsü gibisüreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir.Ayrıca Ca^{+2} pek çok enzim aktivitesinin sağlanması ve normal selüler fonksiyonların sürdürülebilmesi için de intraselüler mesajcı görevi görmektedir (47-49).

Ca^{+2}, elektriksel ve kimyasal stimülasyona verilen tepkilere aracılık eden temel bir hücre içi habercidir. Hücre içi Ca^{+2}homoeostazının korunması nöronal canlılık ve işleyiş için esastır. Yaşlanma sırasında, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun kontrolü bozulmakta ve bu da nöronaldisfonksiyona yol açmaktadır (50).

Ca^{+2} nöronların yaşamı ve fonksiyonları için önemli etkilere sahiptir ve AH'ninpatogenezinde Ca^{+2} sinyalindeki dengesizlikler önemli rol oynamakta ve AH hastalığında Ca^{+2} hipotezinin temelini oluşturmaktadır (2, 3, 8-10).

Aβ ve hücre içi Ca^{+2} arasındaki etkileşimler AH patogenezi için önemlidir. Özellikle Ca^{+2} dengesindeki bozulmalar eksitotoksisite, sinaptikdejenerasyon ve hücre ölümünde rol oynayan faktör iken, azalmış Ca^{+2} salınımı nöronları koruyucu etkiye sahiptir (2, 3, 8, 10).

AH'da Ca^{+2}'un rolü ile ilgili bir çok mekanizma açıklanmıştır.

Peptidin kalsiyum homeastazını bozup nöronlar arası kalsiyum miktarını artırır.

Tauhiperfosforilasyonunu hücreler arası Ca^{+2} tarafından kontrol edilmektedir. Artmış Ca^{+2} taufosforilasyonundan sorumlu kalsiyum kalmodilin- bağımlı kinazı (CaM-bağımlı kinazı) aktive eden CaM gibi enzimleri harekete geçirerek tauhiperfosforilasyonunu artırıp NFY miktarını artırır (9).

APP den amiloid oluşumu Ca^{+2} bağımlı bir süreç olarak görünmektedir.A$\beta$$Ca^{+2}$alımını kolaylaştırdığı gibi Ca^{+2} da Aβbirikimini hızlandırmaktadır.Hücre dışından içeri çok fazla Ca^{+2} girişi endoplazmikretikulum ve mitokondride aşırı miktarda Ca^{+2} birikimine neden olmaktadır;

Araşidonik asit salınımına ve siklooksijenaz-2(COX-2) aracılığıylanöroinflamasyonun kısmi aktivasyonuna neden olan Sitozolik fosfolipaz-

A2 (PLA2) de Ca^{+2}bağımlı bir enzimdir. Ayrıca çok fazla Ca^{+2} akışı proteolitik kalpainlere ve Ca^{+2}/CaM bağımlı kinaz-II ile çok sayıda enzim aracılığıyla nöronal ölüme öncülük etmektedir (9, 51, 52).

APP'nin α / *β* / γ sekretazlarile bölünmesi ve A*β* oluşumu, kalsiyum sinyali ile düzenlendiği bulunmuştur (53, 54).

A*β* aracılı mekanizmalar ile artan Ca^{+2} seviyesi, organizmada aşırı mitokondriyel Ca^{+2} yüklenmesine, süperoksit radikallerinin oluşumuna ve bazı AH modellerinde nörodejenerasyon ve hücre ölümüyle bağlantılı olan proapoptotikmitokondriyal proteinlerin (kaspazlar ve sitokrom c gibi) ortaya çıkmasına öncülük edebilmektedir (55).

Bütün bu çalışmalar kalsiyum sinyallerinin APP bölünmesine ve A*β* üretimine katkıda bulunduğunu ayrıca kalsiyumum kendisinin de hücre ölümüne yol açabileceğini göstermektedir.

A*β*'nin hücresel Ca^{+2} homeostazınısinaps ve nöron kaybını indüklemek için bozabileceğini gösteren biriktirilmiş kanıtlar da vardır. Dolayısıyla hücresel Ca^{+2} homeostazının dengelenmesi, potansiyel önleyici ve terapötik stratejiler olabilir (56).

3.1.4.5. Diğer nörotransmitter kayıpları

AH'de, beynin serotonerjik,noradrenerjikve dopaminerjikinnervasyonda etkilenmeler olduğu gösterilmiş ve bu nörotransmitter seviyelerinin azaldığıgösterilmiştir.. Bu eksikliklerin AH'daki, psikiyatrik belirtiler (serotonin ve noradrenalin) ilegeç dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtilerdensorumlu olduğu ifade edilmiştir (57).

Ayrıca AH nöropatolojisinde nöron ve sinaps kaybı, serbestradikallerin ortaya çıkışı, oksidatif gerilim, kalsiyum homeostazıve mitokondriyalmembranda bozulmalar ile birlikte gittiği düşünülen inflamasyonun ve gliozisin de rol oynadığı düşünülmektedir (19).

3.2. Risk Faktörleri/ Sebepleri

3.2.1. Yaş

AH için bilinen en önemli risk faktörüdür. Hastalığın yaşla birlikte arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda AH sıklığı85 yaşından büyük olanlarda% 38, 75-84 yaş arasında % 44, 65-74 yaş arasında % 15, 65 yaşından küçük olanlarda ise % 4 olarak bulunmuştur (6, 7).

3.2.2. Cinsiyet

Kadınlardaprevelans biraz daha yüksek olmakla birlikte insidans her iki cinsiyette aynıdır (58-60).

3.2.3. Kafa travması

Mekanizması tam olarak bilinmese de kafa travmasının AH oluşumunda rol oynadığı ifade edilmektedir. Kafa travmasınınnöronal hasara yol açtığı veAβ amiloid birikimini artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (58-60).

3.2.4. Kardiyovasküler hastalıklar

Yapılan çalışmalarda vasküler hastalıkların riski artırıdığı bulunmuştur (58-60).

3.2.5. Depresyon

Özgeçmişinde depresyon öyküsü bulunanlarda AH gelişimriski olmayanlara göre dahafazla bulunmuştur (58-60).

İklim, etnik grup, bölge risk açısından önemli bulunmamıştır (58).

3.2.6. Genetik faktörler

AH'li olguların çoğu sporadikolupolgularının %1'inden azı kalıtsal olma özelliği taşır (61).Kalıtsal olan AH'nın otozomal dominant formu 20 yaşlara kadar inmekle birlikte genellikle 65 yaşından önce başlar.AH da birden fazla gen lokuslarının çok sayıdaki mutasyonları aynı hastalığa yol açabilir. Buna polijenik/multiallelik hastalık denmektedir. Otozomal dominant geçişten sorumlu olan şimdiye kadar 3 ayrı gen bulunmuş olup kodladıkları proteinlerin işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte nöronalplastisiteden sorumlu oldukları ifade edilmiştir. Bu genler 21. Kromozom üzerindeki APP geni, 14.Kromozomüzerindekipresenilin 1 (PSN1) genive 1. Kromozom üzerindeki presenilin 2 (PSN2) genidir.Söz konusu genlerdeki mutasyonların hepsi APP'denmetabolize edilen veamiloid plaklar içinde biriken

Aβ42 üretiminin artışına yol açar. APP geni mutasyonu taşıyan aileler çok az sayıda olsada, amiloid metabolizması üzerinden hastalığın patogenezine ışık tutabilmiştir (62-64).

3.3. Klinik

AH'da klinik bulgulardan yıllar önce beyinde dejeneratif süreç başlar. İlk olarakhipokampus ve entorinal korteksi etkilenir. Bu bölge bellek fonksiyonları için önemli bir bölgedir. Hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon önde prefrontal asosiyasyon korteksi ve arkada temporo-pariatal korteksi etkiler.Prefrontal asosiyasyon korteks karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık eder. Temporo-pariatal korteks ise, karmaşık görsel-mekansal becerilere aracılık eden bölgedir.Hastalığın ilerlemesi ile bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalar ortaya çıkar (65). Yeni bilgileri hatırlama güçlüğü en sık karşılaşılan bulgu türüdür.AH'de klinik öncesi dönem olarak tanımlanan dönemde kişiler demans belirtileri göstermeyip kognitif defisitler gösterebilirler. Bu dönem özel testlerle tespit edilip yıllarca sürebilir.

AH de genellikle yeni bilgileri öğrenme yeteneğinin kaybıilk semptomolarak görülür.Başlangıçta hasta unutkan olur, aynı şeyleri tekrarlar, eşyalarını kaybeder. Randevularını unutur. 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.

Hastalığın başlangıcında 2-4 yıl sürebilen ve kısa süreli bellekte bozuklukla seyreden bir dönem bulunmaktadır. Özellikle bu dönemde sözel epizodik bellekte sapmalar olur (66). Daha önce ismini bildiği nesneleri unutma, çevreyi tanımama, konuşma bozuklukları, oryantasyon bozukluğu, isimleri unutma gibi belirtiler bu dönemde görülür.

Bu dönemin ardından 2-5 yıl sürebilen orta düzeyde bozuklukların oluştuğu bir dönem gelir. Hem bilgilerin kayıt sürecinde, hem de geri çağırma sürecinde bozulma

vardır. Uzak geçmiş etkilenmeye başlamıştır (66). Bellek bozuklukları artar. Hem görsel-mekansal hemde yönetici işlevlerinde bozulmalar artmıştır.Konuşma bozuklukları, davranış sorunları, hezeyan ve hallüsinasyonlar, uyku düzeninde bozukluk ortaya çıkar. Ayrıca bu dönemde, banyo yapma, yemek yeme gibi günlük aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyma ortaya çıkar.

Üçüncüdönem ise ileri düzeydebozuklukların olduğu dönemdir.Bu dönemde orta düzeydeki bulgulara ek olarak aile bireylerinin isimlerini unutma, hareket yeteneğinde azalma, iletişim kurulamama,myokloni, rijidite, dişli çark, ekstrapiramidal belirtiler görülür. Günlük yaşam aktiviteleri için tamamen atrofi mevcuttur. Hastalığın seyri sırasında depresyon, ajitasyon, hezeyanlar ve halüsinasyonlar gibi davranış değişiklikleriortaya çıkabilir.

Tanı konulduktan sonra yaşam süreleri genellikle 5-20 yıldır. Hastalar bu dönemde yatağa bağımlı hale gelip tüm bilişsel işlevlerini kaybedebilirler. En sık ölüm nedenleri akciğer enfeksiyonlarıdır.

AH'nin tanısı, DSM-IV-TR ve Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlintili Bozukluklar Derneği (NINCDS-ADRDA) tanı ölçütlerine göre konmaktadır.

3.4. Tedavi

AH'da kesin bir tedavi olmamakla beraber yapılan tedaviler daha çok hastalığın semptomlarını azaltma, progresyonunu durdurmaya ve yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir. Davranış bozukluklarına karşı kolinerjik aktiviteyi artıran ilaçlar kullanılmış fakat AH'dakinörodejenerasyonu engellemeye etkileri olmamıştır.Bu nedenle günümüzde AH'da en sık AChE inhibitörleri ve N-metilD-aspartat reseptör antagonisti olmak üzereçeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (67)

Kolinerjik etkili ilaçlar: Bunlar asetilkolinesteraz inhibitörleri, kolinerjikagonistler, muskarinik ve kolinerjik reseptör agonistleridir.

Alzheimer hastalığı'nın kesin tedavisi mümkün olmamakla birlikte tedavi daha çok hastanın psikolojik, davranışsal durumunu iyileştirip hastanın hayat kalitesini artırmaya yöneliktir. Bu amaçla AH da asetil kolinesteraz inhibitörlerinden takrin,

galantamin, rivastigmin ve donepezil Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilaçlardır.

Donepezil AH tedavisi için kullanılankolinesteraz inhibitörü birilaç olup, bu enzimin oldukça seçici, yarışmasız ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. AH semptomlarını önemli ölçüde azaltmasının yanı sıra yan etkilerinin az olması, hepatotoksisite riskinin olmaması ve günde tek doz (5 veya 10 mg) kullanımı klinikte tercih edilmesini sağlayan en önemli avantajlarındandır.

Kolinerjik ilaçlar dışında ayrıca AH da aşağıdaki ilaçlar da kullanılmaktadır.

1. Metabolik ve vasküler etkili ilaçlar: Antioksidanlar, norotropikler,
2. Büyüme faktörleri:
3. Amiloid oluşumunu etkileyen ilaçlar:
4. Diğerleri:Nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), Östrojen, MAO inhibitörleri, Statinler, Nimodipine,
5. Davranış semptomlarına yönelik ilaçlar: Nöroleptikler, Antipsikotikler, Benzodiazepinler,Antikonvülzanlar, Antidepresanlar (68-70)

3.5. Öğrenme ve Bellek

Canlının çevresiyle etkileşimi sonucunda davranışında oluşabilen değişiklikler öğrenme olarak tanımlanır. Öğrenme, çevre hakkında bilgi kazanılması sürecidir. Öğrenme sayesindekişileriç ve dış adaptasyonunu sağlarlar. Öğrenme üç başlıkta değerlendirilir.

3.5.1. Nonasosiyatif öğrenme

Habitüasyonvesensitizasyon olarak iki çeşidi bulunan nonasosiyatif öğrenme bir uyarı sonucu oluşan öğrenmeye örnektir (71).Habitüasyon türü öğrenme öğrenmenin en basit formudur. Canlıya daha önce karşılaşmadığı ve bilmediği bir uyaran sürekli olarak gönderilir ve zamanla canlı bu uyarana alışıp tepkisiz kalır (72).Sensitizasyon türü öğrenmede ise tekrarlanan uyaranın bir başka uyaranla tek seferde veya birlikte defalarca uyarılmasıyla daha fazla yanıt oluşturmasıdır. Annenin sesli bir odada uyuyor olmasına rağmen bebeği ağlayınca sesinden tanıyıp uyanması sensitizasyona örnek verilebilir (72).

3.5.2. Asosiyatif öğrenme

İki farklı uyaranın ilişkilendirildiği öğrenme türüdür. Şartlı refleks ve edinsel koşullanma olarak ikiye ayrılır. Şartlı reflekste canlıya tek başına verildiğinde yanıt oluşturamayan veya çok az yanıt oluşturan bir uyaranın yanına yanıt oluşturabilen farklı bir uyaranla eş zamanlı ve tekrarlayarak uyarı verilir. Bunun sonucu tek başına verildiğinde tepki göstermeyen uyarı tekrar tek başına veriliğinde uyarı oluşturur(72). Edinsel koşullanma, ödüle ulaştıran ve cezadan kurtaran yanıtın öğrenilmesine ya da bir davranışın pekiştirilerek kuvvetlenmesine denir (73). Edinsel koşullanmada birey, çevrenin davranışlarına gösterdiği tepkileri değerlendirerek öğrenir.

3.5.3. Bellek

Bellek kazanılan bilginin kayıt edildiği, saklandığı ve sonradan geri çağrıldığı bir süreçtir. Santral sinir sisteminin en önemli özelliği büyük miktarda bilgi depolama ve işleme yeteneğinin olmasıdır. İnsan belleği sayesinde deneyimlerinden öğrendikleri davranışları saklar, her defasında aynı davranışları yeni baştan öğrenmek zorunda kalmaz (74). Bazı bilgiler, anılar birkaç saniye bazıları ise daha uzun hatta yıllarca devam eder. Anıların uzun süreli kalabilmesi için kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçiş olmalıdır (75).

Hipokampus kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmede ve kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu rolde özellikle ön beyin tabanındaki kolinerjik nöronların "korteks" ve "hipokampustaki" projeksiyon alanlarının "öğrenme ve bellek süreçlerinde yer aldıkları kabul edilmektedir (76)

Bu bölgenin lezyonu; serebral korteksteki kolin asetiltransferaz aktivitesinde azalmaya neden olurken; bir yandan da pasif ve aktif sakınma, T-labirent, ışınsal kollu labirent gibi testlerde öğrenme ve hafızaya ilişkin performans bozukluklarını ortaya çıkarmaktadır (77). Belleğin üç türü bulunmaktadır (75).

3.5.3.1. Kısa süreli bellek

Kişinin bir bilgiyi sürekli düşünerek birkaç saniye veya dakikalık sürede hatırlayabilmesini sağlayan bellektir. Örneğin telefon rakamlarını birkaç saniye veya birkaç dakika süre boyunca hatırda tutmak gibi. Bu olaylar, presinaptik uçlar üzerinde yer alan sinapslardan salınan nörotransmiterler aracılığı ile çoğu zaman saniyelerce hatta dakikalarca süren bir uyarıya veyainhibisyona neden olurlar (76).

3.5.3.2. Orta uzun süreli bellek

Kişinin bilgiyidakikalarca hatta haftalarca hatırlamasını sağlayan bellektir. Eğer bu bellekte saklanan anılar uzun süreli belleğe taşınmazsa bir süre sonra silinir. Bu belleğin yapılan çalışmalarda presinaptik ve/veya postsinaptik uçlarda yer alan geçici kimyasal ve/veya fiziksel değişikliklerden kaynaklanabileceğini göstermiştir (78)

3.5.3.3. Uzun süreli bellek

Uzun süreli bellek, bilgilerin veya anıların yıllarca bazen hayat boyunca saklanıp depolandığı bir bellek türü olup sinapslardaki yapısal değişikler sonucu oluşmaktadır.

Uzun süreli bellek deklaratif ve non dekleratif olarak ikiye ayrılır.

Deklaratif bellek bilinçli olarak kazanılmış bellektir. Bu bellek türü de ikiye ayrılır. Epizodik ve Semantik bellek

Episodik bellek, kişisel olarak deneyimlenen olaylar veya nerede, ne zaman, ne olduğunun hatırlanması için bir bellek tipidir. Semantik bellek ise, okulda ya da kitaptan öğrendiğimiz objektif bilgiyi hatırlamak ve depolamak için kullanılır.Nondeklaratif belek ise birçok denemenin tekrarı yolu ile yavaşça oluşan ifade edilemeyen ve bilinç süreçlerine bağlı olmayan bellek türüdür. Algılama, motor beceriler ile kural ve prosedürlere bağlı belirli öğrenme tiplerini içerir (71, 79, 80).

3.6. Alzheimer Hastalığındaki Belek Bozuklukları

AH'denöropatolojikdeğişiklikler ilk önce hipokampusta başlar. Klinik bulgular olarak bellek bozulmaları olarak karşımıza çıkar (81).Daha sonra dikkat, dil, görsel-mekansal alan gibidiğer bilişsel alanlarda da bozulmalar görülür (82). İlerleyen dönemlerde kısa süreli bellekte (KSB) ve duyusal-motor performansa ilişkin bazı görevlerde hastalığa bağlı bozulmalar görülür (81).AH'de klinik öncesi dönemde yeni bilginin öğrenilmesi ve saklanmasını içeren testlerle tespitedilebilinenepizodik bellekte bozulmalar ortaya çıkar.AH'nın erken semptomunu oluşturan episodik bellek bozukluğu, temelde, öğrenilen malzemeyi kayıt edememekten ileri gelmektedir (83).Bunun sonucu AH'deyeni öğrenme yapamaz ve tekrarlanan denemelerle öğrenmeyi sağlayamaz. Ayrıca AH'datanıma (recognition) belleği de bozulmaktadır (84)

3.7. TRP Kanalları

TRP kanalı ilk kez *Drosophila sineğinden keşfedilmiş* olup daha sonra yapılan çalışmalarda birçok organizmada tespit edilmiş ve bilinen kanal türlerinden en eskisi olduğu ifade edilmiştir.TRP kanalları birbirinden farklı taşıma özelliği olan nonselektif katyon kanallarıdır. TRP kanalları kan basıncı ve düz kas tonusunun düzenlenmesi, renal Ca^{+2} / Mg^{+2} iletimi, mekanik değişikliklerin, ağrının, ısının, tadın, kokunun, sesin, feromonların, ışığın algılanması gibi çok önemli birçok süreçlerde rol oynamaktadır (85-89). Memelilerde TRP kanallarının iki gruba ayrılmaktadır. Bu iki grup yedi alt grup ve 28 üyeden oluşmaktadır. TRP süper ailesinin birinci grubu 5 alt aile içermektedir: TRPC (kanonik), TRPV (vaniloid), TRPM (melastatin), TRPA (ankrin) ve TRPN (NOMPC) (55, 90-92) (Şekil 3).

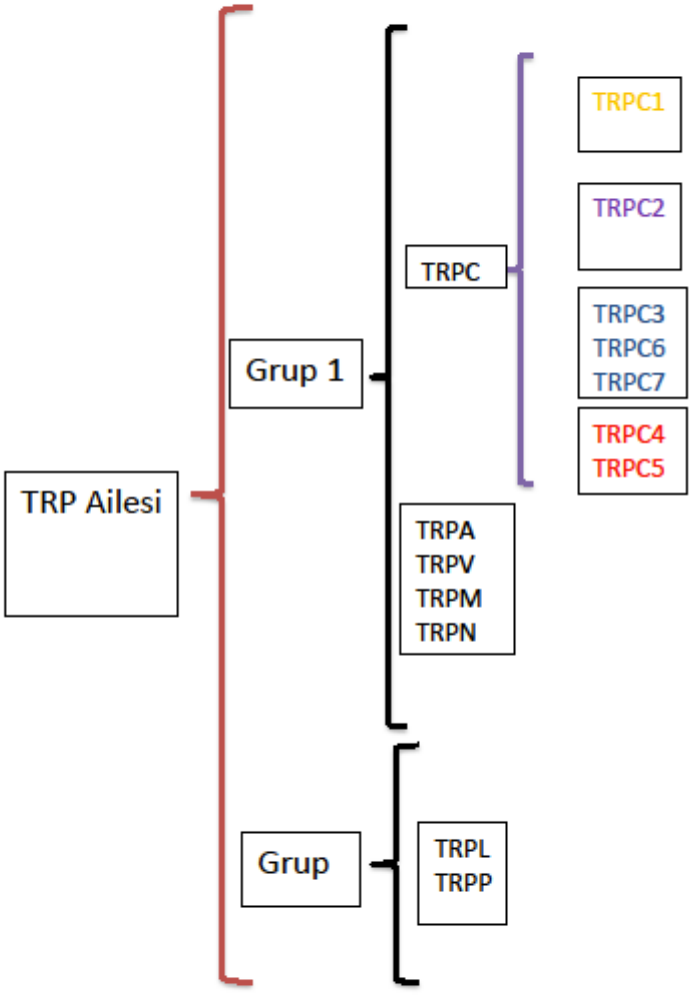
3.7.1. TRPC kanalları

TRP kanalları alt grubunda bulunan TRPC kanalları kendi aralarında TRPC1, TRPC2, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6, TRPC7 olmak üzere 7 gruba ayrılmaktadır (90, 91) (Şekil 3).

Bu gruplar ise kendi aralarındaTRPC1, TRPC2, TRPC3/6/7 ve TRPC4/5 olmak üzere 5alt birime ayrılmaktadır.

TRPC kanalları fizyolojik önemlerinin yanında bir çok patolojik durumla da ilişkilendirilmektedir. Bu patolojik durumlardan biri de Alzheimer, epilepsi gibi nörodejeneretif hastalıklardır (93)(Şekil 4).

Ca^{+2} iyonundaki dengesizliklerin Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10, 94). Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde TRPC kanallarının diğer alt ailelere göre daha fazla ön plana çıkmaktadır (11).



Şekil 3. TRP kanalları

3.7.1.1. TRPC4

Geçici Reseptör Potansiyel Kanal 4 [TRPC4] geni insanlarda 13. Kromozomda [13q13.3] yer almaktadır. Kodladıkları proteinler, reseptörG proteinleri ve tirozinkinazlar tarafından aktive olan ve endotel geçirgenliği, damar genişlemesi, nörotransmitterlerin serbest bırakılması ve hücre çoğalması da dahilolmak üzere pek çok süreçte rol oynayan, seçici olmayan birkalsiyum geçirgen iyon kanalını oluşturur.

TRPC4 beyin başta olmak üzere endotel, düz kas, böbrek, renal bezden ekpresse edilir (96-102)

TRPC4'ün, hipokampüsün CA1 piramidal nöronlarında, nöronal Ca^{+2}homeostazında önemli bir rol oynayan TRPC5 ile birlikte eksprese edildiği de gösterilmiştir (103-105).TRPC4'ün fokalserebraliskemide akut ve gecikmiş nöronal hasarda bir rolü olduğu gösterilmiştir, bu nedenle TRPC4'ün inhibisyonunun, nöronal hasara karşı koruyabileceğini düşündürmektedir (103, 105).

3.7.1.2. TRPC5

Geçici reseptör protein 5 [TRPC5] olarak da bilinen kısa geçici reseptör potansiyel kanal 5 [TRPC5] insanlarda Xq23 lokalize olan TRPC5 geni tarafından kodlanan birproteindir (106). TRPC5 çok geçişli bir zar proteinidir ve reseptör aracılıaktive edilenseçici olmayan bir Ca^{+2} geçirgen katyon kanalı olarak tanımlanmaktadır (106). Reseptör tirozinkinazlar veya G proteinleri ile ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler. Protein tek başına ya da TRPC1, TRPC3 ve TRPC4 ile heteromultimerik olarak etkindir. Ayrıcabunun dışında kalmodulin, Na^{+}/-H^{+} değişim düzenleyici faktör, interferona bağlı GTP bağlayıcı protein, ring finger protein 24 gibi pek çokproteinle etkileşir (107).

TRPC5 esas olarak beyin dokusunda (108, 109,98), özellikle fetal beyinde eksprese edilir, bu da TRPC5'in beyin gelişimi sırasında önemli bir rol oynayabileceğini gösterir (105).TRPC5 entorhinal kortekste geçici çalışma belleği oluşumuna katılır. TRPC5, amigdala fonksiyonu ve korku ile ilişkili davranışlar için önemlidir (110). Merkezi sinir sisteminde, TRPC5 TRPC1 ile heteromerik katyon kanalları oluşturabilir ve bu heteromultimerler depo tarafından işletilen Ca^{+2}girişine (SOCE) dahil olur (111, 112).

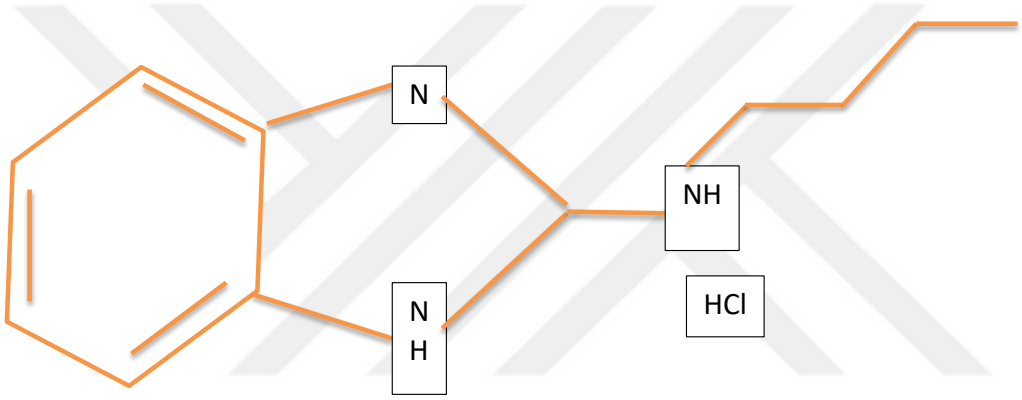
TRP kanalları bir çok patolojik durumla da ilişkilendirilmektedir. Bu patolojik durumlardan biri de Alzheimer, epilepsi gibi nörodejeneretifhastalıklardır (93). TRPC5 SSS'de önemli bir rol oynar ve nöronal fonksiyonda önemlidir. TRPC5 temel olarak genç sıçan hipokampal nöronlarında hipokampalnörit uzunluğu ve büyüme konisi morfolojisinin düzenlenmesinde rol oynar (12, 113). TRPC5 ayrıca nörit büyümesini de düzenler (114). Nöronlarda BDNF, TRPC kanalını aktive eden ve nöronların çekici dönmesini tetiklemek için gereken Ca^{+2} 'nınaşırı bir şekilde yükselmesine izin veren PLC-3-IP3 yolunun aktivasyonu ile dahilidepolardan Ca^{+2} salınımını tetikler. TRPC5 normal ekspresyonu nörit uzantısını yükseltirken, TRPC5'in aşırı ekspresyonu nörit büyümesini inhibe eder (12). Bu nedenle, TRPC5 içeren kanallar, TRPC3/ TRPC6 kanallarından daha büyük bir Ca^{+2} akışına izin verebilir, bu da nörit büyümesinin inhibisyonuna yol açabilir (12, 115, 116).

3.8. N-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin (M084)

AH'de TRPC kanallarının rolüyle alakalı bir çok çalışma yapılmıştır. Yine yapılan çalışmalarda kolinerjikkayıbınAH'dekisemptomların ana nedenlerinden biri olduğu da ifade edilmiştir.TRPC kanallarının inhibe edilmesi ve yine Ach'ı yıkan AchE'larınınhibe edilmesi (14, 15)ile AH semptomlarında azalma olabileceği düşünülmüş ve bu nedenle hem TRPC4/5 hem deAchE inhibitörü olan N-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin (M084) ile bu çalışma planlanmıştır.

Benzimidazol ve türevleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri ve terapötik olarak faydalı ajanları olan birçok bileşiğe geliştirilmiş önemli heterosiklik yapı iskeleleridir. Benzimidazol ve türevleri, antiparaziter,proton pompası inhibitörleri, antihistaminik, antiviral,antihipertansif, antibakteriyel, antifungal, antiinamatuar, antioksidan, antikonvülsan, antidiyabetik, gibi çok yönlü terapötik etkileri olan birçok kurşun bileşiğidir (117, 118).

Benzimidazol türevlerinden olan n-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin (M084) (şekil 5) TRPC4 ve TRPC5 kanallarının yeni bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır (119).



Şekil 4. M084 yapısı

Yapılan bir başka çalışmada da, M084'ün asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitörleri olarak etki gösterdikleri de bulunmuştur (13).

3.9. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain-derivedneurotrophicfactor), sinir sisteminde nöronların gelişimi ve fonksiyonunu etkileyen, sinapsların stabilizasyonunda ve fonksiyonunda görev alan bir nörotrofindir. Aynı zamanda BDNF nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yolaklarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunur (120-122).

Öğrenme, bellek organizasyonu ve motor davranışlarda BDNF önemli rol oynamaktadır. BDNF'ninhipokampüs ve neokortekstesinaptik iletimin modifikasyonunda önemli görevleri olduğu düşünülmektedir (123). BDNF'nin beyindeki düzeyi yaşla ilintili olup dejeneratif ve vaskülerdemans, anksiyete ve afektif bozukluklar gibi durumlarda azalmaktadır. Azalmış BDNF plazma seviyeleri beyindeki düzeyi yansıtmakta olup, azalmış BDNF düzeyleri patolojik süreçleri belirleme de bir belirteç olarak kullanılabilir. Tam aksine, artmış konsantrasyonu ise tedavi etkinliğini gösterebilir (124).

3.10. Deneklere Uygulanan Davranış Testleri

3.10.1. Novel object testi

Görsel tanıma belleğini ölçer. Bu test 3 aşamadan oluşmaktadır: Alıştırma (habituation), Eğitim (training) ve Hatırlama (retention).

Deneklerortamda herhangi bir obje yokken, 5 dakika süreyle aletinmerkezine konularak ortama alıştırılır (alıştırma denemesi). Alıştırma denemesinden 30 dakika sonra, iki aynı obje (ay veya kelebek) simetrik olarak aletin zemininde birbirinden 10 cm uzağa yerleştirilir. Daha sonra denek aletin merkezine konur ve iki objeyi incelemek için harcadığı süre 5 dakika boyunca kaydedilir. Her bir objeyi incelemek için harcanan zaman kaydedilir. Kokuya bağlı olumsuz etkileri engellemek için, alet her denemeden sonra temizlenir. 90 dk sonra objelerden biri yeni obje ile değiştirilir (hatırlatma denemesi). Farelerin görsel belleği sağlamsa yeni objeyi incelemek için daha fazla zaman harcaması beklenir. İnceleme sayılması için deneğin burnunun objenin2 cm etrafına yakınlaştırması yeterli kabul edilir (125, 126).

Hesaplama hatırlama denemesinde: yeni obje inceleme süresi/yeni+eski obje inceleme süresi formülü ile hesaplanır.

3.10.2. Pasif sakınma testi

Deneklerin öğrenme-bellek durumlarını ortaya koymaya yarayan bir test olup kullanılan düzenek iki bölmeden oluşmaktadır. Amigdala bağımlı emosyonel (duyusal) belleği ölçer. Düzenek karanlık ve aydınlık olmak üzere iki bölmeden oluşmaktadır.Karanlık bölme hayvana elektrik şoku uygulanabilecek şekilde planlanmıştır. Hayvan aydınlık bölmeye konup karanlık bölmeye geçiş süresi süresi kaydedilir. Karanlık bölmeye geçince hayvana elektrik şoku verilir. 24 saat sonra aynı işlem tekrarlanır. Hayvan elektrik şoku alacağını anlayarak karanlık bölmeye geçmez ise olayı öğrenmiş kabul edilir (127, 128).

3.10.3. Açık alan testi

Deney hayvanlarında lokomotor aktivite ve sedasyon veanksiyeteye bağlı gelişen duygularıntespitinde kullanılabilen bir testtir. Daire, kare, dikdörtgen şeklinde ve ortamı ışıklandırılmış, tünel, platform ve kolonlar ile zenginleştirilmiş olan çok değişik formları vardır. Açık alana bırakılan hayvanın bir kareden diğerine geçiş, arka ekstremiteleri üzerinde yükselme, kaşınma davranışı ve defekasyon sayısı tespit edilir. Lokomotor aktivite çizgi geçme sayısı ile, çevreyi keşfetme davranışı ise arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısıyla doğru orantılıdır. Açık alan düzeneğindeki hayvanın kenarlarda mı yoksa merkezde mi daha fazla gezdiği önemlidir. Alıştığı ortamın dışına alınan hayvan alanın ortasına gitmekten kaçınacak, daha az hareket edecek, daha fazla defekasyon yapacaktır (128-130).

3.10.4. Modifiye artı labirent testi (Modified plus-maze test)

Emosyonel aktiviteyi test ederek ilaçların davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için kullanılır (131-136). Farklı ebatlarda hazırlanan yerden belli bir yükseklikte iki açık ve iki kapalıkolu olan artı şeklinde bir deney düzeneğidir (134, 135). Hayvan kapalı kola bırakılıp açık kola geçme süresi ve burada kalış süresi değerlendirilir.

Bu testte ilk gün artı labirentin açık uçlarından birine konan hayvanın kapalı alana geçme süresi kaydedilir. 24 saat sona aynı açık uca konan hayvanın kapalı

alana geçiş süresi yine kaydedilir. Belleği sağlam hayvanlarda bu süre kısalacaktır (128).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Kullanılan araç ve gereçler:

Modifiye yükseltilmiş artı labirent test düzeneği (MAY EPM01-M)

Yeni obje tanıma test düzeneği (MAY FSTM-M)

Pasif sakınma test düzeneği (MAY-PA 1014-M)

Açık alan test düzeneği (MAY OP-M)

Hassas terazi (Sartorius BP 1215)

Homojenizator (Fisher Scientific Model FB50)

Santrifüj Cihazı (Thermo MicroCL 17R)

Elisa kit

Cerrahi alet seti

Ethovision-XT 11 (Noldus, Netherlands) bilgisayar programı

4.1.2. Kullanılan deney hayvanları

Çalışmada 08.06.2016 tarihli 3 nolu etik kurul onayı ile Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)' nden temin edilen 30-35 gram ağırlığında 48 adet erkek BALB/c fare kullanıldı. Çalışma süresince 'Hayvan Haklarının Korunması' hususundaki esaslara özenle uyuldu

4.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

Skopolamin

Donezepil

M084

İzotonik NaCl çözelti (%0.9NaCl) (Tablo 2)

4.2. Yöntem

4.2.1. Deney grupları ve çalışma planı

Hayvanlar Dicle Üniversitesi Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM) da barındırıdı. Deneyler Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Psikofarmakoloji Laboratuvarında yapıldı.

DÜSAM laboratuarından temin edilen 48 adet erkek BALB/c fareler12 saat karanlık, 12 saat aydınlık siklusa tabi tutulan bir odada,oda sıcaklığında (22±2 ^{0}C),içinde en fazla 8 hayvan bulunan kafeslerde, suya ve yeme serbest erişimleri olacak şekilde barındırıldı.

Deney protokolüne göre günlük enjeksiyonlar her gün aynı saatte intraperitoneal (ip) olarak uygulandı.İlaçlar 1 ml, 0.9% salin içinde çözündürülerek enjekte edildi, kontrol grubuna ise ilaçsız 1 ml 0.9% salin çözeltisi uygulandı. Böylece enjeksiyon sebebiyle deneklerin maruz kalacağı stres eşitlenmiş ve deney protokolü standardize edilmiş oldu.

Gruplar şu şekilde oluşturuldu.

Kontrol grubu(Kontrol): 14 gün boyunca günde 1 ml 0.9% salin çözeltisi uygulandı.

Skopolamin grubu(sco): İlk 7 gün günde 1 ml 0.9% salin çözeltisi i.p. uygulanacak olan farelere 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı.

M084+Skopolamin grubu(msco): Deneklere 0-14 günler arası günde 20 mg/kg M084 günde tek doz i.p + 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı.

Skopolamin +M084 grubu(ScoM): İlk 7 gün günde 1 ml 0.9% salin çözeltisi i.p. uygulanacak olan farelere 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamini.p. + 10-14 günler arası günde 20 mg/kg M084 günde tek doz i.p u uygulandı.

M084 grubu(M0): Deneklere 0-14 günler arası günde 20 mg/kg M084 günde tek doz i.p uygulandı.

Donepezil grubu(Don): Pozitif kontrol grubu olarak deneklere 0-14 günler arası günde 5 mg/kg donepezil i.p + 8-14 günler arasında günde 3 mg/kg skopolamin i.p. uygulandı.

14 günün ardından son ilaç dozunun uygulanmasından 30 dk sonra denekler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Psikofarmakoloji Laboratuvarında bulunan düzenekler ile çeşitli testlere tabi tutuldu. Bu testler

hayvanların davranışlarını incelemeye yönelik gözlemsel testler olup bu sırada alınan 5 dakikalık video kayıtlarıEthovision-XT programı ile analiz edildi

Tablo 1. Deney grupları ve kullanılan denek sayıları

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adeti	Tekrar sayısı
Kontrol	8	14
Skopolamin	8	7/7
M084 + skopolamin	8	14/7
Skopolamin + M084	8	7/14
M084	8	14
Donepezil + Skopolamin	8	14/7

Tablo 2. Kullanılan kimyasallar/ilaçlar/diğer maddeler ile ilgili bilgiler

Ajan	Doz	Veriliş yolu	Hacim	Veriliş sıklığı	Etki süresi
Skopolamin (Alzheimer)	3 mg/kg	ip	1 ml	Günde 1	1 gün
Donepezil (pozitif kontrol)	5 mg/kg)	ip	1 ml	Günde 1	1 gün
M084	20 mg/kg	ip	1ml	Günde 1	1 gün

4.2.2. Deneklere uygulanan davranış testleri

Protokolün 14 ve 15. günlerinde Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)'nde bulunan düzenekler ile aşağıda belirtilen davranış deneyleri yapıldı.

4.2.2.1. Yeni obje tanıma testi

Deneklerin görsel belleğini değerlendirmek amacıyla bir açık alan test düzeneğinde (L 42cm, W 42cm, H 30cm), yabancı obje tanıma testi gerçekleştirildi.Deney protokolünde fareler, alıştırma periyodunun ardından aynı şekil ve renkte iki obje yerleştirilmiş bir açık alana konuldu ve bu objeleri tanımaları için beklendi. Doksan dakika sonra, ortamda bulunan objelerden biri farklı şekil ve renkte yeni bir objeyle yer değiştirildi. Ortama tekrar konulan farelerden normalde beklenen farklı olan objeyi tanıması ve incelemek için daha fazla süre ayırmasıdır.

Bilişsel fonksiyonları bozulan fareler farklılığı ayırt edemeyecek ve her ikiobje etrafında benzer sürelerde vakit geçireceklerdir. Yabancı obje tanıma testi için yapılan kayıtlar Etho Vision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) programı kullanılarak analiz edildi. Her bir denek sonrası yabancı obje tanıma testi düzeneği % 20 alkol ve ardından çeşme suyu ile silinerek kurulandı. Öğrenme indeksi (Öİ) hesaplanması;yeni obje için harcanan süre/(yeni+eski obje için harcana süre)x100.

4.2.2.2. Pasif sakınma testi

Duyusal (emosyonel) öğrenme ve bellek fonksiyonları tayini için, pasif sakınma (passive avoidance) test düzeneği kullanıldı. Test düzeneği, aydınlık oda (en 14 cm, boy 7 cm, yükselik 12 cm), karanlık oda (en 14 cm, boy 7 cm, yükseklik 12 cm),ve bu odaları bağlayan bir kapıdan oluşmaktadır. Düzeneğin zemini 0.3 cm çapındaki elektrik ileten çelik barlardan oluşmaktadır. Deney 2 gün sürdü. İlk gün denekler aydınlık odaya konulduktan 60 sn sonra aradaki kapı açıldı ve denek karanlık odaya geçince elektrik şokuna (0.25 mA/1s) maruz kaldı. Eğer denek, ilk gün kapı açıldıktan sonra 5 dk içerisinde karanlık odaya geçmezse deneyden çıkarıldı. Bu deneyde aydınlık odadan, karanlık odaya geçiş süreleri hesaplandı.

4.2.2.3. Açık alan testi

Lokomotor aktivite tayini için, zemini siyah renkte, open field (açık alan) test düzeneği (L 42cm, W 42cm, H 30cm) kullanıldı.Test sonunda deneklerin 5 dk içerisinde toplam katettikleri mesafe hesaplandı ve her bir deneğin periferik ve santral zonda geçirdiği toplam süreler ile bu zonlara giriş sayıları hesaplandı. Açık alan testi için yapılan kayıtlar Etho Vision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands)programı kullanılarak analiz edildi. Her bir denek sonrası açık alan düzeneği % 20 alkol ve ardından çeşme suyu ile silinerek kurulandı.

4.2.3. Modifiye yükseltilmiş T labirenti testi

Bilişsel performans tayini için, modifiye yükseltilmiş T labirenti test düzeneği kullanıldı. Düzenek, iki açık (25 x 5 x 0.5 cm), iki kapalı (25 x 5 x 16 cm)kol ve bir merkez platformdan (5 x 5 x 0.5 cm) oluşmaktadır. Düzeneğin yerden yüksekliği 50 cm'dir. Deney 2 gün sürdü. İlk gün, fare test düzeneğin açık ucundan yüzü platformuna ters olacak şeklinde konulduktan sonra farenin kapalı uca girme süresi kaydedidi ve5 sn hayvanın kapalı ucu keşfetmesi için beklendi. İkinci gün fareler

aynı şartlarda açık uca bırakılıp kapalı uca geçme süreleri kaydedildi. Her bir denek sonrası modifiye yükseltilmiş artı labirenti test düzeneği % 20 alkol ve ardından çeşme suyu ile silinerek kurulandı.

4.3. Biyokimyasal İncelemeler

Derin dondurucudan çıkarılan doku örnekleri hassas terazide tartıldı. Ardından her bir doku örneğine ağırlıklarının 9 katı hacimde 0.01 M, Ph:7.4 olan buzlu fosfat tampon solüsyonu eklenerek homojenize edildi. Homejenat 5 dakika 5000 g devirde santrifuj edildi ve süpernatant analizler için ayrıldı. Elde edilen süpernatantlarda BDNF, Amiloid β-42, TAU ve CREB düzeyleri eliza kitleri (Elabscience, Çin) ile mikroelisa okuyucu cihaz(Robonik readwell touch Thane, Hindistan)kullanılarak ölçüldü.

4.4. İstatistiksel Analizler

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile özetlenmiştir. Grafik olarak kutu-çizgi grafiği, ortalama standart sapma grafiği ile çizgi grafikleri verilmiştir. Dağılımın normal olup olmamasına göre tekrarlamayan ölçümlerde Kruskal-Wallis veya Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) post-hoc Dunn-Bonferroni testi, tekrarlı ölçümlerde ise analiz için Wilcoxon veya Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak alınmıştır. Analizlerin tümü SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) sürümü ile yapılmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Deneklerdeki Ağırlık Değişimi

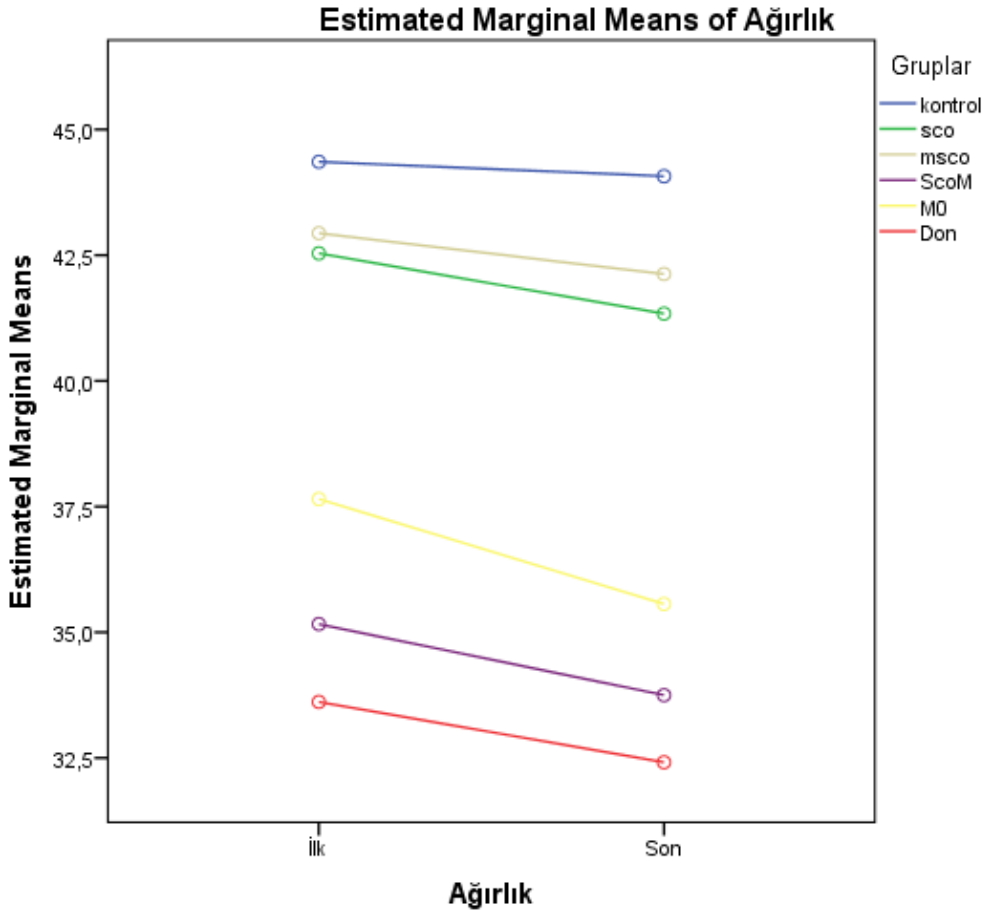
Deneklerinağırlık değişimikontrol grubunda 0.3, Sco 1.2, Msco 0. 8, ScoM 1.4, M0 1,9, Don 1.2 oranında azalmış olsa da bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (her biri için p>0,05). (Tablo 3, Şekil 6)

Ayrıca oluşturulan ağırlık değişimi değişkeni ilegruplar arasındaanlamlı bir farkbulunmamıştır(her biri için p>0,05). (Tablo 3, Şekil 6)

Tablo 3. Deneklerin ilk ve son günkü ağılıkları.

	İlk günkü ağırlık (gr)	**Son günkü ağırlık (gr)**	**Ağırlık değişimi**	**p**
Kontrol	44,3±4,73	44,0±4,55	-0,3	p>0,05
Sco	42,5±2,56	41,3±3,04	-1,2	
Msco	42,9±2,36	42,1±1,86	-0,8	
ScoM	35,1±5,08	33,7±4,37	-1,4	
M0	37,6±5,78	35,5±2,42	-1,9	
Don	33,6±2,95	32,4±3,10	-1,2	

Sco: Skopolamin,Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



Şekil 5. Deneklerin ilk ve son günkü ağılıkları.

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

5.2. Davranış Testleri Sonuçları

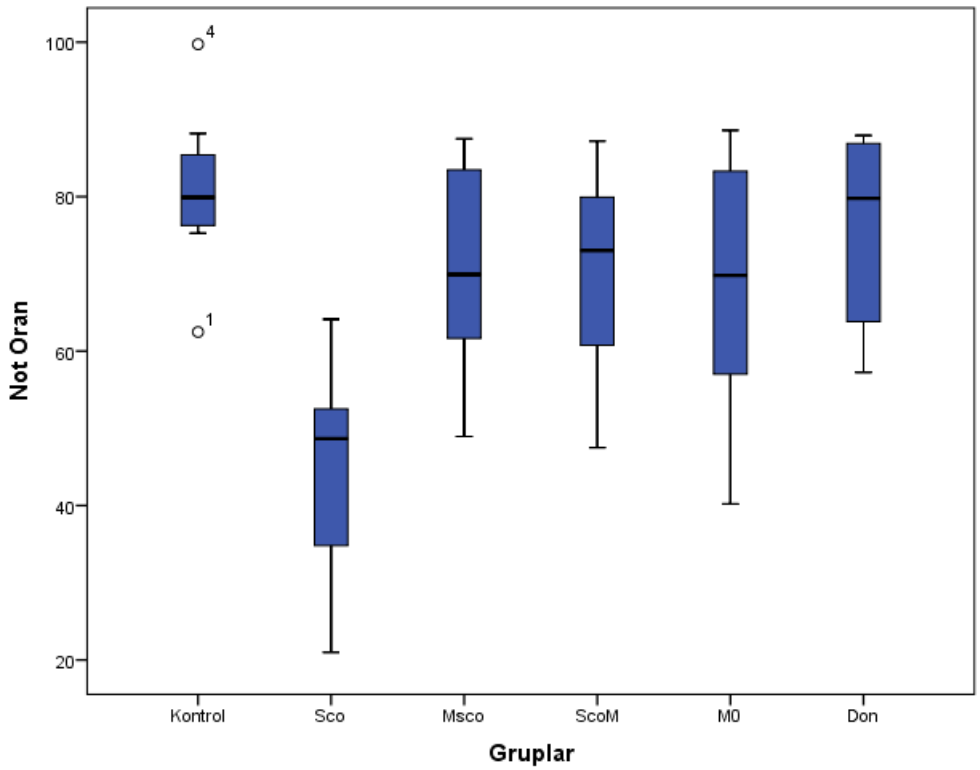
5.2.1. Yeni obje tanıma testi bulguları

Öğrenme indeksi değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş, farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan Dunn Testi post-hoc analizi sonucuna göre farkı yaratan grubun Sco olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılığın Sco grubu ile kontrol, Msco, ScoM, Mo, Don grupları arasında arasında olduğu belirlenmiştir.Sco grubuna ait ortalama ve ortanca değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). (Tablo 4, şekil 7)

Tablo 4. Yeni obje tanıma testi sonuçları (n=8)

Değişken	Gruplar	Ortalama ± Std.Sapma	Medyan [Min - Maks]	FOG	p değeri
Öğrenme İndeksi	Kontrol	80,775 ± 11,519	79,9 [62,48 - 99,74]	Sco	<0,001
	Sco	44,636 ± 15,495	48,669 [21 - 64,11]		
	Msco	70,811 ± 13,819	69,913 [48,94 - 87,48]	Sco	
	ScoM	70,263 ± 14,095	73,03 [47,5 - 87,18]	Sco	
	M0	68,619 ± 17,200	69,788 [40,22 - 88,58]	Sco	
	Don	75,192 ± 13,190	79,788 [57,24 - 87,93]	Sco	

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil, FOG: Fark oluşturan grup



Şekil 6. Yeni objeyle ilgilenme süresi.
Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

5.2.2. Pasif sakınma testi

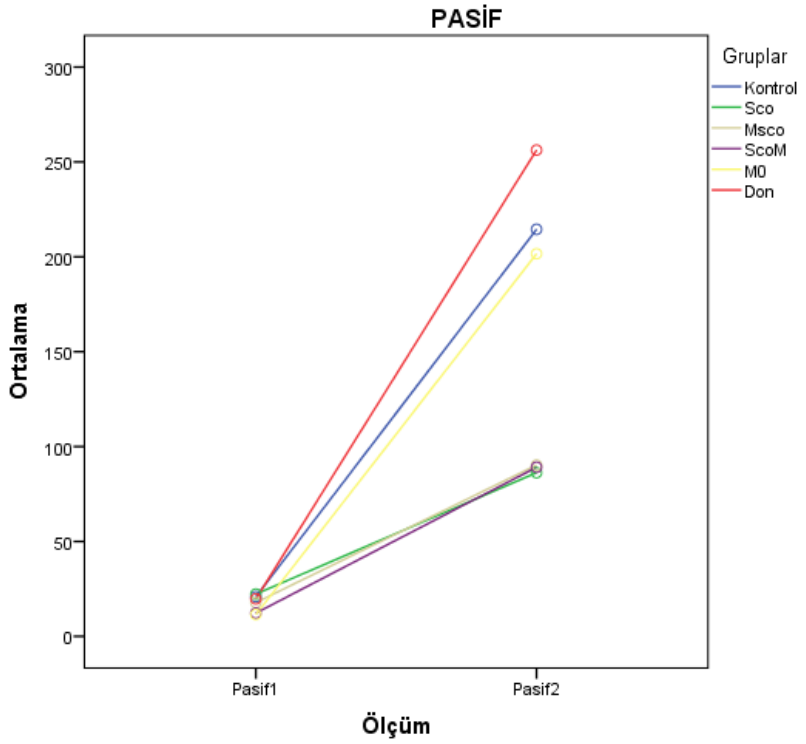
Aynı grupta 1.günve 2. gündeğerlerikarşılaştırıldığında Kontrol, M0ve Dongruplarında 1. Gün ve 2. gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(her biri için $p<0,05$).Söz konusu grupların her birinde 2. gün ölçümleri, 1. gün ölçümlerine göre oldukça yüksek bulunmuştur.

Her bir ölçümün gruplar arasında farklı olup olmadığının incelendiği analiz sonuçlarına göre ise yalnızca2. gün ölçümlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmış olup($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılığın Don grubu ile ScoM, Sco, MscO;ScoM ile Kontrolgrupları arasında olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). (Tablo 5, şekil 8)

Tablo 5. Pasif sakınma testi sonuçları.

GRUP	Ortalama±Standart Sapma		Medyan [Min - Maks]		2.Gün FOG	p
	1. gün	2. gün	1. gün	2.gün		
Kontrol	20,875 ± 15,905	214,5 ± 53,439	17 [4 - 55]	191 [176 - 300]	ScoM	
Sco	22,25 ± 13,583	86,25 ± 88,783	20,5 [10 - 53]	67 [1 - 222]	Don	
Msco	17,75 ± 10,348	90,25 ± 108,199	16 [7 - 34]	20,5 [5 - 225]	Don	p<0,05
ScoM	12,25 ± 6,902	89,125 ± 78,755	9,5 [5 - 25]	108 [3 - 222]	Don	
M0	11,5 ± 6,803	201,625 ± 86,774	11 [2 - 21]	211 [71 - 300]		
Don	19,75 ± 5,8	256,25 ± 39,536	19 [13 -30]	249 [200 - 300]		

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil, FOG: Fark oluşturan grup



Şekil 7. Pasif sakınma testinde 1. gün ve 2. gün geçiş süreleri

Pasif1. 1. Gün, pasif2 2. Gün, SCO: Skopolamin,msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

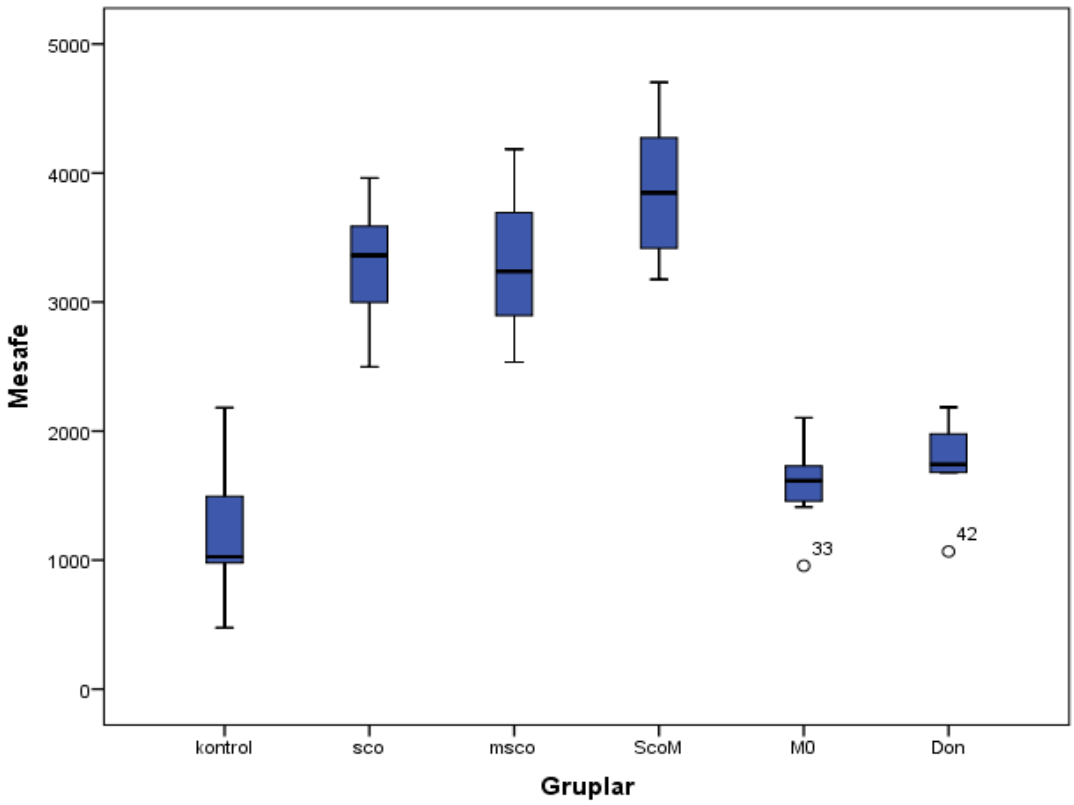
5.2.3. Açık alan testi bulguları

Mesafe ve hız ölçümlerinde, kontrol grubu ile Msco, Sco, ScoM;M0 grubu ile Sco, Msco, ScoM;Don grubu ile ScoM, Msco ve Sco grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 6, Şekil 9-10)

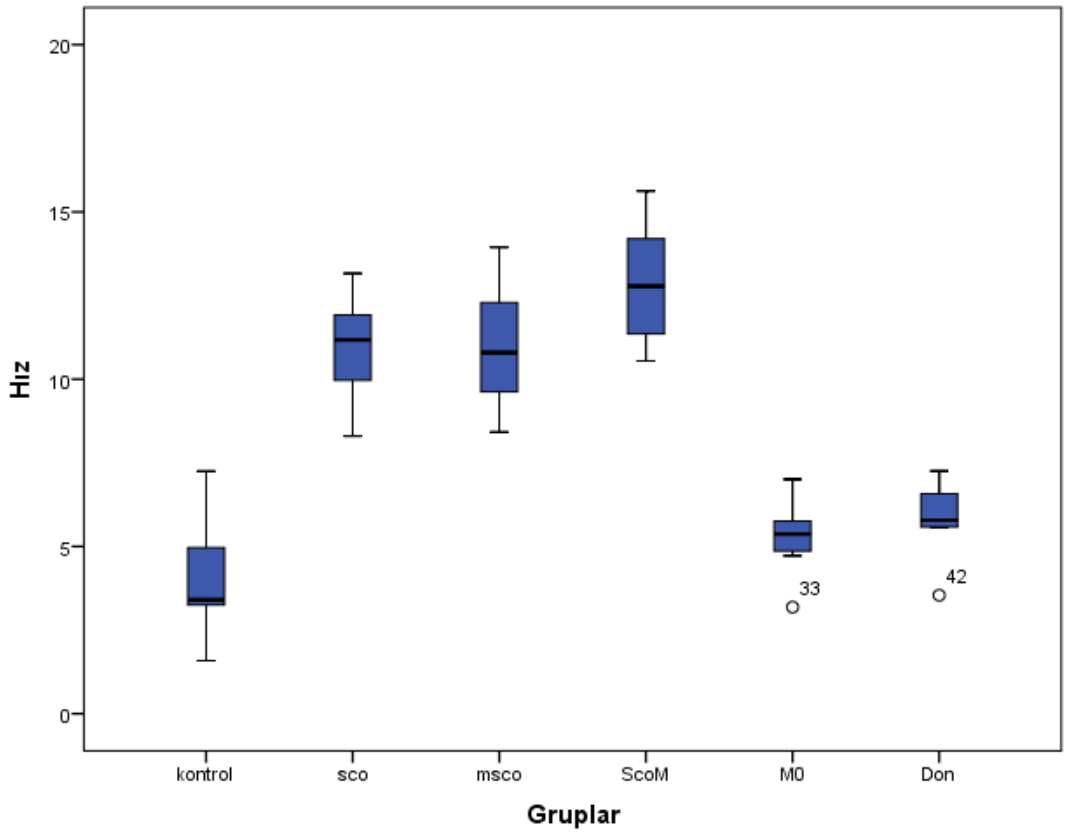
Tablo 6. Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe ve hız sonuçları. (n=8)

DEĞİŞKEN	GRUPLAR	Ortalama ± Std.Sapma	Medyan [Min - Maks]	FOG	p değeri
Mesafe	**Kontrol**	1232,74 ± 570,21	1025,79 [476,18 - 2181,75]	Msco Sco ScoM	<0,001
	Sco	3294,59 ± 457,99	3362,05 [2498,6 - 3962,53]		
	Msco	3296,84 ± 557,79	3238,64 [2535,07 - 4184,25]		
	ScoM	3869,57 ± 540,85	3847,36 [3175,18 - 4703,3]		
	M0	1582,8 ± 326,39	1614,51 [956,02 - 2102,9]	Sco Msco ScoM	
	Don	1758,35 ± 358,01	1741,59 [1066,54 - 2184,01]	ScoM Msco Sco	
Hız	**Kontrol**	4,1± 1,89	3,41 [1,58 - 7,25]	Msco Sco ScoM	<0,001
	Sco	10,95± 1,52	11,17 [8,3 - 13,16]		
	Msco	10,97± 1,87	10,79 [8,42 - 13,94]		
	ScoM	12,85± 1,8	12,78 [10,55 - 15,62]		
	M0	5,27± 1,09	5,37 [3,19 - 7,01]	Sco Msco ScoM	
	Don	5,84± 1,19	5,79 [3,54 - 7,26]	ScoM Msco Sco	

SCO: Skopolamin,msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084DON: Donepezil, FOG: Fark oluşturan grup



Şekil8. Açık alan testinde deneklerin kat ettikleri toplam mesafe (cm).
Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



Şekil 9. Grupların açık alan testinde elde edilen hız (cm/sn)

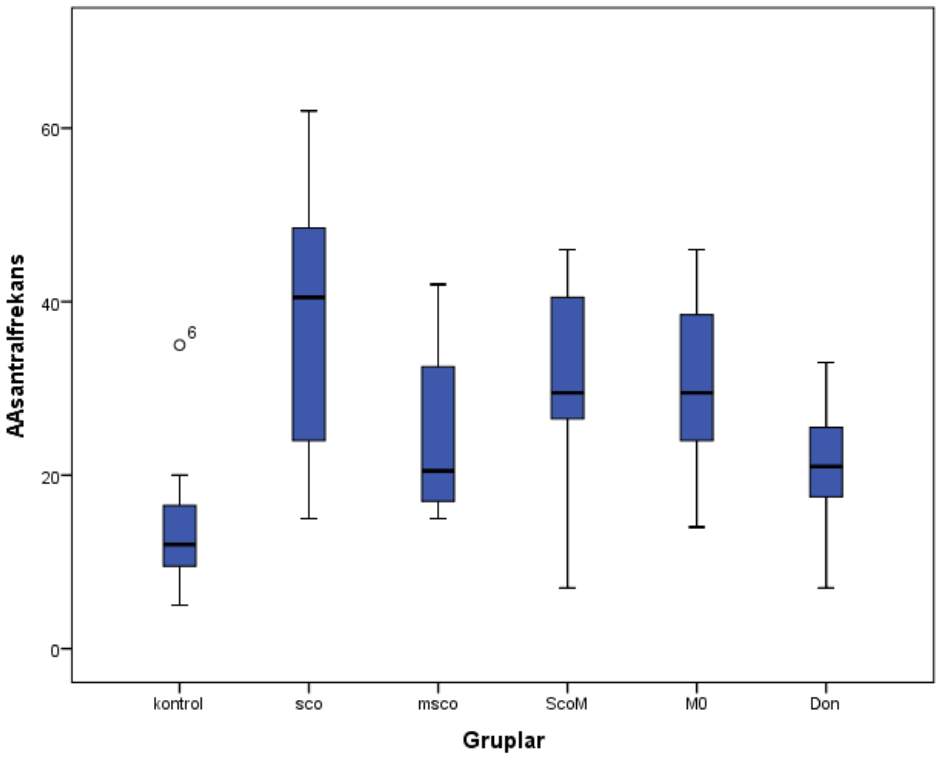
Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

Açık alan santralfrekans ve açık alan periferikfrekans ölçümlerinde isekontrol grubu ile scogrupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Açık alan santralsüre ve açık alan periferiksüre değerlerinde kontrol grubu ile Msco, ScoM, Sco ve Don gruplarıarasında farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 7, Şekil 11-14)

Tablo 7. Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alana giriş sayıları ve buralarda geçirdikleri süre. (n=8)

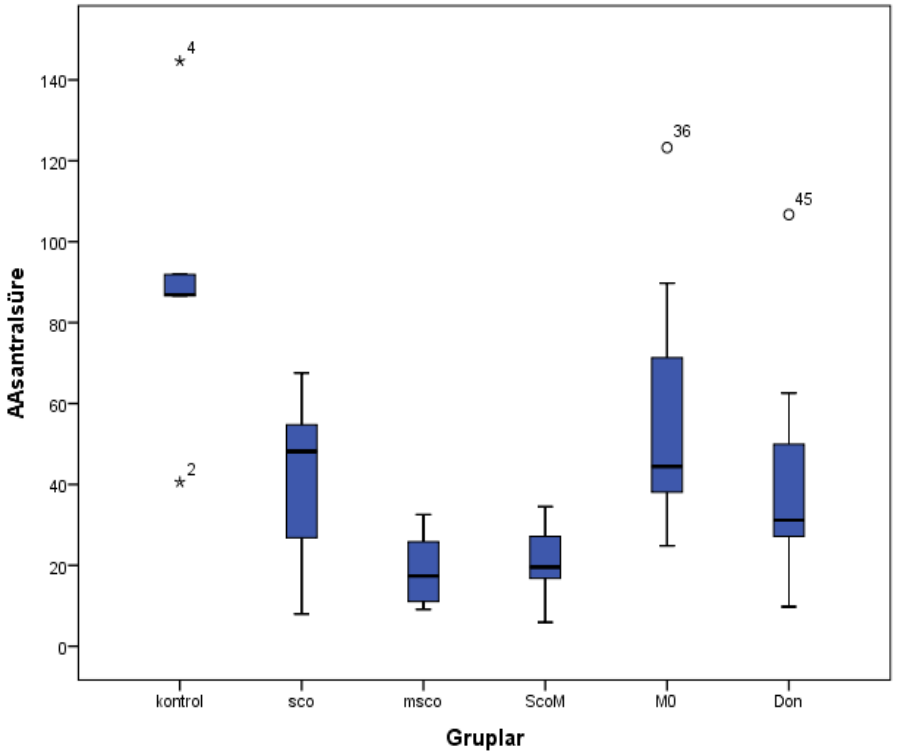
DEĞİŞKEN	GRUPLAR	Ortalama ± Std.Sapma	Medyan [Min - Maks]	FOG	p değeri
AAsantralfrekans	**Kontrol**	14,86 ± 10,09	12 [5 - 35]	Sco	0,015
	Sco	37,88 ± 15,88	40,5 [15 - 62]		
	Msco	24,63 ± 10	20,5 [15 - 42]		
	ScoM	30,75 ± 12,35	29,5 [7 - 46]		
	M0	30,5 ± 10,65	29,5 [14 - 46]		
	Don	21 ± 8,47	21 [7 - 33]		
Aasantralsüre	**Kontrol**	90,14 ± 36,93	13 [6 - 36]		<0,001
	Sco	41,87 ± 19,9	40,5 [15 - 61]	Kontrol	
	Msco	18,77 ± 8,68	21,5 [16 - 44]	Kontrol	
	ScoM	20,93 ± 8,7	33 [8 - 47]	Kontrol	
	M0	56,97 ± 32,83	30 [13 - 47]		
	Don	43,13 ± 32,26	22 [8 - 34]	Kontrol	
Aaperiferikfrekans	**Kontrol**	15,57 ± 10,15	13 [6 - 36]	Sco	0,02
	Sco	37,5 ± 15,98	40,5 [15 - 61]		
	Msco	26,13 ± 10,44	21,5 [16 - 44]		
	ScoM	32,38 ± 12,43	33 [8 - 47]		
	M0	30,75 ± 10,94	30 [13 - 47]		
	Don	21,29 ± 8,48	22 [8 - 34]		
Aaperiferiksüre	**Kontrol**	210,92± 36,93	214,13 [156,4 - 260,5]		<0,001
	Sco	259,18± 19,89	252,9 [233,53 - 293,1]	Kontrol	
	Msco	282,02± 8,92	283,7 [268,53 - 291,93]	kontrol	
	ScoM	280,06± 8,66	281,51 [266,56 - 295,13]	Kontrol	
	M0	243,85± 32,57	256,63 [177,8 - 274,3]		
	Don	257,94± 32,26	269,9 [194,37 - 291,26]	Kontrol	

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil, FOG: Fark oluşturan grup



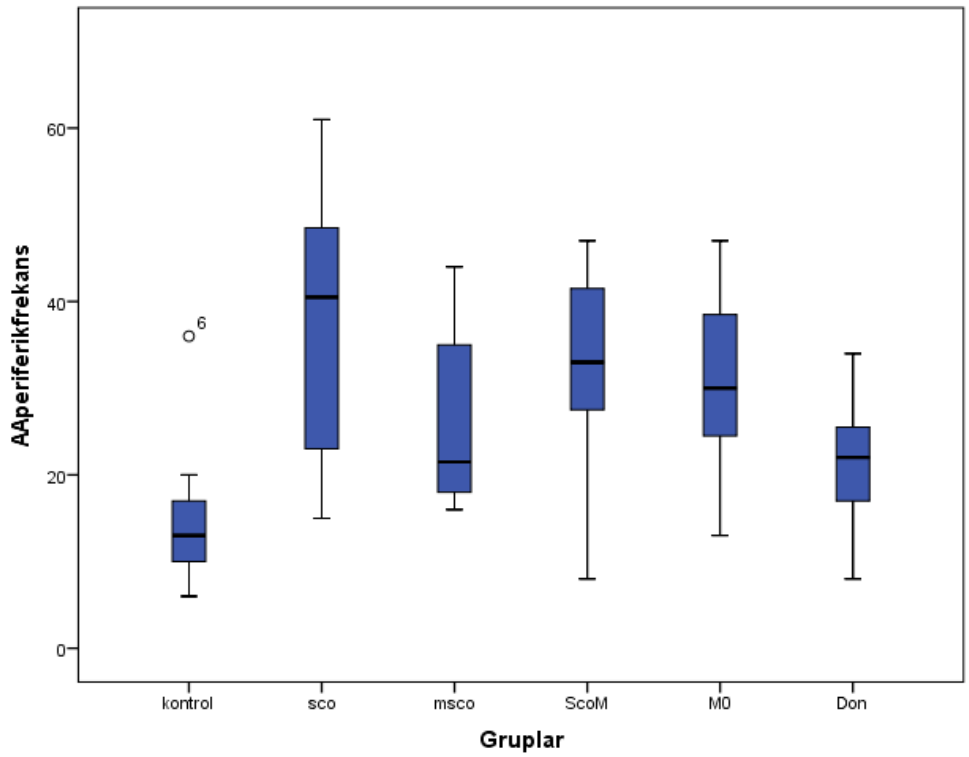
Şekil 10. Deneklerin açık alan testinde santral frekans

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



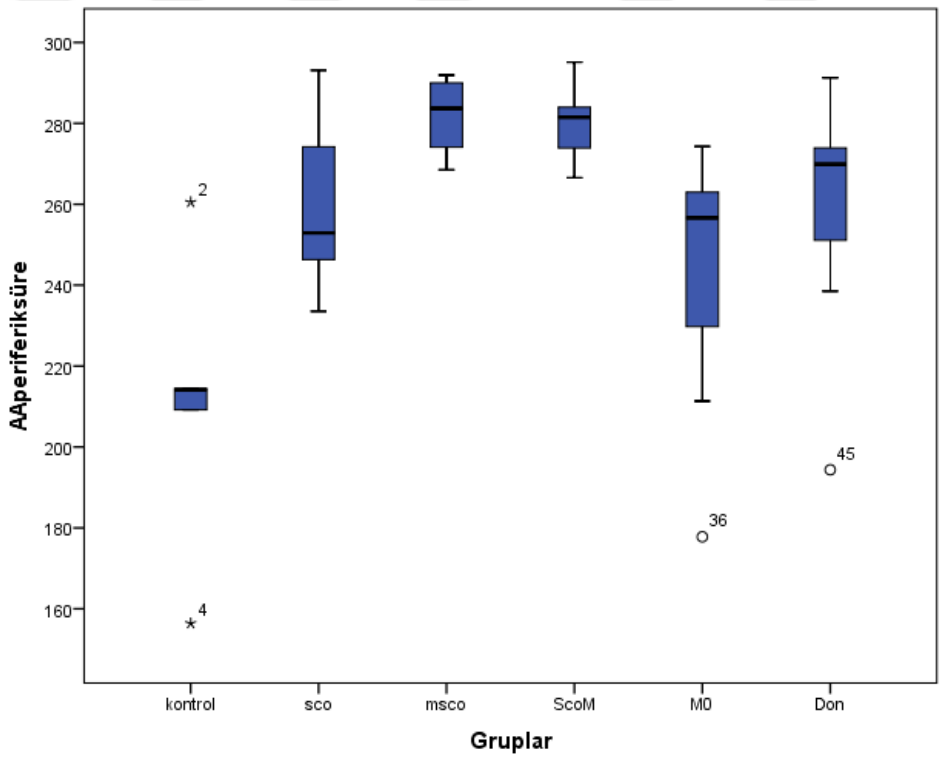
Şekil 11. Deneklerin açık alan testinde santral süre

SCO: Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



Şekil12. Deneklerin açık alan testinde periferik alana giriş sayıları

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



Şekil 13. Deneklerin açık alan testinde periferik süreleri

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

5.2.4. Modifiye yükseltilmiş T labirent testi bulguları

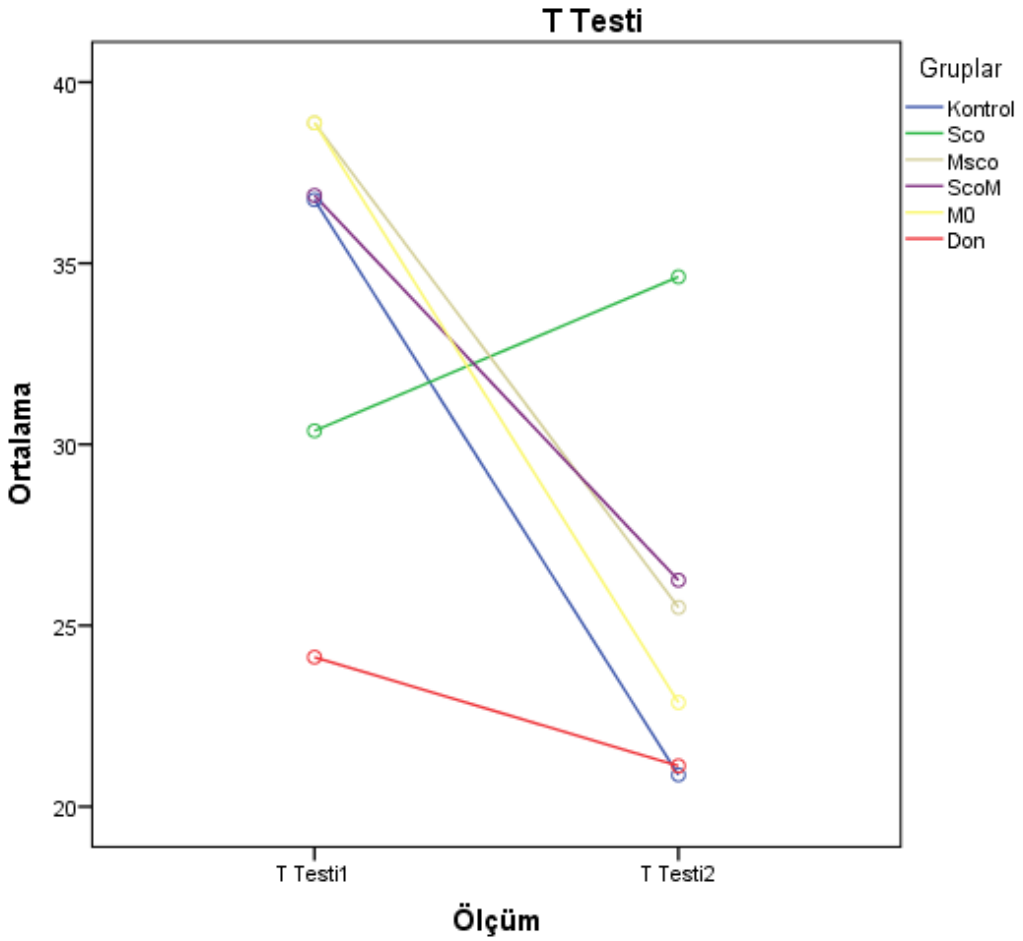
T testi değerlerindeki değişim genel olarak gruplara göre benzer bulunmuştur (p>0,05).

Gruplar bazında yapılan analiz sonuçlarına göre Ttesti1. gün veTtesti2. gün değerlerine ayrı ayrı grup karşılaştırması yapılmış, Ttesti-1. gün değişkeninde gruplar arası farklılık saptanmamışken (p>0,05) Ttesti-2 değişkeninde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur.Ttesti-2 değişkeninde Sco-Kontrol ve Sco-Don grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,*05).* (Tablo 8, Şekil 15)

Tablo 8. Modifiye T labirent testi sonuçları. (n=8)

GRUPLAR	**Ortalama±Standart Sapma**		**Medyan [Min - Maks]**		**FOG**	p
	1. gün	**2. gün**	**1. gün**	**2. gün**		
Kontrol	36,75 ± 11,973	20,875 ± 7,643	34 [23 - 55]	21 [11 - 31]	Sco	
Sco	30,375 ± 17,509	34,625 ± 12,317	25 [15 - 68]	35 [12 - 51]		
Msco	38,875 ± 13,830	25,5 ± 5,904	35,5 [26 - 68]	24 [18 - 36]		p<0,05
ScoM	36,875 ± 12,206	26,25 ± 11,158	33,5 [27 - 62]	24 [13 - 50]		
M0	38,875 ± 14,827	22,875 ± 2,478	38,5 [10 - 57]	22,5 [18 - 26]		
Don	24,125 ± 6,556	21,125 ± 7,549	25 [14 - 34]	20 [13 - 37]	Sco	

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil, FOG: Fark oluşturan grup



Şekil 14. Modifiye yükseltilmiş artı labirent testi bulguları

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

5.3. Biyokimyasal Bulgular

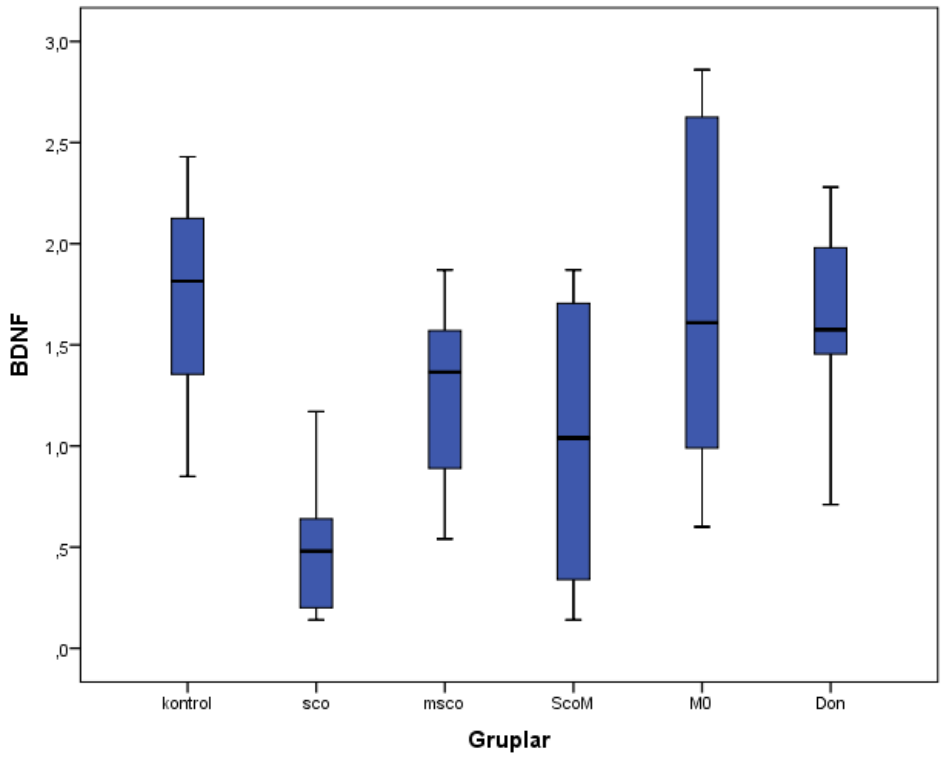
BDNF ölçümlerinde sco-kontrol, sco-Don ve sco-M0 grupları arasında farklılık saptanmışken (Tablo 9, Şekil 16) ($p<0,05$),TAU ölçümlerinde M0-ScoM grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo 9, Şekil 17)

Abeta42 değişkeninde kontrol-Don grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$); (Tablo 9, Şekil 18)

Tablo9. BDNF, TAU, Abeta42, Creb sonuçları (n=8)

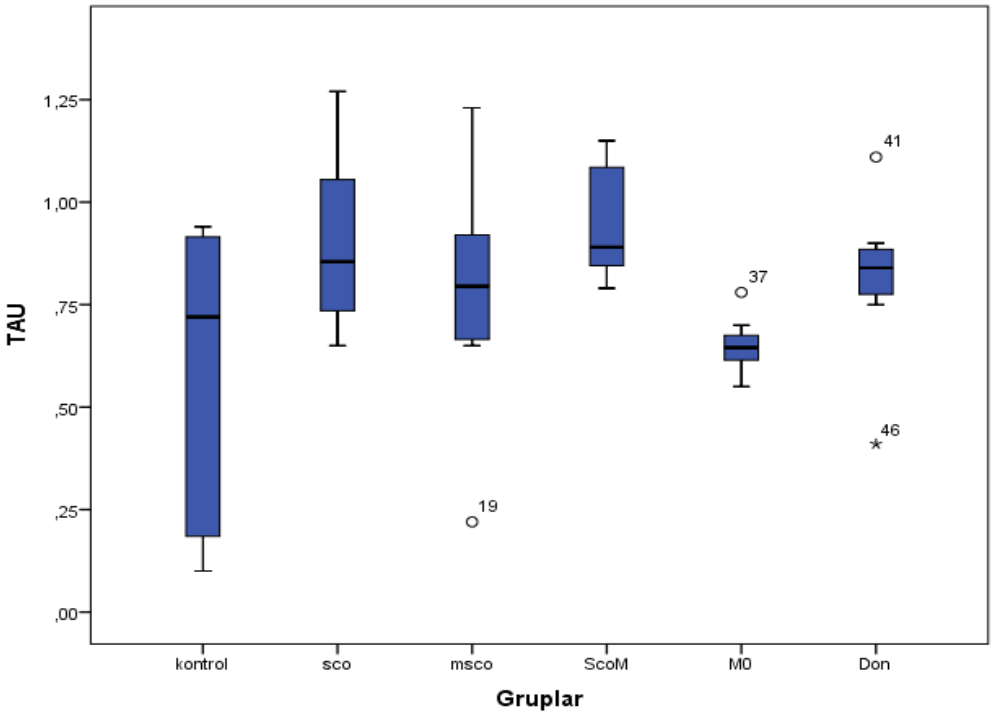
DEĞİŞKEN	GRUPLAR	Ortalama ± Std.Sapma	Medyan [Min - Maks]	Fark oluşturan grup	p değeri
BDNF(ng/gr doku)	Kontrol	1,734± 0,558	1,815 [0,85 - 2,43]		0,002
	Sco	0,494± 0,343	0,48 [0,14 - 1,17]	Sco Don M0	
	Msco	1,258± 0,482	1,365 [0,54 - 1,87]		
	ScoM	1,023± 0,755	1,04 [0,14 - 1,87]		
	M0	1,739± 0,889	1,61 [0,6 - 2,86]		
	Don	1,626± 0,496	1,575 [0,71 - 2,28]		
TAU(ng/gr doku)	Kontrol	0,585 ± 0,380	0,72 [0,1 - 0,94]		0,028
	Sco	0,901 ± 0,215	0,855 [0,21 - 1,85]	M0	
	Msco	0,776 ± 0,292	0,795 [0,22 - 1,23]		
	ScoM	0,948 ± 0,292	0,89 [0,79 - 1,15]		
	M0	0,65 ± 0,14	0,645 [0,55 - 0,78]		
	Don	0,815 ± 0,068	0,84 [0,41 - 1,11]		
Abeta42(ng/ gr doku)	Kontrol	0,319 ± 0,215	0,265 [0,09 - 0,73]	Don	0,008
	Sco	0,761 ± 0,551	0,56 [0,21 - 1,85]		
	Msco	0,521 ± 0,161	0,54 [0,17 - 0,71]		
	ScoM	0,661 ± 0,147	0,675 [0,44 - 0,88]		
	M0	0,543 ± 0,160	0,55 [0,29 - 0,8]		
	Don	0,749 ± 0,140	0,775 [0,44 - 0,89]		
Creb(ng/gr doku)	Kontrol	1,84± 1,409	1,74 [4,98 - 6,1]		0,182
	Sco	1,303± 0,957	0,995 [1,2 - 4,17]		
	Msco	1,996± 0,810	1,975 [2,99 - 4,08]		
	ScoM	2,454± 0,752	2,45 [2,25 - 3,98]		
	M0	2,011± 1,194	1,915 [1,44 - 3,96]		
	Don	1,959± 0,867	1,86 [2,97 - 5,59]		

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil, FOG: Fark oluşturan grup



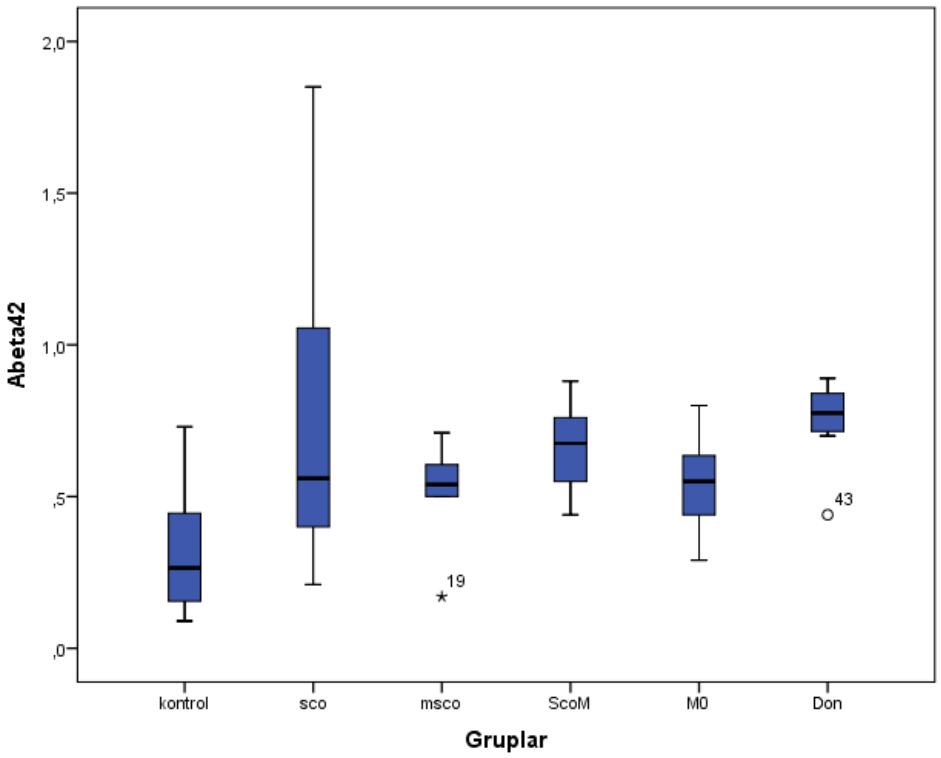
Şekil 15. BDNF düzeyleri

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



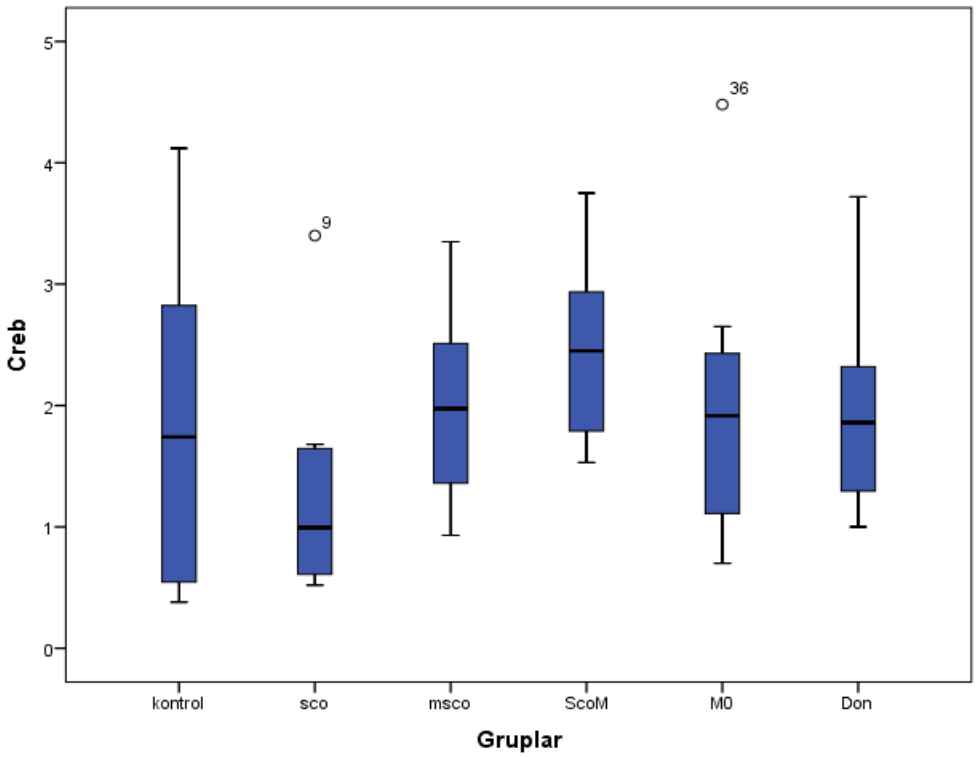
Şekil 16. Tau düzeyleri

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



Şekil 17. Abeta42 düzeyleri

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil



Şekil 18. Crebs düzeyleri

Sco: Skopolamin, Msco: M084-skopolamin, ScoM:Skopolamin-M084,M0: M084, Don: Donepezil

6. TARTIŞMA

Demans, kişinin daha önceki durumuna oranla bilişsel ve entelektüel işlevlerinde meydana gelen azalmayı ifade eder. Demanslar primer ve sekonder demanslar olarak ikiye ayrılır. Primerdemasların en sık nedeni AH'dir. AH özellikle 60 yaş üzeri kişilerde sıklığı giderek artmakta olup ciddi morbidite nedenidir. AH oluşumunda ileri sürülen en önemli patolojik lezyonlar amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır. Ayrıca AH oluşumunda çeşitli hipotezlerde ileri sürülmüş bunlardan en önemlisi kolinerjik hipotezdir. Ayrıca Ca^{+2} hipotezi de ileri sürülen hipotezlerden biridir.AH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar kolinerjik fonksiyonunu arttırmaya yönelik ilaçlardır.Bu ilaçlar hastalığın semptomların azaltmakta ve hastalığın ilerlemesinde faydalı olmaktadır.Fakat AH'nı kesin tedavi etmemektedir. Bu amaçla AH'nın semptomlarını iyileştirecek, hastalığın ilerlemesini önleyecek, kişinin yaşam kalitesini artıracak daha etkili yeni ilaçlar bulmak için birçok çalışma yapılmaktadır.

Deneysel Alzheimer tipi demans oluşturma çalışmalarında deney hayvanlarında bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan biri de skopolamin uygulanması yöntemidir. Bu model ile öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli rol alan kolinerjik muskarinik reseptörler inhibe edilerek AH'na benzer durum oluşturulmaktadır (137, 138). Bu çalışmada AH oluşturmak için skopolamin kullanılmıştır.

Yeni obje tanıma testinde görsel bellek değerlendirilmektedir. Ortama konulan yeni objeye olan ilgisinin artması bu görsel belleğin sağlam olduğunu göstermektedir.Skopolamin grubunda kontrol grubuna göre yeni objeye olan ilgi azalmıştır. Bu durum literatürle uyumlu bulunmuştur (80, 139).

AH'da bellek ve öğrenme fonksiyonlarıerken evrede etkilenmektedir. Pasif sakınma testi emosyonel öğrenme ve bellek işlevini değerlendirmede kullanılan bir testtir. Aydınlık bölmeye konan deneğin elektrik şoku uygulanan karanlık bölmeye geçiş süresinin kısalması emosyonel öğrenme ve belleğin bozulduğunugöstermektedir. Bu Çalışmada skopolamingrubunun geçiş süresininkontrol grubuna göreanlamlı derecede azaldığı görülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda da skopolamin uygulamasının deneklerde geçiş süresiniazalttığı

ve bu durumun emosyonel öğrenme ve belleğin bozukluğunu gösterdiği ifade edilmiştir (80, 140).

Açık alan testi lokomotor aktiviteyi ve anksiyeteyi ölçüm amacıyla kullanılan bir testtir. Yaptığımız deneyde deneklerde hız ve mesafe kontrol grubuna göre skopolamin grubunda artmıştır. Ayrıca periferde geçirilen süre artmışken santralde geçirilen süre de azalmıştır. Bu bulgular yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (141).

Modifiye yükseltilmiş artı labirent testi uzaysal öğrenme ve bellek tayini için kullanılan bir testtir.Açık uca bırakılan deneklerin kapalı uca geçme sürelerinin uzaması bu bellek türünün etkilendiğini göstermektedir. Sonuçlarımızda 2. gün testinde kapalı alana geçme süresi kontrol grubuna göre skopolamin grubunda uzun bulunmuştur. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (80).

Biyokimyasal parametrelerdeğerlendirildiğinde ise AH patogenezinde rol oynayan AB42 düzeyive Tau düzeyi istatistiki olarak anlamlı olmasa da skopolamin grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.Skopolamin daha çok AH'de izlenen kortikal kolinerjik nöral kaybı uyarmak için kullanılan bir bileşiktir (142, 143).Bu nedenden dolayı AB42 ve Tau miktarı artmamış olabilir. Nöronal plastisite, öğrenme ve bellek üzerinde önemli rolü olan BDNF düzeyinin Skopolamin grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda da skopolaminuygulamasınınBDNF düzeyi üzerinde benzer etkileri olduğu tespit edilmiştir (80).Crebs düzeyinde ise fark görülmemiştir.

Yukarıdaki bulgulara göre kullanılan skopolamin modeli ile duygusal, uzaysal, görsel öğrenme ve bellekte azalma, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, lokomotor fonksiyonlarda bozulmaya ve biyokimyasal parametrelerde değişikliğe neden olarak başarılı bir demans modeli oluşturulmuştur.

Bu çalışmada pozitif kontrol olarak kolinesteraz inhibitörü olarak donezepil kullanıldı. Donezepil asetilkolinin yıkınını yapan asetil kolinesteraz enzimini inhibe edip kolinerjik aktiviteye artırmaktadır.

Yeni obje tanıma testinde donezepil grubunda skopolamin grubuna göre yeni objeye olan ilgi belirgin olarak artmıştır.Pasif sakınma testinde Donezepil grubunda

aydınlıkalandan karanlık alana geçiş süresi belirgin olarak uzamıştır.Modifiye yükseltilmiş artı labirent testinde ve açık alan testinde Donezepil grubu ile Skopolamin grubu arasındafark görülememiştir.AB42 düzeyleri tedavide kullanılan donezepil grubunda skopolamin grubuna göre bir mikrar düşüş olmuş, fakat bu düşüş istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Görsel belleği ölçtüğümüz yeni obje tanıma testinde testinde kullandığımız M084 molekülü skopolamin grubuna göre yeni objeyi inceleme süresi istatistiki olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Bu durum kullandığımız M084 molekülünün görsel hafızada düzelmelere neden olduğunu göstermiştir.Bu etkinin hem TRPC kanallarının inhibisyonu ile Ca dengesinin düzenlenmesine hem de asetilkolinesteraz enzimini inhibe edip kolinerjik aktiviteyi artırmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda N-butil- [lH] -benzimidazol-2-amin (M084)'in hem TRPC4/5 inhibitörü olarak hem de asetil kolinesteraz ve suksinil kolin esteraz inhibitörü olarak fonksiyon gösterdiği bulunmuştur (13, 107, 119, 144-146). TRPC kanalları fizyolojik önemlerinin yanında birçok patolojik durumla da ilişkilendirilmektedir. Bu patolojik durumlardan biri de Alzheimer gibi nörodejeneretif hastalıklardır(74).Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde de TRPC kanallarının diğer alt ailelere göre daha fazla ön plana çıkmaktadır (94). Ca^{+2} iyonundaki dengesizliklerin Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10, 94) TRPC4'ün, hipokampüsün CA1 piramidal nöronlarında, nöronal Ca^{+2} homeostazında önemli bir rol oynayan TRPC5 ile birlikte eksprese edildiği de gösterilmiştir (103-105).TRPC4'ün fokal serebral iskemide akut ve gecikmiş nöronal hasarda bir rolü olduğu gösterilmiştir.Bu nedenle TRPC4'ün inhibisyonunun, nöronal hasara karşı koruyabileceğini düşündürmektedir (103, 105, 115). TRPC5 temel olarak genç sıçan hipokampal nöronlarında hipokampal nörit uzunluğu ve büyüme konisi morfolojisinin düzenlenmesinde rol oynar (113). TRPC5 ayrıca nörit büyümesini de düzenler (114). Nöronlarda BDNF, TRPC kanalını aktive eden ve nöronların çekici dönmesini tetiklemek için gereken Ca^{+2}'nın aşırı bir şekilde yükselmesine izin veren PLC-3-IP3 yolunun aktivasyonu ile dahili depolardan Ca^{+2}salınımını tetikler. TRPC5 normal ekspresyonu nörit uzantısını yükseltirken, TRPC5'in aşırı ekspresyonu nörit

büyümesini inhibe eder (12). Bu nedenle, TRPC5 içeren kanallar, TRPC3/TRPC6 kanallarından daha büyük bir Ca^{+2} akışına izin verebilir, bu da nörit büyümesinin inhibisyonuna yol açabilir (12, 115, 116) TRPC4/5 inhibitörü olan M084 hem TRPC kanallarına etki ederek hem de asetil kolinesteraz ve suksinil kolin esteraz inhibitörü olarak etki etmektedir (13, 107, 119, 144-146). M084 molekülünün bu saydığımız mekanizmalarla görsel bellek üzerine etkili olmuş olabileceğini düşündük.

Açık alan testi ve modifiye yükseltilmiş artı labirent testi ve pasif sakınma testibulguları incelendiğinde ilaç uygulanan gruplarda elde edilen verilerde skopolamin grubuna göre istatiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Tedavi grubunda BDNF, AB42, Tau ve Crebs düzeylerinde gruplar arasında kısmi farklar olsa da istatistiksel olarakanlamlı bulunmamıştır.

M084 molekülünün hastalıktan koruyucu özelliği olup olmadığı ile alakalı oluşturulan Msco grubu ise sadece yeni obje tanıma testinde etkili olduğu bulunmuştur. Açık alan testi ve modifiye yükseltilmiş artı labirent testi ve pasif sakınma testi bulguları incelendiğinde Msco uygulanan gruplarda elde edilen verilerde skopolamin grubuna göre istatiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. Bu durum da ise M084 molekülünün sadece görsel belleği koruduğu görülmüştür.

Msco grubunda BDNF, AB42, Tau ve Crebs düzeylerinde gruplar arasında kısmi farklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak skopolamin kullanılarak oluşturulan AH benzeri demans modelinde TRPC4/5 inhibitörü ve aynı zamanda asetil kolinesteraz ve suksinil kolin esteraz inhibitörü olan M084'ün görsel hafıza üzerine olumlu etkileri bulunmuş fakat uzaysal bellek, emosyonel bellek ve lokomotor aktive üzerine etkisiz bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda TRPC kanallarının AH oluşumunda rolu ortaya konulmuştur. TRPC4/5 dışındakiTRPC kanallarını etkileyen ilaçlarla farklı çalışmalar yapılması AH tedavisi için umut oluşturabilir.

Literatürde bu molekül ile yapılan çalışmaların az olması,deney hayvanları üzerindeki maksimum etki süresinin ne zaman olacağıve yeni bir molekül olması nedeniyle M084'ün tedavi edici dozunun henüz standardize edilememiş olması bu çalışma ile alakalı kısıtlılıklardır.

8. KAYNAKLAR

1. Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. Prog Neurobiol. 2002;68 (3):209-45.
2. Berridge MJ. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease. Pflugers Arch. 2010;459 (3):441-9.
3. Edelberg HK, Wei JY. The biology of Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 1996;91 (2):95-114.
4. Pakaski M, Kalman J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. Neurochemistry international. 2008;53 (5):103-11.
5. Hooijmans CR, Kiliaan AJ. Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. Eur J Pharmacol. 2008;585 (1):176-96.
6. 2017 Alzheimer’s Disease Facts and Figures 2017 [Available from: file:///G:/tez/alzheimer/d%C3%BCnya%20alzheimer%20raporu.pdf.
7. Alzheimer’s Statistics 2017 [Available from: https://www.mhealthtalk.com/alzheimers-statistics/.
8. Supnet C, Bezprozvanny I. Neuronal calcium signaling, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2010;20 Suppl 2:S487-98.
9. Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. J Alzheimers Dis. 2006;9 (3 Suppl):151-3.
10. Small DH. Network dysfunction in Alzheimer's disease: does synaptic scaling drive disease progression? Trends Mol Med. 2008;14 (3):103-8.
11. Dietrich A, Kalwa H, Gudermann T. TRPC channels in vascular cell function. Thromb Haemost. 2010;103 (2):262-70.
12. Greka A, Navarro B, Oancea E, Duggan A, Clapham DE. TRPC5 is a regulator of hippocampal neurite length and growth cone morphology. Nat Neurosci. 2003;6 (8):837-45.
13. Chandrika NT, Shrestha SK, Ngo HX, Garneau-Tsodikova S. Synthesis and investigation of novel benzimidazole derivatives as antifungal agents. Bioorg Med Chem. 2016;24 (16):3680-6.

14. Ding AJ, Wu GS, Tang B, Hong X, Zhu MX, Luo HR. Benzimidazole derivative M084 extends the lifespan of Caenorhabditis elegans in a DAF-16/FOXO-dependent way. Mol Cell Biochem. 2017;426 (1-2):101-9.
15. Zhu J, Chen H, Guo XE, Qiu XL, Hu CM, Chamberlin AR, et al. Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of novel RAD51 inhibitors. Eur J Med Chem. 2015;96:196-208.
16. Pantel J. Alzheimer's disease from Auguste Deter to the present. Progress, disappointments and open questions. Z Gerontol Geriatr. 2017;50 (7):576-87.
17. Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's Disease: Critical Notes on the History of a Medical Concept. Arch Med Res. 2012;43 (8):595-9.
18. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2 (8).
19. Öztürk GB KM. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi.Klinik Gelişim. 2009 (22):32-46.
20. KARAMAN Y. Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar. Türkiye: Lebib Yalkın Matbaası.; 2002.
21. Kaye JA. Diagnostic challenges in dementia. Neurology. 1998;51 (1):S45-S52.
22. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56 (9):1143-53.
23. Decarli C, Kaye JA, Horwitz B, Rapoport SI. Critical Analysis of the Use of Computer-Assisted Transverse Axial-Tomography to Study Human Brain in Aging and Dementia of the Alzheimer Type. Neurology. 1990;40 (6):872-83.
24. Berg L, McKeel DW, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, et al. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer disease - Relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. Arch Neurol-Chicago. 1998;55 (3):326-35.
25. Waite L, Grayson D, Jorm AF, Creasey H, Cullen J, Bennett H, et al. Informant-based staging of dementia using the clinical dementia rating. Alz Dis Assoc Dis. 1999;13 (1):34-7.

26. Solomon B. Protective molecules in Alzheimer's disease: Therapeutic antibodies. Drug News Perspect. 2002;15 (7):410-6.
27. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, Mcdonald BL, Beyreuther K. Amyloid Plaque Core Protein in Alzheimer-Disease and down Syndrome. P Natl Acad Sci USA. 1985;82 (12):4245-9.
28. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8 (2):101-12.
29. Ashe KH, Zahs KR. Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. Neuron. 2010;66 (5):631-45.
30. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron. 2009;63 (3):287-303.
31. Korczyn AD. The amyloid cascade hypothesis. Alzheimers Dement. 2008;4 (3):176-8.
32. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. JAMA. 2000;283 (12):1571-7.
33. Gong Y, Chang L, Viola KL, Lacor PN, Lambert MP, Finch CE, et al. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100 (18):10417-22.
34. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, Thaxton CS, Mufson EJ, Klein WL, et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102 (7):2273-6.
35. Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD. Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnestic mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2005;58 (5):730-5.
36. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2004;351 (1):56-67.
37. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for

Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med. 1997;336 (17):1216-22.

38. Grothe M, Heinsen H, Teipel S. Longitudinal measures of cholinergic forebrain atrophy in the transition from healthy aging to Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 2013;34 (4):1210-20.
39. Teipel S, Heinsen H, Amaro E, Jr., Grinberg LT, Krause B, Grothe M, et al. Cholinergic basal forebrain atrophy predicts amyloid burden in Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 2014;35 (3):482-91.
40. Davis KL. Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. Interview by Alice V. Luddington. Geriatrics. 1999;54 (2):42-7; quiz 8.
41. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science. 1982;215 (4537):1237-9.
42. Whitehouse PJ, Struble RG, Hedreen JC, Clark AW, White CL, Parhad IM, et al. Neuroanatomical evidence for a cholinergic deficit in Alzheimer's disease. Psychopharmacol Bull. 1983;19 (3):437-40.
43. Hansen LA, Deteresa R, Tobias H, Alford M, Terry RD. Neocortical morphometry and cholinergic neurochemistry in Pick's disease. Am J Pathol. 1988;131 (3):507-18.
44. Mesulam MM, Asuncion Moran M. Cholinesterases within neurofibrillary tangles related to age and Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1987;22 (2):223-8.
45. Mesulam MM, Mufson EJ, Rogers J. Age-related shrinkage of cortically projecting cholinergic neurons: a selective effect. Ann Neurol. 1987;22 (1):31-6.
46. Emre M, Heckers S, Mash DC, Geula C, Mesulam MM. Cholinergic innervation of the amygdaloid complex in the human brain and its alterations in old age and Alzheimer's disease. J Comp Neurol. 1993;336 (1):117-34.
47. Aguilera IM, Vaughan RS. Calcium and the anaesthetist. Anaesthesia. 2000;55 (8):779-90.
48. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. J Clin Invest. 1970;49 (2):318-34.
49. Ulusoy N PC. Sıvı-elektrolid dengesi bozuklukları. In: AH Ş, editor. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 23. Ankara: Türkiye klinikleri; 2003. p. 214-34.

50. Toescu EC, Verkhratsky A. The importance of being subtle: small changes in calcium homeostasis control cognitive decline in normal aging. Aging Cell. 2007;6 (3):267-73.
51. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverria I, Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. Ann Neurosci. 2017;24 (1):46-54.
52. Rosales-Corral S, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ. Diabetes and Alzheimer disease, two overlapping pathologies with the same background: oxidative stress. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:985845.
53. Bojarski L, Herms J, Kuznicki J. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease. Neurochemistry international. 2008;52 (4-5):621-33.
54. Brzyska M, Elbaum D. Dysregulation of calcium in Alzheimer's disease. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2003;63 (3):171-83.
55. Demuro A, Parker I, Stutzmann GE. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. J Biol Chem. 2010;285 (17):12463-8.
56. Kawahara M, Kuroda Y. Molecular mechanism of neurodegeneration induced by Alzheimer's beta-amyloid protein: channel formation and disruption of calcium homeostasis. Brain Res Bull. 2000;53 (4):389-97.
57. Gürvit) H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. istanbul Nobel Matbaacılık; 2004.
58. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. American journal of Alzheimer's disease and other dementias. 2008;23 (1):67-76.
59. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. Ann Neurol. 1991;30 (6):817-24.
60. Rocca WA, Amaducci LA, Schoenberg BS. Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1986;19 (5):415-24.
61. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science. 2006;314 (5800):777-81.

62. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature. 1991;349 (6311):704-6.
63. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature. 1995;375 (6534):754-60.
64. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science. 1995;269 (5226):973-7.
65. Çınar N. Alzheimer hastalığında epidemiyoloji ve klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2012;5:1-6.
66. Figen Yavlal HAG. Clinical Findings in Dementia. Nuclear Medicine Seminars 2016;3:134-8.
67. Bane TJ, Cole C. Prevention of Alzheimer disease: The roles of nutrition and primary care. Nurse Pract. 2015;40 (5):30-5; quiz 5-6.
68. Farlow MR. Cholinesterase inhibitors: relating pharmacological properties to clinical profiles: Introduction. Int J Clin Pract Suppl. 2002 (127):1-5.
69. Farlow MR, Evans RM. Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. Neurology. 1998;51 (1 Suppl 1):S36-44; discussion S65-7.
70. YÜKSEL N. Alzheimer Hastalığının Ilaçla Tedavisi. klinik Psikiyatri. 2000;3:137-41.
71. R Y. Kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.
72. Barrett KE BS, Boitano S, Brooks HL. Learning, memory, language and speech. 23 ed. Gökbel H, editor: Nobel Tıp Kitabevi; 2011.
73. Elden M. Hedefkitle davranışlarını etkileyen psikolojik bir faktör olarak öğrenme: Öğrenme ve reklam ilişkisi. Gazi ÜniversitesiİletişimFak Dergisi. 2003;18.
74. Karakas S. A descriptive framework for information processing: an integrative approach. International journal of hpsychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology. 1997;26 (1-3):353-68.

75. Handan Can Sk. BilişselSüreçlerde Alzheimer TipiDemansa Bağlı Değişiklikler. Klinik Psikiyatri 2005;8:37-47.
76. Mutlu O, Ulak G, Belzung C. Effects of nitric oxide synthase inhibitors 1- (2-trifluoromethylphenyl)--imidazole (TRIM) and 7-nitroindazole (7-NI) on learning and memory in mice. Fundamental & clinical pharmacology. 2011;25 (3):368-77.
77. Karabeg MM, Grauthoff S, Kollert SY, Weidner M, Heiming RS, Jansen F, et al. 5-HTT deficiency affects neuroplasticity and increases stress sensitivity resulting in altered spatial learning performance in the Morris water maze but not in the Barnes maze. PloS one. 2013;8 (10):e78238.
78. Albright TD, Kandel ER, Posner MI. Cognitive neuroscience. Current opinion in neurobiology. 2000;10 (5):612-24.
79. YILDIRIM C. Sıçanlarda Euterpe olerecea'nın öğrenme –bellek üzerindeki etkileri [Doktora Tezi]: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2017.
80. Çelebi A. Farelerde skopolamin ile oluşturulan demans modelinde agomelatin'in etkilerinin araştırılması 2019: Dicle Üniversitesi; 2019.
81. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. Acta Neurol Scand Suppl. 1996;165:63-71.
82. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. Neuropsychologia. 2000;38 (3):252-71.
83. Öktem Ö. Alzheimer hastalığınınn erken, orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. Ankara Çizgi Tıp Yayınev; 2003. 101-11. p.
84. Spinnler H, Dellasala S, Bandera R, Baddeley A. Dementia, Aging, and the Structure of Human-Memory. Cognitive Neuropsych. 1988;5 (2):193-211.
85. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. Nature. 2003;426 (6966):517-24.
86. Minke B. TRP channels and Ca+2 + signaling. Cell Calcium. 2006;40 (3):261-75.
87. Montell C. The TRP superfamily of cation channels. Sci STKE. 2005;2005 (272):re3.
88. Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR (I)P through a world of multifunctional cation channels. Pflugers Arch. 2005;451 (1):1-10.

89. Voets T, Talavera K, Owsianik G, Nilius B. Sensing with TRP channels. Nat Chem Biol. 2005;1 (2):85-92.
90. Kheradpezhouh E, Barritt GJ, Rychkov GY. Curcumin inhibits activation of TRPM2 channels in rat hepatocytes. Redox Biol. 2016;7:1-7.
91. Yamamoto S, Wajima T, Hara Y, Nishida M, Mori Y. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2007;1772 (8):958-67.
92. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell. 2012;148 (6):1204-22.
93. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. Physiol Rev. 2007;87 (1):165-217.
94. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neurochemistry international. 2004;45 (5):583-95.
95. Kheradpezhouh E, Zhou FH, Barritt GJ, Rychkov GY. Oxidative stress promotes redistribution of TRPM2 channels to the plasma membrane in hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2018;503 (3):1891-6.
96. Beech DJ, Muraki K, Flemming R. Non-selective cationic channels of smooth muscle and the mammalian homologues of Drosophila TRP. J Physiol. 2004;559 (Pt 3):685-706.
97. Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, Schweig U, Trost C, Weissgerber P, et al. Lack of an endothelial store-operated Ca+2 + current impairs agonist-dependent vasorelaxation in TRP4-/- mice. Nat Cell Biol. 2001;3 (2):121-7.
98. Hofmann T, Schaefer M, Schultz G, Gudermann T. Transient receptor potential channels as molecular substrates of receptor-mediated cation entry. J Mol Med (Berl). 2000;78 (1):14-25.
99. Lee-Kwon W, Wade JB, Zhang Z, Pallone TL, Weinman EJ. Expression of TRPC4 channel protein that interacts with NHERF-2 in rat descending vasa recta. Am J Physiol Cell Physiol. 2005;288 (4):C942-9.
100. Philipp S, Trost C, Warnat J, Rautmann J, Himmerkus N, Schroth G, et al. TRP4 (CCE1) protein is part of native calcium release-activated Ca+2 +-like channels in adrenal cells. J Biol Chem. 2000;275 (31):23965-72.

101. Tiruppathi C, Freichel M, Vogel SM, Paria BC, Mehta D, Flockerzi V, et al. Impairment of store-operated Ca+2 + entry in TRPC4 (-/-) mice interferes with increase in lung microvascular permeability. Circ Res. 2002;91 (1):70-6.
102. Torihashi S, Fujimoto T, Trost C, Nakayama S. Calcium oscillation linked to pacemaking of interstitial cells of Cajal: requirement of calcium influx and localization of TRP4 in caveolae. J Biol Chem. 2002;277 (21):19191-7.
103. Bollimuntha S, Selvaraj S, Singh BB. Emerging roles of canonical TRP channels in neuronal function. Adv Exp Med Biol. 2011;704:573-93.
104. Freichel M, Vennekens R, Olausson J, Stolz S, Philipp SE, Weissgerber P, et al. Functional role of TRPC proteins in native systems: implications from knockout and knock-down studies. J Physiol. 2005;567 (Pt 1):59-66.
105. Sun Y, Sukumaran P, Bandyopadhyay BC, Singh BB. Physiological Function and Characterization of TRPCs in Neurons. Cells. 2014;3 (2):455-75.
106. ERAÇ Y. TRPC Gen Ailesinin Yaşa Bağli Ayrimsal Ekspresyonu Ve Değişen Vasküler Reaktivite Profilleri: Ege Üniversitesi 2007.
107. Bukhari SN, Lauro G, Jantan I, Fei Chee C, Amjad MW, Bifulco G, et al. Anti-inflammatory trends of new benzimidazole derivatives. Future Med Chem. 2016;8 (16):1953-67.
108. McDaniel SS, Platoshyn O, Wang J, Yu Y, Sweeney M, Krick S, et al. Capacitative Ca (2+) entry in agonist-induced pulmonary vasoconstriction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001;280 (5):L870-80.
109. Ng LC, Gurney AM. Store-operated channels mediate Ca (2+) influx and contraction in rat pulmonary artery. Circ Res. 2001;89 (10):923-9.
110. Riccio A, Li Y, Moon J, Kim KS, Smith KS, Rudolph U, et al. Essential role for TRPC5 in amygdala function and fear-related behavior. Cell. 2009;137 (4):761-72.
111. Strubing C, Krapivinsky G, Krapivinsky L, Clapham DE. TRPC1 and TRPC5 form a novel cation channel in mammalian brain. Neuron. 2001;29 (3):645-55.
112. Strubing C, Krapivinsky G, Krapivinsky L, Clapham DE. Formation of novel TRPC channels by complex subunit interactions in embryonic brain. J Biol Chem. 2003;278 (40):39014-9.
113. Abramowitz J, Birnbaumer L. Physiology and pathophysiology of canonical transient receptor potential channels. FASEB J. 2009;23 (2):297-328.

114. Hui H, McHugh D, Hannan M, Zeng F, Xu SZ, Khan SU, et al. Calcium-sensing mechanism in TRPC5 channels contributing to retardation of neurite outgrowth. J Physiol. 2006;572 (Pt 1):165-72.
115. Wang Y, Bu J, Shen H, Li H, Wang Z, Chen G. Targeting Transient Receptor Potential Canonical Channels for Diseases of the Nervous System. Current drug targets. 2017;18 (12):1460-5.
116. Li Y, Jia YC, Cui K, Li N, Zheng ZY, Wang YZ, et al. Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor. Nature. 2005;434 (7035):894-8.
117. Briguglio I, Piras S, Corona P, Gavini E, Nieddu M, Boatto G, et al. Benzotriazole: An overview on its versatile biological behavior. Eur J Med Chem. 2015;97:612-48.
118. Dupuy J, Alvinerie M, Menez C, Lespine A. Interaction of anthelmintic drugs with P-glycoprotein in recombinant LLC-PK1-mdr1a cells. Chem Biol Interact. 2010;186 (3):280-6.
119. Zhu Y, Lu Y, Qu C, Miller M, Tian J, Thakur DP, et al. Identification and optimization of 2-aminobenzimidazole derivatives as novel inhibitors of TRPC4 and TRPC5 channels. Br J Pharmacol. 2015;172 (14):3495-509.
120. Honea RA, Cruchaga C, Perea RD, Saykin AJ, Burns JM, Weinberger DR, et al. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's disease neurodegeneration. PloS one. 2013;8 (9):e76001.
121. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. Behav Brain Res. 2014;263:210-6.
122. Rosenblum S, Smith TN, Wang N, Chua JY, Westbroek E, Wang K, et al. BDNF Pretreatment of Human Embryonic-Derived Neural Stem Cells Improves Cell Survival and Functional Recovery After Transplantation in Hypoxic-Ischemic Stroke. Cell Transplant. 2015;24 (12):2449-61.
123. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004;22 (3):123-31.

124. Levada OA, Cherednichenko NV. [Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf): Neurobiology and Marker Value in Neuropsychiatry]. Lik Sprava. 2015 (3-4):15-25.
125. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. Journal of visualized experiments: JoVE. 2017 (126).
126. Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. Nature protocols. 2006;1 (3):1306-11.
127. Müge Şirvancı Yalabık TU, Feyza Arıcıoğlu. Streptozotosin ile Oluşturulan Deneysel Alzheimer Modelinde Agmatinin Etkilerinin Araştırılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2013;3:145-53.
128. Ayşegül KÜÇÜK AG. Anxiety Models in Experimental Animals and Evaluation of Anxiety 2005;14 (3):2009-17.
129. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. Eur J Pharmacol. 2003;463 (1-3):3-33.
130. Aslı AYKAÇ KS, Cahit TAŞKIRAN. Models of rat behavior used for studies of anxiety. Marmara Medical Journal. 2015;28:1-7.
131. Li XL, Aou S, Hori T, Oomura Y. Spatial memory deficit and emotional abnormality in OLETF rats. Physiology & behavior. 2002;75 (1-2):15-23.
132. Arendash GW, King DL, Gordon MN, Morgan D, Hatcher JM, Hope CE, et al. Progressive, age-related behavioral impairments in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin-1 transgenes. Brain research. 2001;891 (1-2):42-53.
133. Thorsell A, Caberlotto L, Rimondini R, Heilig M. Leptin suppression of hypothalamic NPY expression and feeding, but not amygdala NPY expression and experimental anxiety. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2002;71 (3):425-30.
134. Moragrega I, Carrasco MC, Vicens P, Redolat R. Spatial learning in male mice with different levels of aggressiveness: effects of housing conditions and nicotine administration. Behav Brain Res. 2003;147 (1-2):1-8.

135. Carvajal CC, Vercauteren F, Dumont Y, Michalkiewicz M, Quirion R. Aged neuropeptide Y transgenic rats are resistant to acute stress but maintain spatial and non-spatial learning. Behav Brain Res. 2004;153 (2):471-80.
136. Rimondini R, Agren G, Borjesson S, Sommer W, Heilig M. Persistent behavioral and autonomic supersensitivity to stress following prenatal stress exposure in rats. Behav Brain Res. 2003;140 (1-2):75-80.
137. Riedel G, Kang SH, Choi DY, Platt B. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: reversal by donepezil. Behav Brain Res. 2009;204 (1):217-25.
138. Xiang GQ, Tang SS, Jiang LY, Hong H, Li Q, Wang C, et al. PPARgamma agonist pioglitazone improves scopolamine-induced memory impairment in mice. The Journal of pharmacy and pharmacology. 2012;64 (4):589-96.
139. Han RW, Yin XQ, Chang M, Peng YL, Li W, Wang R. Neuropeptide S facilitates spatial memory and mitigates spatial memory impairment induced by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in mice. Neurosci Lett. 2009;455 (1):74-7.
140. SoukhakLari R, Moezi L, Pirsalami F, Ashjazadeh N, Moosavi M. Curcumin ameliorates scopolamine-induced mice memory retrieval deficit and restores hippocampal p-Akt and p-GSK-3beta. Eur J Pharmacol. 2018;841:28-32.
141. Chintoh A, Fulton J, Koziel N, Aziz M, Sud M, Yeomans JS. Role of cholinergic receptors in locomotion induced by scopolamine and oxotremorine-M. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2003;76 (1):53-61.
142. Şahin Ş. Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelleri. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2012;5:102-6.
143. Canberk Tomruk CŞ, Aylin Buhur, Kubilay Doğan Kılıç, Emel Öykü Çetin, Oytun Erbaş, Yiğit Uyanıkgil. The four horsemen of neurodegenerative diseases Alzheimer, Parkinson, Huntington and amyotrophic lateral skleroz; clinical definition and experimental models. clinical definition and experimental models FNG & Bilim Tıp Dergisi. 2018;4 (1):37-43.
144. Arora RK, Kaur N, Bansal Y, Bansal G. Novel coumarin-benzimidazole derivatives as antioxidants and safer anti-inflammatory agents. Acta Pharm Sin B. 2014;4 (5):368-75.

145. Bhrigu B, Siddiqui N, Pathak D, Alam MS, Ali R, Azad B. Anticonvulsant evaluation of some newer benzimidazole derivatives: design and synthesis. Acta Pol Pharm. 2012;69 (1):53-62.
146. Shingalapur RV, Hosamani KM, Keri RS, Hugar MH. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. Eur J Med Chem. 2010;45 (5):1753-9.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ali	**Soyadı**	GÜNEŞ
Doğum Yeri	Elâzığ	**Doğum Tarihi**	01.03.1976
Uyruğu	TC	**Tel**	05055018622
E-posta	aligunes@ahievran.edu.tr	**ORCID No**	0000-0001-6878-9325

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD	2008
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi	2001
Lise	Elâzığ İmam Hatip Lisesi	1994

İŞ DENEYİMİ

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
Dekan Yrd.	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	2
Başhekim Yrd.	Dicle Üniversitesi Hastaneleri	1,5
Tıbbi Hizmetler Bşk.	Diyarbakır Kamu Hastaneleri Genel Sekreterliği	2
Başhekim	Hakkâri Devlet Hastanesi	2,5

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/ YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
68,75								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

10.EKLER

10.1. Etik Kurul İzin Formu

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)

EFQM Committed to excellence

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ
08.06.2016	3	Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

KARAR

"Deneysel Alzheimer benzeri demans modelinde TRPC4/C5 inhibitörü M084'ün etkilerinin araştırılması." konulu ve **2016/24** protokol numaralı araştırma projesi Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet ONAY
Fen Fak. Biyoloji AD
(BAŞKAN V.)

Doç. Dr. Savaş KAYA
Tıp Fak. İmmünoloji AD
(Raportör)

Prof. Dr. Berna GÜNEY SARUHAN
Veteriner Fak. Hist. ve Embr. AD
(ÜYE)

Doç. Dr. Abdurrahman ABAKAY
Tıp Fak. Göğüs Hast. AD
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Salih KAYA
Veteriner Fak. Fizyoloji AD
(ÜYE)

Mehmet Yavuz KAHRAMAN
Öğretmen
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. M Hüseyin ALKAN
Eczacılık Fak. Biyokimya AD
(ÜYE)

Ferhat DEMİR
Veteriner Hekim
(ÜYE)

Dicle Üni. Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)
Tel: 0 412 248 83 31/4062, Fax: 2488431, E-Posta: dusam@dicle.edu.tr Web: www.dicle.edu.tr/merkez/sagmer

10.2. Tez İntihal Formu

10.2. Tez İntihal Formu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Ali GÜNEŞ
ÖĞRENCİ NO	12856006
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2019-2020
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI	Tıbbi Farmakoloji
PROGRAM	Doktora
TEZ KONUSU	DENEYSEL ALZHEİMER BENZERİ DEMANS MODELİNDE TRPC4/5 İNHİBİTÖRÜ M084'ÜN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	71
BENZERLİK ORANI	% 12
RAPORLAMA TARİHİ	29/06/ 2020

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 71 sayfalık kısmına ilişkin, 29/06/2020 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* .adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 12 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

☒ Kabul/Onay sayfaları hariç,
☒ Kaynakça hariç
☐ Alıntılar hariç/dâhil
☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Ali GÜNEŞ

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğunu bilgilerinize arz ederim.

Doç.Dr.Hasan AKKOÇ
TEZ DANIŞMANI

70

ORJİNALLİK RAPORU

DENEYSEL ALZHEİMER BENZERİ DEMANS MODELİNDE TRPC4/5 İNHİBİTÖRÜ M084'ÜN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%12	%8	%2	%9
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	%2
2	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	%1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
6	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
8	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<%1