

AYSEL ÇELİBİ	DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	YÜKSEKLİSANS TEZİ	DIYARBAKIR- 2019
---------------------	---	--------------------------	-------------------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FARELERDE SKOPOLAMİN İLE OLUŞTURULAN DEMANS
MODELİNDE AGOMELATİN'İN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Aysel ÇELEBİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral ERDİNÇ

DİYARBAKIR-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FARELERDE SKOPOLAMİN İLE OLUŞTURULAN DEMANS
MODELİNDE AGOMELATİN'İN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Aysel ÇELEBİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral ERDİNÇ

DİYARBAKIR-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Aysel ÇELEBİ'nin hazırladığı “ Farelerde skopolamin ile oluşturulan demans modelinde agomelatin'in etkilerinin araştırılması” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../20..

Danışman : Prof. Dr. Meral ERDİNÇ

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Meral ERDİNÇ

Üye Prof. Dr. Ensari GÜNELİ

Üye Doç. Dr. İlker KELLE

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

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BiLGİN

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.

16/07/2019

Ecz. Aysel ÇELEBİ

İmza

TEŞEKKÜR

Yükseklisans eğitimim boyunca her türlü bilgisini, ilgisini, desteğini esirmeyip bu süreç boyunca bana yol gösteren sayın danışman hocam Prof. Dr. Meral ERDİNÇ' e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım öncesinde ve sonrasında bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyip bize zaman ayırıp sabırla kıymetli bilgilerini aktaran sayın hocalarım Doç. Dr. Hasan AKKOÇ' a ve Doç. Dr. İlker KELLE' ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında tecrübelerini aktarıp her aşamada zamanını ve yardımını esirgemeyip yanımızda olan Arş.Gör. Emre UYAR' a teşekkürü borç bilirim.

Her türlü yardım ve desteğini esirgemeyip beni motive eden yüksekisans eğitimim boyunca birlikte olduğumuz her anı daha zevkli kılan canım arkadaşım Ecz. Helin KAYA' ya, bilgi ve birikimlerini paylaşıp her aşamada bana yol gösteren canım abim Remzi ÇELEBİ' ye, her sıkıntımı ve sorunumu benimle birlikte çözmeye çalışıp destek olan ablam Edibe ÇELEBİ' ye teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım.

Ecz. Aysel ÇELEBİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ONAY	
BEYAN	İ
TEŞEKKÜR	İİ
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	İİİ
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	Vİİİ
TABLolar DİZİNİ	İX
1. ÖZET	1
1.1.Türkçe Özet.....	1
1.2. İngilizce Özet	3
2.GİRİŞ VE AMAÇ	4
3.GENEL BİLGİLER	7
3.1.Santral Sinir Sistemi'nin Önemli Nöromediyatörleri	7
3.1.1.Amin yapılı nöromediyatörler.....	7
3.1.1.1.Dopamin.....	7
3.1.1.2.Noradrenalin.....	8
3.1.1.3.Adrenalin.....	9
3.1.1.4.Serotonin	9
3.1.1.5.Asetilkolin.....	11
3.1.2.Aminoasit yapılı nöromediyatörler	12
3.1.2.1.Glutamat.....	12
3.1.2.2.GABA	13
3.2.Öğrenme ve Bellek.....	14
3.2.1. Öğrenme.....	14
3.2.1.1.Nonasosiyatif Öğrenme.....	14
3.2.1.2.Asosiyatif Öğrenme	15
3.2.2. Bellek	16
3.2.2.1. Kısa Süreli Bellek	16
3.2.2.2. Orta Uzun Süreli Bellek.....	17
3.2.2.3. Uzun Süreli Bellek	17

3.2.2.4. Belleğin Pekiştirilmesi (Konsolidasyon).....	18
3.3.Öğrenme ve Bellekte Önemli Beyin Bölgeleri	18
3.4.Demens.....	20
3.5.Alzheimer.....	23
3.5.1.Alzheimer Epidemiyolojisi	23
3.5.2.Alzheimer Klinik Belirtileri	24
3.5.3.Alzheimer Tanı Kriterleri.....	25
3.5.4. Alzheimer Risk Faktörleri.....	26
3.5.5. Alzheimer Hastalığı'nın Patofizyolojisi.....	27
3.5.5.1. Genetik Mekanizmalar	27
3.5.5.2. Amiloid Hipotez ve Tau Proteini	28
3.5.5.3. İnflamatuvar Mekanizma ve Mitokondriyal Disfonksiyon.....	31
3.5.5.4. Oksidatif Stres.....	31
3.5.5.5. Kolinerjik Hipotez.....	32
3.5.6. Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisi ve Yeni İlaç Araştırmaları	33
3.5.6.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri ve Kolinerjik İlaçlar	33
3.5.6.2. NMDA Reseptör Antagonistleri	35
3.5.6.3. Sekretaz İnhibitörleri.....	37
3.5.6.4. Glikojen Sentaz Kinaz İnhibitörleri	38
3.5.6.5. Tamamlayıcı Tedaviler ve Diğer İlaç Araştırmaları	39
3.6.Agomelatin.....	42
3.6.1. Genel Bilgiler	42
3.6.2. Farmakokinetik Özellikler	43
3.6.3. Farmakodinamik Özellikler	43
3.6.4. Klinik Etkinliği ve Tolerabilite	45
3.6.5. Bilişsel Fonksiyonlar, Öğrenme ve Bellek Üzerindeki Etkileri.....	46
3.6.6. Yan Etki Profili	47
3.6.7. İlaç Etkileşimleri	48
3.6.8. Gebelik ve Emzirmede Güvenirlilik	49
3.6.9. Güncel Literatürde Kullanım Alanları	49
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
4.1. Gereç	53

4.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	53
4.1.2. Kullanılan Deneş Hayvanları.....	53
4.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	53
4.2. Yöntem.....	54
4.2.1. Deneşsel Gruplar	54
4.2.2. Davranış Testleri	55
4.2.2.1.Pasif sakınma testi.....	55
4.2.2.2. Açık alan testi (Lokomotor aktivite tayini).....	55
4.2.2.3.Yabancı obje tanıma testi	55
4.2.2.4.Modifiye yükseltilmiş artı labirenti.....	56
4.2.3. Biyokimyasal İnceleme.....	56
4.2.4. İstatiksel Analiz.....	57
5.BULGULAR	58
5.1. Deneklerdeki Ağırlık Değişimi	58
5.2.Pasif Sakınma Testi Bulguları.....	59
5.3.Açık Alan Testi Bulguları	60
5.4. Yabancı Objeye Tanıma Testi Bulguları	63
5.5. Modifiye Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulguları	64
5.6.Biyokimyasal Bulgular	65
6.TARTIŞMA	69
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	74
8.KAYNAKLAR	75
9.ÖZGEÇMİŞ	103
10.EKLER	104
10.1. Etik Kurul İzin Formu.....	104
10.2. Tez İntihal Formu.....	105
11. ORJİNALLİK RAPORU	106

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	:5-hidroksi triptamin
ACh	:Asetilkolin
AGO	:Agomelatin
AMPA	:2- Amino 3 - Hidroksi - 5 metil - 4 - izoksazol - propionik asit
ApoE	:Apolipoprotein E
APP	:Amiloid prekürsör protein
Aβ	:Amiloid beta
BACE1	: β -sekretaz
BDNF	:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CaMKII	:Ca ⁺² / kalmodulin bağımlı protein kinaz II
Camp	:Siklik adenzin monofosfat
Cgmp	:Siklik guanin mono fosfat
CLU	:Clusterin geni
COX-2	:Siklooksijenaz-2
CR1	:Komplement C3b protein reseptör geni
CYP450	:Sitokrom p450
DA	:Dopamin
DMSO	:dimetil sülfoksit
DON	:Donepezil.
DOPAC	:3,4-Dihidroksifenilasetik asit
DSM-IV	:Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FNMT	:Feniletanolamin N-metil transferaz
GABA	:Gama-aminobütirik asit
GAD	:glutamik asit dekarboksilaz
GPX	:Glutasyon peroksidaz
GSH	:Tripeptid glutasyon
GSK-3	:Glikojen sentaz kinaz-3
HVA	:Homovanilik asit
i.p	:İntraperitoneal
KOMT	:Katekol-O-metiltransferaz
LRP1	:Düşükdensiteli lipoprotein reseptör-ilişkili protein1

LTP	:Uzun süreli potansiyalizasyon
MAO	:Monoaminoksidaz
MDA	:Malondialdehit
NA	:Noradrenalin
NCAM	:Nöronal hücre adezyon molekülü
NFY	:Nörofibriler yumak
NINCDS-ADRDA	:Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme- Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği
NMDA	:N-metil-d-aspartat
NO	:Nitrik oksid
NSAİİ	:Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PBS	:Fosfat Buffered Salin
PCA	:p-kloroamfetamin
PICALM	:Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly proteini kodlayan gen
PS	:Presenilin
SCN	:Suprakiazmatik nükleus
SCO	:Skopolamin
SERT	:Serotonin transportörü
SOD	:Superoksit dismutaz
SORL1	:Sortilin-related receptor
SSS	:Santral sinir sistemindeki
THC	:2,2',4'-trihidroksikalkon

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Noradrenalin sentez basamakları.....	9
Şekil 2: Amiloid kaskad hipotezi.....	30
Şekil 3. Melatonin ve agomelatin'in kimyasal yapısı.....	42
Şekil 4. Deneklerin ağırlık değişimi	58
Şekil 5. Pasif sakınma testinde 1. gün ve 2. gün geçiş süreleri ortalamaları (sn).....	59
Şekil 6. Açık alan testinde deneklerin kat ettikleri toplam mesafe (cm).....	61
Şekil 7. Grupların açık alan testinde elde edilen hız (cm/sn)	61
Şekil 8. Deneklerin açık alan testinde santral alana giriş sayıları.....	62
Şekil 9. Deneklerin açık alan testinde santral alanda geçirdikleri süre.....	63
Şekil 10. Eski obje, yeni objeyle ilgilenme süresi ve indeksi.....	64
Şekil 11. Modifiye yükseltilmiş artı labirent testi bulguları	65
Şekil 12. BDNF düzeyleri (ng/gr doku).....	67
Şekil 13. GPX düzeyleri (ng/gr doku)	67
Şekil 14. SOD düzeyleri (ng/gr doku)	68

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. AH için FDA tarafından onaylanan ilaçların karşılaştırılması.....	36
Tablo 2. Deneklerin ilk ve son günlük ağırlıkları.....	58
Tablo 3. Pasif sakınma testi sonuçları.	59
Tablo 4. Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe ve hız sonuçları	60
Tablo 5. Deneklerin açık alan testinde santral giriş sayıları ve burada geçirilen süre	62
Tablo 6. Yabancı obje tanıma testi sonuçları	64
Tablo 7. Modifiye Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçları.....	65
Tablo 8. BDNF, GPX, SOD sonuçları	66

Farelerde skopolamin ile oluşturulan demans modelinde agomelatin'in etkilerinin araştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı:Aysel ÇELEBİ

Danışman:Prof.Dr. Meral ERDİNÇ

Anabilim Dalı:Tıbbi Farmakoloji

1.1.ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada skopolamin ile oluşturduğumuz Alzheimer benzeri demans modelinde agomelatin'in bilişsel işlevler üzerindeki etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda 8-12 haftalık erkek BALB/c fareler 5 gruba ayrıldı. Demans oluşturmak için SCO grubuna 14 gün boyunca 3 mg/kg/gün skopolamin intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. SCO+AGO grubuna ise 14 gün boyunca skopolamin verilirken, 5-14. günler arası 10 mg/kg/gün agomelatin oral gavaj şeklinde tatbik edildi. DON grubuna 5 mg/kg/gün donepezil (i.p) kullanılmış ve agomelatin'in kognitif parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

İlaç uygulamalarını takiben, pasif sakınma, açık alan, yabancı obje tanıma ve modifiye yükseltmiş artı labirenti testi gerçekleştirilmiştir. Bilişsel fonksiyon ve antioksidan aktivite tayini için BDNF, GPX ve SOD seviyeleri incelenmiştir.

Bulgular:

Skopolamin uygulanan grupta öğrenme ve bellek parametrelerinin incelendiği pasif sakınma, modifiye yükseltmiş artı testi ve yabancı obje tanıma testinde kognitif fonksiyonların anlamlı derecede bozulduğu gözlemlenmiştir. Skopolamin ile birlikte agomelatin ve donepezil uygulanan gruplarda pasif sakınma, yabancı obje tanıma testinde skopolamin ile bozulan öğrenme ve belleğin bir miktar düzeldiği gözlemlense de bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan biyokimyasal ölçümlerde skopolamin grubunda nörodejeneratif hastalıklarda önemli rolü olan BDNF sentezinin kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığı

gözelemlenmekle birlikte ilaç uygulamasının BDNF düzeyindeki bu azalmayı önemli derecede artırdığı bulunmuştur. Antioksidan savunma enzimleri olan GPX ve SOD sentezi skopolamin grubunda kontrole göre anlamlı olarak azaldı. Agomelatin ve donepezil grubunda antioksidan enzimlerde skopolamin grubuna göre artma bulursa da istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Sonuç:

Skopolamin uygulamaları ile gerçekleşen bilişsel işlev bozuklukları, agomelatin uygulaması ile kısmen düzelmiş ve bu düzelmenin BDNF seviyelerinde meydana gelen artışa bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Agomelatin, Demans, Alzheimer, Skopolamin, BDNF

Investigation of the effects of agomelatin on scopolamine-induced dementia model in mice

Student's Surname and Name:ÇELEBİ, Aysel

Adviser of Thesis:Prof. Dr. Meral Erdiñ

Department:Medical Pharmacology

1.2. ABSTRACT

Aim:

In this study, we investigated the effects of agomelatin on cognitive functions in an Alzheimer-like dementia model with scopolamine.

Material and Method:

In our study, 8-12 weeks old male BALB/c mice subjects were divided into 5 groups. In order to form dementia, the SCO group received 3 mg / kg / day scopolamine i.p. for 14 days. SCO + AGO group was given scopolamine for 14 days, 10 mg / kg / day agomelatin oral gavage was administered 5-14. days. In the DON group, 5 mg / kg / day donepezil (i.p) was used and the effects of agomelatin on cognitive parameters were investigated.

Following drug administration, passive avoidance, open space, novel object recognition and a modified plus maze test were carried out. BDNF, GPX and SOD levels were examined to determine cognitive function and antioxidant activity.

Results:

It was observed that cognitive functions were significantly impaired in passive avoidance, modified elevated plus maze test and novel object recognition test which examined learning and memory parameters in scopolamine group. Although it was observed that the scopolamine deteriorated learning and memory improved slightly in the new object recognition test with agomelatin and donepezil with scopolamine, this improvement was observed It was not found as significant. In biochemical measurements, it was observed that BDNF synthesis, which has an important role in neurodegenerative diseases in scopolamine group, decreased significantly compared

to the control group and it was found that drug administration significantly increased this decrease in BDNF level. GPX and SOD synthesis, which are antioxidant defense enzymes, decreased significantly in scopolamine group compared to control. In agomelatine and donepezil group, antioxidant enzymes increased compared to scopolamine group but no statistical significance was found.

Conclusion:

Cognitive dysfunctions with scopolamine administration were partially improved by agomelatine administration and this improvement was attributed to the increase in BDNF levels.

Key Words: Agomelatine, Dementia, Alzheimer, Scopolamine, BDNF

2.GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, kişinin bilişsel durumunun önceki işlev seviyesinden düşüşüne neden olan çoklu bilişsel eksikliklerle karakterize klinik bir sendromdur. Günlük yaşam aktivitelerin etkilenmesinin yanı sıra psikolojik ve davranış bozuklukları, sosyal ve mesleki aktivelere bozulmalar gözlenir. Alzheimer hastalığı (AH), başta demans olmak üzere birçok patolojik durumların gözlemlendiği santral sistemin nörodejeneratif bir hastalığıdır (1). Bu hastalığın nedeni uzun yıllardır araştırılmakla birlikte hastalığın temelinde amiloid proteinlerin anormal işlevi sonucu beyinde biriken beta amiloid plaklar(2) ve nöron mikrotübüllerindeki tau proteinlerinin anormal fosforilasyonu sonucu gelişen nörofibriler yumaklar (3) olduğu bilinmektedir. Ayrıca infalamatuvar mekanizmaların, reaktif oksijen ve nitrojen gibi serbest radikallerin ve mitokondriyel disfonksiyonunun Alzheimer hastalığındaki önemli rolü son yıllarda araştırma konusu olmuştur (4).

AH' nın semptomları için geçerli tedavilerin temeli asetilkolin yararlanımının artırılarak azalan kolinerjik fonksiyonların güçlendirilmesine dayanmaktadır. Birçok araştırmacı özellikle kısa dönem bellekteki bozulmanın, kolinerjik işlevdeki bozulma ile paralel olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, kolinerjik muskarinik reseptörlerin skopolamin gibi bir ilaçla bloke edilmesi, Alzheimer hastalığındaki bellek bozukluğuna benzer şekilde, normal sağlıklı bireylerde de bellek bozukluğu ortaya çıkarabilmektedir ve bu yöntem sık kullanılan deneysel demans modellerinden biri olmuştur (5-7). Kolinerjik eksikliğin yaygın olduğu AH' nın erken dönem tedavisinde donepezil, rivastigmin, takrin, galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Kolinerjik sistem üzerinden etkili bu klasik ilaçlar, Alzheimer hastalarında işlevlerde düzelmeler sağlayabilmelerine ve hastalığın seyrini yavaşlatabilmelerine rağmen, hastalığın seyrini tamamen engelleyememektedirler. Bu durum, AH seyrinin yavaşlatılması için alternatif tedavi şekillerine gereksinim doğurmuştur.

Agomelatin, uyku- uyanıklık döngüsünde (sirkadiyen ritim) rol oynayan selektif melatonerjik MT₁ ve MT₂ reseptörlerini aktive eden ve santral sinir sistemindeki serotonerjik 5HT_{2c} reseptörlerini inhibe eden yeni bir antidepressan ilaçtır (8). Yapılan bir çalışmada melatonin reseptörlerinin farelerde öğrenme bağımlı

davranışlarda ve hafıza işlemlerinde önemli rol oynadığı görülmüştür (9). Başka bir çalışmada agomelatin ile tedavi edilen sıçanlarda, hipokampusa bağımlı kısa süreli belleğin akut strese bağlı olumsuz etkilerinin düzeldiği ve hafıza oluşumu için gerekli bileşenlerin hızlı bir şekilde uyarılıp öğrenmenin sağlandığı rapor edilmiştir (10). Ayrıca melatoninin, beta amiloid plakların oluşumunu engelleyip bu proteinlerin neden olduğu nöronal ölümlerin (11) ve tau proteinlerin anormal fosforilasyonunu engelleyip yumakların oluşumunu önlemesi AH' nda yararlı olabileceğini göstermiştir (12).

Bu çalışmamızda, skopolamin ile Alzheimer benzeri demans oluşturulmuş deneklerde, agomelatin'in etkileri incelenecektir. İlaç uygulamalarından sonra, ilaçların davranış üzerine olan etkisi açık alan, modifiye yükseltilmiş artı labirenti, pasif sakınma, yeni obje tanıma testi gibi gözlemsel davranış testleriyle ölçülmesinin ardından, deneklerden alınan hipokampal ve kortikal doku örneklerinde, ELİSA yöntemi beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) düzeyleri ölçülecektir.

Son yıllarda AH tedavi yaklaşımları antioksidanlar, antikolinesterazlar, antiamiloid beta ajanlar, anti-tau ajanlar, glutamaterjik N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, aşı tedavisi, kök hücre tedavisi ve nanoteknolojiye dayalı ilaç salıveren sistemler geliştirme yönündedir. Melatoninin oksidatif stresi azaltmasının yanı sıra öğrenme ve bellekte katkıları, AH patogenezinde yer alan proteinlere AH açısından olumlu etkilerinden dolayı tedavide melatonin agonisti olan agomelatin'in kullanımını tedaviye yeni bir yaklaşım getirmektedir. Bu çalışmamızda melatonin agonisti agomelatin'in bilişsel işlevler üzerinde etkileri incelendi. Elde edilecek sonuçların, agomelatin'in olası etkileri hakkında literatürde bulunan eksikliği doldurması ve ileride yapılacak çalışmalara ışık tutması amaçlandı.

3.GENEL BİLGİLER

3.1.Santral Sinir Sistemi'nin Önemli Nöromediyatörleri

Nöromediyatörler, nörotransmitter ve nöromodülatör kavramlarını da içine alan sinaps veya kavşaklarda uyarının geçişini sağlayarak iletişimden sorumlu olan temel maddelerdir. Nöromodülatörler tek başına sinaps içinde iletimi sağlayamazken impuls aşırımını düzenler, etkisi yavaş başlar ve uzun sürer. Nörotransmitterler ise etkileri hızlı başlar ve kısa sürer, impuls aşırımını yaparlar (13).

Presinaptik uçta sentez edilip burada depo edilirler. Sinir ucuna uyarı geldiğinde voltaja bağlı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla parsiyel ekzositozla sinaptik aralığa salınırlar. Salınan nöromediyatörler postsinaptik uçta kendine özgü reseptörlerini etkiledikten sonra postsinaptik uçta aktifleşen reseptörler ikinci ulaklar aracılığıyla bir dizi reaksiyonla istenen etkiyi sağlarlar. Sinaptik aralığa salınan nöromediyatörler ise; enzimatik yıkılma, sinir ucuna aktif transport sistemi ile geri alınma (reuptake), çevre hücrelerden sinir ucuna geri alınma (ekstranöronal uptake), difüzyon gibi mekanizmalarla elimine edilirler(13).

3.1.1.Amin yapılı nöromediyatörler

3.1.1.1.Dopamin

Santral sinir sistemi (SSS)'ndeki katekolaminlerin büyük bir bölümünü oluşturan dopamin (DA)'in ilk olarak Arvid Carlsson tarafından nörotransmitter olarak tanımlanması ve Paul Greengard tarafından hücre sinyal mekanizmasının açığa çıkarılması bu iki araştırmacıya 2000 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır(14).Tirozinden hareketle sentezlenen orta beyin dopaminerjik nöronlar beyindeki DA'nın ana kaynağıdır. DA içeren 4 ana yolak bulunmaktadır. Bunlar; substantia nigrayı neostriatuma bağlayan nigrostriatal yolak, ventral tegmental bölgeyi limbik yapılara bağlayan mezolimbik yolak, ventral tegmental bölgeyi limbik kortekse bağlayan mezokortikal yolak ve tuberobazal ventral hipotalamusta tuberoinfundibuler yolak(15). Nigrostriatal yolak, beyindeki dopaminerjik sistemin %80'ini içerir ve bireysel hareketlerin başlatılması, duyu-sal-motor koordinasyonundan sorumludur (16). Bu yolaktaki hipoaktivite yani serebral DA tükenmesi Parkinsonun en ayırt edici özelliğidir(17). Mezolimbik ve

mezokortikal yolak motivasyon, haz, ödül duygusal davranışlar ile ilişkilidir. Bu yolaktaki hiperaktivitenin şizofrenin negatif semptomları ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Tuberoinfundibuler yolak ise ön hipofizden prolaktin salınımını kontrol etmektedir (18). Otizm, çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu uyuşturucu bağımlılığı gibi patolojik durumlarda DA disfonksiyonu rapor edilmiştir. Yaklaşım, tüketim ve bağımlılık gibi ödül arayan davranışlarla da yakından ilişkili olduğu görülmüştür (19).

DA reseptörleri, D₁ benzeri reseptörleri (D_{1A-1D}, D₅) ve D₂ benzeri reseptörleri (D₂, D₃, D₄) şeklinde 2 kategoriye ayrılmıştır. Bu reseptörler, G proteinine kenetli (metabotropik) reseptörlerdir. D₁ benzeri reseptörler G_S proteini ile ilişkilidir ve adenilat siklazı aktive eder, hücrel fosforilasyonu uyarır. D₂ benzeri reseptörler ise G_I proteini ile ilişkili olup adenilat siklaz aktivitesini azaltıp hücrel fosforilasyonu inhibe eder ve dorsal striatum, nükleus akübenste ventral tegmental bölge ve substantia nigra gibi dopaminerjik aktivitenin yoğun olduğu bölgelerde bulunurlar. Bu reseptörün şizofreni ve parkinsonda esas görev aldığı düşünülmektedir. Nöroleptiklerle dopamin D₂ reseptörünün %70 bloklanması, şizofrenideki pozitif semptomları ve halüsinasyonları kaldırdığı görülmüştür (16,20,21).

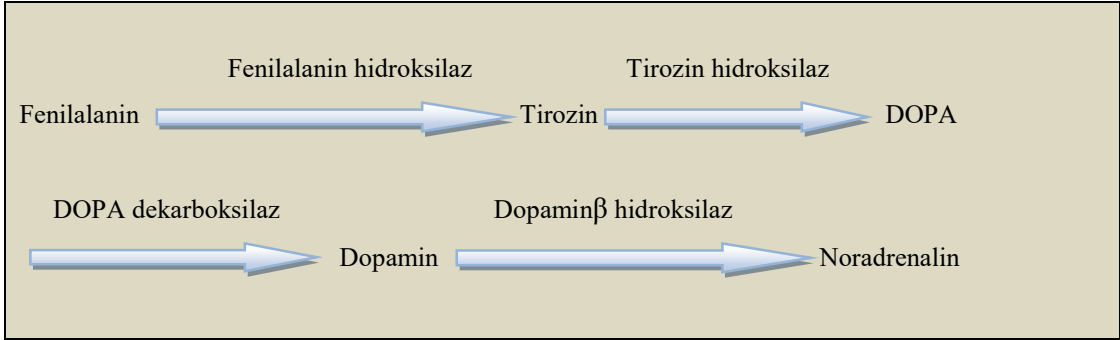
DA'nın temel metabolitleri 3,4-Dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ve homovanilik asit (HVA) olup bu reaksiyonları sağlayan enzimler ise monoaminoksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferaz (KOMT)'dir (22).

3.1.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin (NA) salgılayan nöronların en büyük kümesi retiküler formasyonda bulunur ve bu nöronların yaklaşık %50'si ise retiküler formasyondaki locus coeruleus'tadır. Santral NA nöronlarının serebellum, ön beyin ve spinal korduna içine alan birçok SSS' de uzantıları bulunmaktadır. Santral NA nöronları retiküler aktivatör sistemin önemli bir parçasını oluşturmaktadır ve uyanıklık ile uyarılmayı devam ettirmede önemli bir rol oynarlar. Ayrıca duygudurumun düzenlenmesi, öğrenme, motivasyon, dikkat, bellek, çevreye karşı verilen tepkilerin kontrolü ve dürtü kontrolü üzerine de etkilidirler (23).

NA öncül maddesi de DA'da olduğu gibi tirozindir. Tirozin, taşıyıcı sistemde Na⁺ ile birlikte hücre içine alınmaktadır. Tirozin hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir

ve L-dihidroksi fenilalanin (L-DOPA) oluşmaktadır. Bu aşama NA sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. (24).



Şekil 1. Noradrenalin sentez basamakları

DA, aktif transport ile vezikül içerisine alınmaktadır. Bu pompaya veziküler amin pompası adı verilir. Veziküler amin pompası rezepin tarafından bloke edilmektedir. Vezikül içerisinde bulunan dopamin β -hidroksilaz enzimi ise DA'yı NA'ya çevirmektedir (12). NA SSS'in çoğu yerinde eksitator etki göstermektedir. Locus coeruleus bölgesindeki nöronlarda ise α_2 'ye bağlı inhibitör etki ön plandadır ve presinaptik inhibisyon yapar. NA kotransmiteri ise nöropeptid Y'dir (24).

3.1.1.3. Adrenalin

NA sentezinden sonraki basamakta feniletanolamin N-metil transferaz (FNMT) enzimi ile adrenalin sentezlenir. Adrenerjik nöronlar, SSS'de sınırlı bir bölgede ve az sayıda bulunur. Adrenerjik nöron somalarına, yalnız medulla oblongata içindeki retiküler formasyonda küçük kümeler halinde rastlanılmıştır. Bu nöronlarda nöropeptid Y ve P maddesinin kofaktör olarak adrenalin ile birlikte bulunduğu saptanmıştır ve bu nöronların duygudurum ve davranış üzerindeki katkıları tartışmalıdır (13,15).

3.1.1.4. Serotonin

Serotonin, 5-hidroksitriptamin (5-HT)'dir ve L-triptofan'dan sentezlenir. L-triptofan'dan triptofan hidroksilaz enzimiyle 5-hidroksitriptofan oluşumundan sonra L-aminoasit dekarboksilaz enzimiyle 5-HT sentezlenir ve presinaptik nöronlarda büyük çaplı veziküllerde depolanır (25). Veziküllerden sitoplazmaya sızan 5-HT ise MAO-A ve MAO-B tarafından oksidatif deaminasyonla 5-hidroksiindolasetik asid'e (5HIAA) dönüşerek inaktive olur. 5-HIAA'nın 24 saatte idrardan atılan miktarı

vücutta serotonin sentezinin ve yıkımının bir göstergesidir (26). Parsiyel ekzositozla sinaps aralığına salınan 5-HT, postsinaptik 5-HT reseptörlerine veya otoreseptörlerine bağlandıktan sonra temel olarak nörona tekrar kullanılmak üzere geri alınma mekanizmasıyla inaktive edilir. Bu mekanizmada 5-HT'nin özgü taşıyıcısı, serotonin transportörü (SERT) rol almaktadır (27). 5-HT'nin 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, 5HT₇ olmak üzere 7 reseptörü tanımlanmıştır. 5HT₃ reseptörü Na⁺/K⁺ iyon kanalı ile kenetli iken diğer reseptörleri G proteini ile kenetlidir. 5-HT reseptörlerinin 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C}, 5HT_{1C}, 5HT_{1D} gibi altıpteri tanımlanmıştır ve bunlar da G proteini kenetlidir (28).

Serotonerjik sistemin nöronları beyinde neredeyse tümüyle rafe nukleuslarında, orta beyinden medulla oblongataya uzanan bir hat üzerindedirler. Az sayıda serotonerjik nöronlar ise retiküler formasyonda bulunur (29).SSS dışındaki serotonin sentezi, enterokromafin hücreleri ve daha az ölçüde trombositler ile sınırlıdır(30). Vücut serotonininin yaklaşık % 90-95'i periferde bulunur ve çoğunlukla trombositler ve enterokromafin hücrelerinde depolanır (31).

Serotonerjik sistemin duygudurum düzenlenmesi, korku ve anksiyete, öğrenme ve bellek, bilişsel kontrol, iştah ve yemenin düzenlenmesi, uyku, cinsel işlevler, dürtü kontrolü, gelişimsel davranışın düzenlenmesi, vasküler tonusun düzenlenmesi, ağrı, dürtüsellik ve irritabilite üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (24,32). Yapılan birçok çalışma 5-HT'nin öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Genel olarak, 5-HT düzeyinin artmasının öğrenme ve belleği olumsuz etkilediği, serotonerjik aktivitenin azalması belleği olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Fakat bu çalışmalar 5-HT'nin öğrenme ve bellek üzerindeki bu etkilerini net olarak göstermemektedir ve hala tartışılmaktadır (33).

Altman ve ark. erkek Sprague-Dawley sıçanlarının öğrenmesini, p-kloroamfetamin (PCA) ile santral serotonerjik bölgelerde sitotoksik lezyonlar oluşturulduktan sonra pozitif olarak güçlendirilmiş karmaşık mekansal ayırım görevleri Taş 14 ünite T-labirenti ve sekiz kollu radyal-kol labirentinde değerlendirilmiştir . Taş labirentinde eğitilen PCA-lezyonlu hayvanlarda, ortalama hata sayısı ve ölçüme ulaşmak için gereken ortalama yol sayısı olarak ifade edilen öğrenme, önemli ölçüde artarken sekiz kollu radyal-kol labirentinde eğitilmiş PCA-lezyonlu hayvanların performansının, salin ile enjekte edilen hayvanlardan önemli

ölçüde farklı olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada 5-HT'nin öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli olmasının yanında etkisinin selektif olduğunun altı çizilmiştir (34). Serotoninin aşırı salıverilmesinin, bellek performansının bozulmasına yol açtığı ve böylelikle bilişsel süreçlerde serotoninin önemli bir rol gösterdiği düşünülmektedir (35). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, serotonerjik nörotoksin olan 5,7-dihidroksitriptamin injeksiyonu ile beyinde 5-HT depleksiyonunun kısa süreli hafızada bozukluklara neden olduğu gözlemlenmiştir (36). Dolayısıyla 5-HT'nin öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamadığı için daha ileri literatür çalışmalarına ihtiyaç vardır.

3.1.1.5.Asetilkolin

SSS' de yaygın olarak bulunan asetilkolin (ACh), kolinerjik sinir uçlarında kolin asetiltransferaz enzimi yardımıyla kolin ile asetilkoenzim A'nın reaksiyonu sonucu oluşur. Sinaps aralığına salınan ACh kendine özgü reseptörlerine bağlandıktan sonra geri alınmaz, asetilkolinesteraz enzimi ile hidroliz edilir. Beyinde glia hücrelerinde ise psödokolinesteraz enzimi ile bu hidroliz olmaktadır. Asetilkolinesteraz enziminin G₁, G₂, G₃, G₄ şeklinde 4 farklı moleküler formu vardır. Alzheimer hastalarında en fazla azalma G₄ formunda olmaktadır ve bu hastalıkta ön beyin bazal kısmında oluşan nörotoksik plaklarda asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz birlikte bulunmaktadır(37-39). Kolinerjik sistemde esas olarak muskarinik ve nikotinik reseptörler bulunmaktadır. Muskarinik reseptörlerin M₁, M₂, M₃, M₄, M₅ olmak üzere 5 tipi vardır ve bu reseptörler G proteinine kenetlidir. M₁ ve M₄ reseptörler daha çok neokorteks, hipokampus, striatum gibi beynin ön kısmındaki yapılarda bulunurken M₂ ve M₃ daha çok beyin sapı ve serebellumda bulunmaktadır. M₂ otoreseptör olarak görev yapmaktadır ve asetilkolin salınmasını inhibe etmektedir (40,41). Alzheimer tipi senil demanslı ve presenil demanslı hastaların korteks ve hipokampusunda öğrenme ve bellekte rol oynadığı düşünülen bu reseptörün sinir uçlarında kısmi tahribatından dolayı azaldığı gözlemlenmiştir (42-44). Bu yüzden bu hastalığın tedavisinde kolinerjik aşırımı artıran donepezil, rivastigmin, galantamin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin kullanılması tedavinin temelini oluşturmaktadır (45,46). Skopolamin gibi kolinerjik muskarinik reseptörleri bloke eden ilaçlarla, normal sağlıklı bireylerde de ortaya çıkan Alzheimer hastalığındaki bellek bozukluğuna benzer bir durum ortaya çıktığı görülmüştür ve bu yöntem çalışmalarda

sıklıkla kullanılan deneysel demans modellerinden biri olmuştur (5-7,47,48). Nikotinik reseptörler ise Na^+ iyon kanalı ile kenetlidir ve hafıza, dikkat, lokomotor fonksiyonlar, ağrıyı algılama, ısı kontrolü, nikotin bağımlılığı gibi olaylarda rol almaktadır (49,50).

ACh seviyesinin ve reseptörlerinin aktivitesinin öğrenme ve bellekte önemli etkileri olduğu görülmüştür. Fakat bu ACh modülasyonunun hipokampusa bağlı öğrenme türlerine seçici olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda kolinerjik reseptör antagonisti olan skopolamin veya kolinerjik nörotoksinler, hipokampusa bağlı bellek olan mekansal hafızada kritik rol oynarken hipokampusa bağlı olmayan prosedürel hafızada önemli bir değişim görülmemiştir (51,52). Aynı zamanda ACh, sıklıkla γ -aminobütirik asit (GABA) ve glutamat ile beraber salınmaktadır ve bu da kolinerjik sistemin öğrenme üzerindeki etkilerinin karmaşık olduğunu göstermektedir (53).

3.1.2.Aminoasit yapılı nöromediyatörler

3.1.2.1.Glutamat

SSS'de yaygın bir şekilde bulunan hafıza, öğrenme, motor koordinasyon ve duygudurumun düzenlenmesinde rol oynayan ana eksitatör mediyatördür. Glutamat sinir ucunda glutaminaz enzimi aracılığıyla glutamin'in hidrolizlenmesi ile sentez edilirken glutamatın çok az bir kısmı ise krebs döngüsünde oksoglutarat'ın oksidasyonu ve transaminasyonu ile sentezlenir. Sinir ucundan Ca^{+2} bağımlı olarak salıverildikten sonra kendine özgü iyonotropik (NMDA(N-metil-d-aspartat), AMPA(2- Amino 3 - Hidroksi - 5 metil - 4 - izoksazol - propionik asit) ve kainat) ve metabotropik reseptörlerine bağlanıp reseptörlerini aktive ederler (13).

NMDA reseptörleri tetramerik yapıdadır ve katyon kanalı ($\text{Ca}^{+2}/\text{Na}^+/\text{K}^+$) ile kenetlidir. Bu reseptör kompleksi üzerinde glutamat, glisin, poliamin, Zn^{+2} , Mg^{+2} bağlanma bölgesi, fensiklidin veya ketamin gibi bazı anesteziklerin bağlandığı fensiklidin bağlanma bölgesi bulunmaktadır ve bu bölgeler reseptörü allosterik olarak modüle eder. NMDA reseptörünün aktivasyonu için glutamatın ve glutamatın ko-agonisti olan glisinin kendine özgü reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. Zn^{+2} , Mg^{+2} , fensiklidin ve benzerlerinin kendine özgü bağlanma noktalarına bağlanması katyon kanalını inhibe ederken glisin ve poliaminlerin kendine özgü

noktalara bağlanması glutamatın etkisini artırır. Hücrelerin depolarizasyonu ile Zn^{+2} , Mg^{+2} ortamdan uzaklaştırılırken hücre içine Na^+ ve az miktarda Ca^{+2} iyonları, hücre dışına K^+ geçişi olmaktadır. Ayrıca, NMDA reseptörleri AMPA ve kainat reseptörleriyle birlikte bulunur ve bu reseptörler yavaş aktive olan NMDA reseptörün hızlı depolarize olmasını sağlayıp çalışmasını kolaylaştırır(54).

Uzun süreli potansiyalizasyon (LTP), presinaptik uca veya sinirsel yola gelen nöronal iletimin sıklığının artışına bağlı olarak sinaptik bağlantının gücünde ve sayısında kalıcı artışla birlikte hipokampusta yeni nöron oluşumunu sağlayan bir mekanizmadır (55). Ayrıca klasik öğrenme ve bellek oluşumu modelinin de kanıtıdır (56). Presinaptik uçtan uzun süreli glutamat salınımı AMPA reseptörlerini aktive etmektedir. Depolarizasyon ile NMDA reseptörlerinin aktivasyonu Ca^{+2} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) aracılı sinyalleme kaskadını tetiklemektedir ve bu da LTP'nin indüklenmesini sağlamaktadır. Dolayısıyla bu da glutamatın öğrenme ve belleğin düzenlenmesinde, nöronal sağkalımda ve sinaptik plastisitesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (57,58)

3.1.2.2.GABA

GABA, beyinde diğer mediyatör sistemlerinin çeşitli bölgelerini baskılayan beynin ana inhibitör nöromediyatördür. $GABA_A$ ve $GABA_C$ reseptörleri ligand kapılı klorür (Cl^-) kanalları iken $GABA_B$ reseptörü G-protein ile kenetli bir metabotropik reseptördür(59). GABA sentezi, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi aracılığıyla sinir ucunda bulunan glutamik asidin dekarboksillenmesi ile olur. Depolarizasyon durumunda sinaptik aralığa parsiyel ekzositozla salınan GABA kendine özgü reseptörlerine bağlandıktan sonra nöronal uptake, glial uptake ve kısmen difüzyon ile sinir ucuna geri alınır. Sitoplazmaya geçen GABA ise GABA öncülü olan glutamik asidi sentezlemek üzere önce GABA transaminaz ile süksinik semialdehite daha sonra krebs döngüsüne girerek GABA şantı denen bir dizi reaksiyona uğrar (13,60).

SSS'de GABA seviyesinin çeşitli sebeplerle bozulmasının epilepsi, anksiyete, depresyon, alkolizm ve diğer madde bağımlılıkları, huntington hastalığı, bellek ve biliş bozuklukları ve uyku bozuklukları gibi durumlara neden olduğu ileri sürülmüştür (13,60).

3.2.ÖĞRENME VE BELLEK

3.2.1. Öğrenme

Öğrenme yaşantıya bağlı olarak kalıcı davranış değişiklikleri, bilgi, beceri ve deneyim kazanılması olarak tanımlanmaktadır. Nörofizyolojik olarak ise sinir sisteminde birtakım kimyasal, elektriksel ve yapısal değişikliklerle birlikte nöronlar arasında yeni sinaptik bağlantıların kurulması olarak açıklanmaktadır. Her yeni yaşantıda yeni bağlantılar kurulmaktadır ve tekrarlarla birlikte bu nöronlar arasındaki bağlantılar güçlenmektedir (61).

Öğrenme süreci çeşitli aşamalardan oluşmaktadır. İlk aşama, bilginin kodlanması ve ilişkilendirmesinden oluşan öğrenmenin sağlandığı belleğe alma sürecidir. İkinci aşama bilginin depolandığı kalıcı hale getirme ve yeniden şekillendirme sürecidir. Üçüncü aşamada ise öğrenilen bilgi taranıp geri çağrılarak hatırlanması sağlanır.

Öğrenme değişik şekillerde sınıflandırılır, en sık kullanılan sınıflandırma aşağıdaki gibidir (62).

1.Nonasosiyatif Öğrenme

- a.Habitüasyon (Alışma)
- b.Sensitizasyon (Hassaslaştırma)

2.Asosiyatif Öğrenme

- a.Şartlı refleks
- b.Operan koşullanma

3.2.1.1.Nonasosiyatif Öğrenme

Organizmanın tek bir uyarana bir kez veya tekrarlayan sayıda maruz kalması sonucu bu uyarana hakkında bilgi edindiği öğrenmedir. Habitüasyon ve sensitizasyon şeklinde iki alt tipi bulunmaktadır.

Habitüasyon, ilk defa uygulandığında canlıda uyarıya neden olan alışılmış olmayan nötral uyarının defalarca tekrarlı uygulanması ile canlının bu uyarana karşı sinaptik aktivasyonunun azalması veya inhibisyonu ve buna bağlı olarak canlının bu uyarana alışması olarak açıklanmaktadır. Bunun mekanizması, presinaptik uçtan geçen uyarının iletilmesinde önemli rolü bulunan Ca^{+2} kanallarının giderek artan

sayıda etkisizleştirilmesi ve sonrasında intraselüler Ca^{+2} iyonunun presinaptik uçtan geçişinin azalması ile daha az nörotransmitterin salınması olarak açıklanmaktadır.

Sensitizasyon ise habitüasyonun tersidir. Sensitizasyon habitüasyon gelişmiş organizmaya haz veya acı veren başka bir uyarının bir kez veya defalarca birlikte verilmesiyle daha güçlü yanıtların oluşmasıdır. Sensitizasyon geçici bir yanıt olabildiği gibi kısa ve uzun bellek özelliği de gösterebilmektedir. Kısa süreli duyarlılaşmada artmanın temelinde adenil siklazdaki Ca^{+2} 'un daha fazla cAMP üretmesine aracılık ettiği nörotransmitter salınımında kolaylaşma olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli duyarlılaşmanın da nöroplastisitede önemli olduğu bilinmektedir (63,64).

3.2.1.2.Asosiyatif Öğrenme

Organizmada bir uyarının diğer bir uyarı ile ilişkilendirildiği öğrenme tipi olan asosiyatif öğrenmenin klasik koşullandırma (şartlı refleks) ve operan koşullandırma olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.

Şartlı refleks, başlangıçta tek başına verildiğinde tepki oluşturmayan veya çok az tepki oluşturan bir uyarının doğal olarak tepki oluşturan bir uyarıyla defalarca birlikte verilmesi sonrasında ilk uyarının tek başına verilmesiyle de tepkinin oluşması olarak açıklanmaktadır. Şartlı refleks, 20. yüzyılın başında Rus fizyolog İvan P. Pavlov tarafından yapılan deneysel öğrenme çalışmaları ile gündeme gelmiştir. Önceleri fizyolojik salgıların, yiyeceğin sindirilmesine etkilerini inceleyen Pavlov, irade dışı bazı gelişmelerin katkısıyla, öğrenme konusuna ilgi duymuştur. Pavlov köpeklerde hangi koşullarda tükürük salgısının salgılandığını araştırırken ağıza et konulduğunda tükürük salgılayan köpekte bazı durumlarda da et olmasa bile tükürük salgılandığı gözlemlemiştir. Yaptığı deneyde koşulsuz uyarı normal şartlarda bile tükürük oluşturan ağıza konulan ettir. Koşullu uyarı ise zilin çalması olmuştur. Ağıza et koymadan hemen öncesinde zilin çalması bu deneyin defalarca yeterli düzeyde yapılmasından sonra ağızda et olmasa bile zil çalmasıyla köpekte tükürük salgılanmıştır. Koşullu uyarının koşulsuz uyarıdan önce gelmesi zorunludur (65,66).

Operan koşullandırma ise ödül alabilmek veya cezadan sakınmak için bazı görevlerin tanımlandığı bir koşullu öğrenme şeklidir. Koşulsuz uyarı hoş veya nahoş olaylardır. Koşullu uyarı ise ışık veya başka uyarılardır. Basit bir labirente

sola dönme ile yemekle ödüllendiren farelerin sola dönme hareketlerinin arttığı gözlemlenir. Burada koşulsuz uyaran yemek ödülü iken koşullu uyaran farenin sola dönmesi görevidir (67).

3.2.2. Bellek

Bellek edinilen bilgilerin depolanması ve hatırlanması olarak açıklanmaktadır. Bellek öğrenme ile yakından ilişkilidir ve bilginin yüklenmesinden saklanması ve geri çağırılması gibi süreçleri kapsamaktadır. Belleğin oluşması sinaptik aktivite ile ilişkilendirilmektedir. Belli tip sinyaller her seferinde bir sinaps dizisinden geçmektedir ve aynı diziler bir sonraki geçişinde daha kolay iletilme özelliği kazanırlar. LTP yani uzun süreli bu kolaylaştırma, belleğin oluşma mekanizması olarak gösterilmektedir. (61,68).

Bellek edinilen bilginin saklanması ve geri çağırılmasına göre deklaratif (tanımlanabilir,eksplisit) bellek ve örtük (implisit) bellek olarak ikiye ayrılmaktadır. Deklaratif bellek, hipokampus ve beynin mediyal temporal loblarının diğer bölümlerinde saklanan bilinç veya uyanıklıkla ilgili bellektir. Bu bellekte bilgilerin hatırlanması yeniden yapılandırma gibi yaratıcı bir süreçten geçmektedir. Deklaratif bellek insan, yer ve eşyalara ait gerçek bilgileri içerir ve gerçeklerle ilgiliyse (dil, kurallar gibi) semantik bellek, olaylarla ilgiliyse epizodik bellekten söz edilir. Örtük bellekte ise bilinç ve uyanıklıkla ilgili olmayıp hipokampüsteki süreçlerde de rol oynamaz. Refleksif motor ve algısal becerilerde rolü bulunmaktadır. Bu bellek farkedilmeden eylemin birçok kez tekrarı sonucu zamanla birikir (69).

Bellek edinilen bilgilerin geri çağırılma sürelerine göre kısa süreli bellek, orta uzun süreli bellek, uzun süreli bellek olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır.

3.2.2.1. Kısa Süreli Bellek

Kişinin bir bilgiyi birkaç saniye ile birkaç dakika arasındaki bir sürede aralıksız düşünüp tekrar etmesiyle bu bilginin hatırlanmasını sağlayan bellektir. Kısa süreli belleğin aynı sinyallerin yansıyan devre denilen sinapslarının oluşturduğu geçici bir devrede sürekli turları sonucu oluştuğu açıklanmıştır.

Kısa süreli belleğin başka bir oluşum mekanizmasının presinaptik kolaylaştırma(fasilitasyon) veya inhibisyon olduğu açıklanmıştır. Sinapslardan nörotransmitter salınımı ve nöronal aktivite; fasilitasyon ve inhibisyon aracılığıyla

presinaptik uçtan Ca^{+2} girişinin düzenlenmesi ile kontrol edilmektedir. Presinaptik fasilitasyon duyusal uç ile fasilitatör ucun aynı anda uyarılmasıyla başlamaktadır. Fasilitatör uçtan serotonin salgılanır ve serotonin duyusal uçtaki reseptörlerine bağlanıp cAMP artışına neden olmaktadır. cAMP aracılı fosforilasyon ile potasyum kanalları potasyum geçişine kapanır. Bu da aksiyon potansiyelinin süresini artırır. Uzun süreli aksiyon potansiyeli duyusal uca daha fazla Ca^{+2} girişine ve büyük miktarda nörotransmitter salınımına yol açmaktadır. Böylelikle duyusal uç ile kolaylaştırılmış ucun aynı anda uyarılması kolaylaştırılmış güçlü bir sinaptik yol sağlamaktadır. Kısa süreli belleğin başka bir olası mekanizma ise sinaptik potansiyasyondur ve sinaptik uça ardarda gelen impluslarla presinaptik uça artan miktarda Ca^{+2} birikmesinden kaynaklanmaktadır. Aşırı miktardaki Ca^{+2} presinaptik uça uzun süreli nörotransmitter salınımına neden olmaktadır (61)

3.2.2.2. Orta Uzun Süreli Bellek

Orta uzun süreli bellek, bilginin dakikalarca veya haftalarca saklandığı bellek türüdür. Bu bilgiler ve anılar tekrarlanıp kalıcı hale getirilemezse zamanla yok olur, kalıcı hale getirilirse uzun süreli bellekte saklanır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre bu belleğin presinaptik uçlarda ya da postsinaptik zarda birkaç dakikadan birkaç haftaya süren geçici fiziksel, kimyasal değişikliklerden kaynaklandığı görülmüştür (67).

3.2.2.3. Uzun Süreli Bellek

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

Omurgasız hayvanlar üzerinde yapılmış elektron mikroskobu çalışmalarında uzun süreli bellek gelişimi esnasında birçok fiziksel yapısal değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Sinaptik iletim yetenekleri 4 farklı yapısal değişiklikle artırılmaktadır.

1. Nörotransmitter salınımını artırmak üzere vezikül boşaltma bölgelerinin miktarında artış: Presinaptik uç uyarıldığında nörotransmitterlerin membrandan sinaptik aralığa ekzositozla salıveren özel vezikül boşaltma bölgeleri vardır. Bellek oluşumunun ilk dakikalarında bu boşaltma bölgelerinde artış görülmektedir. Böylelikle artan vezikül boşaltma bölgeleri

sayesinde presinaptik uçtan sinaptik aralığa salıverilen nörotransmitter miktarı artmaktadır.

2. Nörotransmitter taşıyan veziküllerde artış: Presinaptik uçta vezikül boşaltma bölgelerinin artışının yanı sıra transmitter taşıyan veziküllerin sayısında artış olmaktadır.
3. Presinaptik uç sayısında artış: Öğrenmeden sonraki aşamada yoğun tekrarlar ve provalar sonrasında presinaptik uç sayısında 2 kata varan artışlar görülmektedir. Bu uçtaki artışa karşılık olarak bir sonraki nöronun dendrit sayısı da artmaktadır.
4. Dendritlerin yapısında daha güçlü sinyal iletimi sağlayacak yapısal değişiklikler: Bazı durumlarda dendritlerin boynu genişler ve bu da iletimi güçlendirir (61).

3.2.2.4. Belleğin Pekiştirilmesi (Konsolidasyon)

Belleğin pekiştirilmesi kısa süreli belleğin haftalar veya yıllar sonra bile hatırlanabilecek uzun süreli belleğe dönüştürülmesidir. Pekiştirme için minimum 5-10 dakika gerekirken güçlü pekiştirme için en az 1 saatlik süre gerekmektedir. Aynı bilginin defalarca tekrarlanması kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesini güçlendirmekle birlikte pekiştirme sürecini de hızlandırmaktadır. Kısa süreli bellek esnasında travma ve ilaç uygulaması bellek izlerini bozabilmektedir fakat uzun süreli bellek izleri bozulmaya karşı dirençlidir. Kısa süreli bellekten uzun süreli bellek oluşumunun ilk dakikalarında ani uygulanan derin anestezi, elektroşok, beyin sarsıntısı gibi beynin işlevinin geçici olarak etkilenmesine neden olan bir etkinin olması pekiştirme sürecini engelleyebilir (61,67).

3.3.Öğrenme ve Bellekte Önemli Beyin Bölgeleri

Limbik sistem davranış ve duyguların kontrolünde, öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli rol oynayan beyin bölgelerini içine almaktadır (70). Hipotalamus, mamiller cisim, anterior hipotalamik çekirdek, singulat girus, orbitofrontal korteks, hipokampal formasyon, nükleus akumbens, amigdala limbik sistemi oluşturmaktadır. Hipokampus ve ona bağlı temporal ve paryetal lob, hipokampal formasyonu oluşturmaktadır. Neredeyse her çeşit duyuşsal uyarı hipokampusu aktive etmekte ve hipokampus

forniks yoluyla hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine hareketlerin uygun davranışı oluşturmasını tetikleyecek uyarıyı iletmektedir (69,71, 72).

Hipokampusta uzun süreli bir sinaptik ilişki olan LTP' nin oluşması öğrenme ve belleğin hücresel ve moleküler mekanizmasının temelini oluşturur (55). Hipokampusun semantik (anlamsal) bellek, epizodik (anısal) bellek ve spasiyal (mekansal) bellek oluşumunda ve bu belleklerin pekiştirilmesinde çok önemli bir yapı olduğu bilinmektedir (73). Yeni bilgilerin öğrenilmesi hipokampus ve medial temporal lob- limbik sistem arasındaki döngü ile ilişkilidir(74). Bellek sadece kısa bir sürede hipokampusta depolanır ve sonraki aşamada belleğin konsolidasyonu için neokortikal yapılara aktarılır. Neortikortikal yapılarda depolanan her bilgi hipokampustan silinmekte ve hipokampusta yeni bilgiler için depolama alanı sağlanmaktadır. Bu nörogenezisin yaşla birlikte azalabildiği ve mekansal belleğin bozulabildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca nörogenezisin azalması ile birlikte hipokampusta eski bilgilerin silinmesinin azalmasından dolayı yeni bilgilerin kazanılması ve depolanması da azalmaktadır(75,76,77). Çift yönlü hipokampus hasarıyla birlikte depolanmış olan bellekte bir bozukluk görülmezken yeni bilgilerin hatırlanma güçlüğüyle karakterize ileriye dönük (anterograd) unutkanlık görülmektedir (61). AH ve diğer demans türlerine yakalanmış kişilerde hipokampal CA1, CA2, CA3 bölgelerindeki piramidal hücre sayılarında azalma görülmekte ve bu da kısa süreli bellek kayıplarına ve oryantasyon bozukluklarına neden olmaktadır(78).

Hipokampusun göze çarpan diğer önemli özellikleri iskemiye seçici duyarlılığı ve hipereksitabilitesidir (79). Hafif elektriksel uyarılar bile hipokampusta uyarı kesildikten sonra birkaç saniye süren lokal epileptik nöbetlere neden olmaktadır (61). Rodent ve primatlarda tekrarlayan zorlayıcı strese maruziyet hipokampal CA3 nöronlarında atrofiye neden olmuştur ve aynı zamanda bu nöronların dendritlerinin dallanma noktalarının uzunluğunda ve sayısında azalma görülmüştür. Ayrıca kronik strese maruziyet veya glukokortikoid tedavisi ile hipokampal CA3 nöronlarında ölüm de görülmüştür (80).

Bilgilerin sürekli güncellenmesinde, prefrontal korteksin arka-yan bölümü (dorsilolateral prefrontal korteks) ve parietal korteksin rol oynadığı bilinmekle birlikte bu bölgeler kısa belleğin oluşumunda önemlidir. Bilgilerin kodlandığı

öğrenme sürecinde ve belleğin konsolidasyonunda limbik sistem rol oynarken bilgilerin depolanmasında serebral korteks rol oynamaktadır. Depolanan bilgilerin geri çağrılmasında da frontotemporal bölgenin önemli olduğu görülmüştür (81).

3.4.Demans

Demans, kişinin günlük aktivitelerini etkileyen çoklu bilişsel bozukluklarla karakterize progresif bir klinik sendromdur. Yeni bilgilerin öğrenilmesinde giderek azalma görülürken düşünme ve değerlendirme gibi diğer kognitif yeteneklerde ve bilgilerin işlenmesinde genel olarak bir bozukluk da görülmektedir. Demansın klinik tanısı için kognitif bozukluk semptomlarının en az 6 ay devam ediyor olması gerekmektedir (82).

Demans semptomlarının giderek ilerlemesinden dolayı erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Toplumda demans genellikle yaş ile ilişkilendirilen doğal bir süreç olduğu düşünüldüğünden hastalığın ilk döneminde tanısı oldukça güç olmaktadır. Bu yüzden demansta temel yaklaşım normal yaşlanma ile demansın aynı olmadığını bilinmesidir. Doğal yaşlanmada görülen kognitif bozukluklar benign iken demansta genelde hastanın günlük aktivitelerini yapamayacak düzeye gelen ilerleyici bir tablo görülür (83).

Demans tümüyle geri dönüşümsüz değildir. Alzheimer tipi demans, vasküler demans, parkinson hastalığındaki gibi demans türlerinde demans geri dönüşümsüzken ilaç tedavisi sadece kişinin yaşam standartını yükseltmektedir. B₁, B₁₂, folik asit gibi vitamin eksikliği, Cushing ve Addison gibi endokrin hastalıklar, aşırı alkol kullanımı ve bazı intoksikasyonlar, AIDS ve sfiliz gibi enfeksiyonlar, subdural hematoma, tümörler, normal basınçlı hidrosefali ve depresyon gibi nedenler demans oluşturabilirler ve bu nedenlerin tedavisi veya eksikliğinin ortadan kaldırılması ile demans tablosu iyileştirilebilir niteliktedir (82).

Demans türleri şöyle sınıflandırılabilir (84,85,86):

1. AH tipi demans
2. Vasküler demans
 - Multipl infarktlar
 - Stratejik infarktlar
 - Multipl laküner infarktlar
 - Subkortikal vasküler ensefalopati

- Hemorajik serebral lezyonlar
 - Hipoksik ensefalopati
 - Subkortikal arteriyosklerotik lökoensefalopati
3. AH ve vasküler demansın kombine şekli
 4. Parkinson hastalığı demansı
 5. Huntington tipi demans
 6. Lewy cisimcikli demans
 7. Frontotemporal demans
 8. Pick hastalığı demansı
 9. Enfeksiyon tipi demans (AIDS, Sfiliz)
 10. Subdural hematoma tipi demans
 11. Normal basınçlı hidrosefali tipi demans
 12. Progresif multi fokal lökoensefalopati tipi demans
 13. Progresif supranukleer palsi tipi demans
 14. Depresyon ve pseudodemans tipi demans

Demans yaşlılarda sıklıkla görülen toplum sorunudur. ABD’de 21.6 milyon yaşlı popülasyonda yapılan analizde %14.4’ünde demans görülmüştür ve bunların %43.5’ünde AH olduğu raporlanmıştır (87). Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Geriatri Ünitesinde değerlendirilen 1255 yaşlı popülasyonda yapılan değerlendirme sonucunda ise %14.4 demans ve bunun %80’inin AH tipi demans olduğu saptanmıştır(88). Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV(DSM-IV) ölçütlerine göre AH tipi demans tanı kriterleri şöyledir (89):

- A. Aşağıdaki 2 maddeye uygun birden fazla kognitif bozukluğun gelişimi
 1. Yeni bilgilerin öğrenilememesi ve eski bilgilerin geri çağrılmaması ile ilişkili bellek bozukluğu
 2. Aşağıdaki bilişsel bozukluklardan bir veya birden fazlasının bulunması
 - Afazi (Dil bozukluğu)
 - Apraksi (Motor fonksiyonlarında bir bozukluk olmamasına rağmen hareketleri yapma yeteneklerinde bozulma)
 - Agnozi (Duyusal fonksiyonlarında bir bozukluk olmamasına rağmen verileri tanıyamama, yorumlayamama)

- Organize etme, plan yapma, sıraya koyma gibi yürütme fonksiyonlarında bozukluk
- B. Kişide bulunan A tanı ölçütlerindeki kognitif bozukluklarının her birinin günlük aktiviteleri etkileyecek düzeyde olması ve kognitif işlevlerde bir öncekine göre azalmanın gözlenmesi
- C. Bilişsel fonksiyonlarda yavaş başlayan ve giderek ilerleyen sürekli bozukluklar
- D. A tanı ölçütlerindeki kognitif bozuklukların aşağıdaki maddelerden birine bağlı olarak oluşmaması
- Bellek ve bilişsel fonksiyon bozukluğu oluşturan diğer SSS hastalıkları (Parkinson hastalığı, Hunghinton hastalığı, beyin tümörleri, normal basıçlı hidrosefali, subdural hematoma, serebrovasküler hastalıklar)
 - Demansa neden olduğu bilinen bazı sistemik durumlar (B₁, B₁₂, folik asit gibi vitamin eksikliği, Cushing ve Addison gibi endokrin hastalıklar, AIDS ve sfiliz gibi enfeksiyonlar)
 - Madde veya ilaç kullanımına bağlı durumlar (aşırı alkol, ilaçlar, ağır metaller, CO zehirlenmesi)
- E. Bu bozukluklar sadece deliryum esnasında ortaya çıkmamaktadır.
- F. Bu bozuklukların diğer psikiyatrik hastalıklarla uyuşmaması (depresyon, şizofreni gibi).

Bilişsel değerlendirme testleri demansın teşhis ve yönetimi için oldukça önemlidir. Bu amaçla en çok kullanılan testler mini mental durum değerlendirme, 3 nesne hatırlama testi, saat çizme testidir. Mini mental durum değerlendirme testi kişide erken geri çağırma, geç geri çağırma, hesaplama, oryantasyon, dil ve konuşma ve dikkat gibi yeteneklerinin değerlendirildiği bir skor testidir. 8 yıldan fazla eğitim görmüş deneklerde 30 puandan 23 veya daha az alınan bir puan genellikle bilişsel bir bozukluk anlamına gelmektedir (90). Saat çizme testinde denekten bir saat çizmesini ve rakamları içine yerleştirmesi istendikten sonra istenilen saatin akrep ve yelkovan çizerek gösterilmesi istenir (91). Demans değerlendirilmesi yapılırken kognitif

fonksiyon değerlendirilmesinin yanı sıra mutlaka günlük aktivitelerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir.

Antikolinergik bir ilaç olan skopolamin'in sağlıklı bireylerde bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olduğu gözlemlenmiştir. Hayvanlardaskopolamin modeli alzheimer benzeri demans oluşturmak için sıklıkla kullanılmakta ve bu sayede birçok ilacın demans üzerindeki etkilerini inceleme imkanı sunmaktadır (5-7).

3.5.Alzheimer

3.5.1.Alzheimer Epidemiyolojisi

Alzheimer, SSS'nin büyük bölümündeki nöron ve sinapsları hedef alan; günlük, sosyal ve mesleki aktivitelerde yetersizlikler, davranış ve nöropsikolojik bozukluklar ve demans ile karakterize ilerleyici bir nörodejenaratif hastalıktır (92). Alzheimer hastalığı dünyada birçok insanı etkileyen ciddi bir halk sorunudur. 2018 yılında yapılan Dünya Alzheimer Raporu tahminlere göre dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanın demansla yaşadığı ve her 3 saniyede yeni vakanın kaydedildiği raporlanmıştır. 2030 yılında bu vakaların 82 milyon, 2050 yılında ise 152 milyon ile 3 katından daha fazla olacağı tahmin edilmektedir. 2018 yılında dünya çapında demans maliyeti 1 trilyon dolar iken 2030 yılında 2 trilyon dolar ile 2 katına çıkacağı düşünülmektedir. Ayrıca dünya çapında ölüme yol açan 7. sebep olarak gösterilmiştir (93). DSM-IV ölçütlerine göre yaş, AH için en önemli risk faktörüdür ve yaşla orantılı artan Alzheimer prevalansı bulunmaktadır. 65 yaş bireylerin yaklaşık %5'i, 80 yaş bireylerin %20'si AH'dan muzdariptir ve bu oranların her 5 yılda 2 katına çıkacağı düşünülmektedir (94). Türkiye İstatistik Kurumu 2019 verilerine göre; AH'dan ölen yaşlıların sayısı, 2013 yılında 8 bin 797 (%3,6) iken 2017 yılında bu sayı 13 bin 601 (%4,6)'e yükselmiştir. AH'dan ölen yaşlıların oranı cinsiyeti baz alınarak incelendiğinde, her iki cinsiyette de artış olduğu görülmüştür. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı 2013 yılında erkeklerde %2,9, kadınlarda %4,2 iken bu oranlar 2017 yılında erkeklerde %3,6'ya, kadınlarda ise %5,6'ya yükseldiği raporlanmıştır (95). Bu sonuçlara bakıldığında Alzheimer hastalığı ve diğer demans türlerinin erken teşhisinin ve tedavisinin bu yükü büyük oranda azaltacağı görülmektedir.

3.5.2. Alzheimer Klinik Belirtileri

Alzheimer hastalığının erken evrelerinde en önemli belirti bellekte oluşan bozulma olduğunun bilinmesinin yanında hastalık ilerledikçe dil, kişilik, davranış ve kognitif kontrolü etkileyen hafızada yavaş ve kademeli bozukluklar görülmektedir. AH, yaşlı bireylerde demansın en önemli sebebidir ve ileri evrelerde demansın neden olduğu sakatlık, bağımlılık gibi sorunlardan dolayı mesleki, sosyal, ekonomik ve psikolojik bozukluklar görülmektedir (96,97). AH klinik belirtilerine göre erken evre, orta evre, ileri evre olarak 3 aşamada sınıflandırılabilir:

Erken evre: Kademeli ve belirgin unutkanlığın görüldüğü bu evrede hastalar gözlük, çanta, cüzdan, anahtar gibi temel eşyalarını unutmaya, kaybetmeye veya yerini karıştırmaya başlamaktadırlar. Ayrıca kelimeleri seçmede ve problem çözmede zorluk çekme, hafif oryantasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, aile ilişkileri ve eğlenceye karşı kayıtsızlık, iritabilite, öfke, üzüntü gibi kişilik bozuklukları görülmektedir. Bu evrede hipokampus hacminin küçülmesiyle limbik sistemdeki kolinerjik nöronlar da etkilenir (98,99).

Orta evre: Hafıza kapasitesindeki hızlı düşüşün kısa ve uzun süreli bellekten sorumlu nöronların hasarı ile ilişkilendirildiği bu evrede insanlarla iletişim kurmakta zorluklar, çevresindeki kişileri tanıyamama, afazi, apraksi, uygun olmayan kelimelerin kullanımı, öz bakım yetersizliği, günlük aktivite yeteneklerinde azalma, kişilik bozuklukları, ajitasyon, halusinasyon ve sebepsiz gezinme gibi davranış ve psikolojik bozukluklar görülmektedir (100,101).

İleri evre: Normal şartlarda bilgilerin depolanması ve uzun süreli hafıza ile ilişkisi olan ventral telensefalonda bulunan nöronlarda asetilkolin seviyesinde düşüşün olması bu evrede hastada tamamen bir yetersizlik ve bağımlılık geliştirmektedir. Ayrıca inkontinans, motor fonksiyon bozuklukları, postür ve yürüme gibi bozukluklar görülmektedir (102,103).

Alzheimer hastalarının birçoğu kognitif bozuklukların yanı sıra zamanla apati, ajitasyon, depresyon, halüsinasyon, deliryum, uyku ve yeme bozuklukları, öfori veya bitkinlik, saldırganlık, huzursuzluk gibi semptomları yaşamaktadırlar. Bu psikiyatrik semptomlar hastaların %40-50' sini etkilerken, %10-20'si depresif bozukluklarla yaşamaktadır(104-107).

3.5.3. Alzheimer Tanı Kriterleri

Alzheimer hastalığı, DSM ve Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) tanı kriterleri kullanılarak tanımlanabilmektedir. 8 alanın (bellek, dil, algı, motivasyon, yürütücü işlevler, oryantasyon, problem çözme becerisi ve işlevsellik) en az ikisinde bozulma tespiti ile “Muhtemel Alzheimer” teşhisi konulmaktadır (108). NINCDS-ADRDA-Muhtemel alzheimer tanı kriterleri şöyledir(109):

1. Muayene ve testlerle desteklenmiş demans varlığı
2. 2 veya daha fazla alanda kognitif bozukluk
3. Semptomların aylar veya yıllar süren aşamalı başlangıcı
4. Zamanla sinsi ilerleyen kognitif azalma
5. Bilinç bozukluğu için başka bir kanıt yok (serebrovasküler hastalık, nörolojik hastalık gibi)
6. Başlangıç amnestik (tipik) veya non-amnestik (atipik) olabilir.
 - Amnestik başlangıç: Alzheimer tipi demansın en sık görüldüğü klinik sendromdur. Bilgilerin edinilmesi ve eski bilgilerin geri çağrılmasında bozukluklar görülmektedir. Ayrıca başka bir kognitif bozukluk buna eşlik etmektedir.
 - Non-amnestik başlangıç:
 - Dil ve konuşma bozukluğu: Belirgin olarak kelime bulmada eksiklikler yaşanmaktadır ve buna başka kognitif eksiklik eşlik etmektedir.
 - Görsel-uzaysal yeteneklerde bozukluk: agnozi, okuma yeteneği kaybı, yüz tanıyamama ve bunlara eşlik eden başka başka bir kognitif bozukluk.
 - Yürütücü işlevlerde bozukluk: muhakeme, problem çözmede, sıraya koyma, değerlendirme gibi işlevlerde bozukluk görülmektedir ve diğer bilişsel alanlarda bozukluk bunlara eşlik etmektedir.
7. Ailede kognitif bozukluk öyküsü
8. Alzheimer tablosuna uygun laboratuvar bulguları (serebral atrofi gibi)
9. Günlük aktiviteleri yapma yeteneklerinde ve davranışlarda bozulmalar

Nöropsikolojik test olan Mini Mental Değerlendirme Testi ile ortaya çıkan skor ile AH evreleri arasında bir korelasyon olduğu görülmüştür. 24-30 skoru hafif bilişsel bozukluk olarak değerlendirilirken 20-23 skoru erken evre AH, 10-19 skoru orta evre AH, 0-9 skoru ileri evre AH olarak derecelendirilmiştir (110).

Diğer olası sebepleri eleyebilmek için ve Alzheimer tipi demansı diğer demans tiplerinden ayırabilmek için manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi, tek foton emisyon tomografisi gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır(111). Manyetik rezonans görüntülenmesinde temporal lobda ve hipokampusta atrofi AH tanısında önemlidir. (112). Ayrıca ileri demans bulguları olan hastada AH tanısı ancak biyopsi veya otopsi ile patolojik bulguların değerlendirilmesiyle konulabilmektedir (113).

3.5.4. Alzheimer Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığında en önemli risk faktörleri yaş, ailede AH öyküsü ve genetik faktörlerdir. AH' da yaş faktörünün önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen yaşlanma AH için kesin bir belirleyici değildir. 60-65 yaş sonrası her beş yılda bir AH görülme sıklığının iki katına çıktığı raporlanmıştır (94,114). Birinci derece akrabalarda AH'lı bireylerin olması AH riskini önemli derecede artırdığı bildirilmiştir.60 yaş altında başlayan AH vakalarının %50' sinden fazlasında aile öyküsü rapor edilmiştir ve vakaların en az yarısında otozomal dominant bir geçişin söz konusu olduğu saptanmıştır(86,115).

Amiloid prekürsör protein (APP), apolipoprotein E (ApoE), presenilin 1 (PS1) ve presenilin 2 (PS2) AH ile güçlü ilişkisi olan önemli genlerdir. APP, PS1 ve PS2 genleri sırasıyla 21 , 14 ve 1. kromozonlardaki mutasyonlar ile oluşmaktadır ve erken başlangıçlı AH olgularında rol oynadığı bilinmektedir. Bu mutasyonların ortak özelliği APP'nin peptid sekretaz enzimi aracılığıyla oluşan senil plakların ana maddesi olan amiloid beta (A β) peptid seviyesinde artış görülmesidir. A β beyin nöronlarında birikmesi amiloid plak, nörofibriler yumak (NFY) oluşumuna ve nöron kaybına neden olmaktadır. Bu da AH gelişmesine neden olmaktadır (116). Erken başlangıçlı ailesel AH olgularının % 70-80'i PS1 gen mutasyonu, %20'si PS2 gen mutasyonu, %2-3'ü APP geni mutasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (117).ApoE geni 19. kromozon üzerinde bulunan geç başlangıçlı AH olgularının %50-80'inde rolü olduğu bilinen bir gendir(118). ApoE'nin e4 alelinin AH riskini artırırken e2

allelinin AH riskini azalttığı görülmüştür. ApoE e4 aleli; A β birikimini artırır, amiloid oluşumunda rol alan enzimleri ve öncül maddeleri artırır, senil plak ve NFY oluşumunun hızlanmasına neden olmaktadır(119).

Diğer önemli risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, Down sendromu, kafa travması, düşük eğitim durumu, nörotoksinler, myokard infarktüs geçirmiş olmak, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, aterosklerotik karotid hastalığı, hiperkolesterolemi, dislipidemi, diyabet bulunmaktadır. Ayrıca ileri anne yaşı, depresyon, sigara ve alkol kullanımı AH risk faktörü olarak değerlendirilse bile bu konular tartışmaya açıktır(120). Sebze, meyve, balık ve doymamış yağ içeren Akdeniz diyeti, C ve E vitamini, selenyum, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, östrojen kullanımı, egzersiz ve bilişsel aktivitelerin AH riskini azalttığı bildirilmiştir(121).

3.5.5. Alzheimer Hastalığı'nın Patofizyolojisi

Hipokampus ve serebral kortekste atrofi, sulkuslarda ve ventriküllerde genişleme, giruslarda daralma AH'nın makroskobik patolojik bulguları arasındadır (122). AH mikroskobik bulguları ise A β proteinin amorf yapısı olan amiloid plakların veya senil plakların oluşumu, hiperfosforile tau proteinin birikmesi sonucu oluşan NFY ve çok miktarda nöron kaybıdır. AH belirteçleri ile ilişkili olan diğer mekanizmaların genetik faktörler, oksidatif stres, ApoE'yi içeren mekanizmalar olduğu bildirilmiştir(123).

3.5.5.1. Genetik Mekanizmalar

Tüm AH olgularının %5' ini oluşturan erken başlangıçlı ailesel AH gelişmesinde rol oynayan güçlü genetik risk faktörleri APP, PS1 ve PS2 mutasyonları iken geç başlangıçlı AH gelişiminde en önemli risk faktörü ApoE e4 alelindeki mutasyonlardır. Kolesterolün taşınmasında, metabolizasyonu ve depolanmasında görev alan serum proteini ApoE'nin e4 aleli populasyonun yaklaşık %20'si oranında bulunduğundan AH için önemli bir faktördür (124). Tek e4 aleli ve iki e4 aleli AH riskini önemli derecede artırmaktadır (125). ApoE e2 aleli ise AH riskini azaltıp koruyuculuk kazandırmaktadır. ApoE, A β peptidine affinite gösterir ve amiloid plaklardaki oranı oldukça yüksektir. Yapılan çalışmalarda ApoE'nin e4 alelinin doza bağlı olarak A β agresyonunu artırmakla veya atılmasını azaltmakla ilişkili olduğu görülmüştür (126).

21. kromozomda bulunan otozomal geçiş gösteren APP geni mutasyonları nadirdir. Bu gende mutasyonlar β sekretaz aktivitesini artırarak profibril oluşturmaya yatkın $A\beta$ sentezine neden olarak veya amiloid plak oluşturmaya daha yatkın form olan $A\beta_{42}$ seviyesini artırarak AH'a neden olduğu düşünülmektedir (127). Down sendromunda da APP peptidinin de bulunduğu 21. kromozonun belli bir bölümünde normalden fazlalık görülmektedir ve bu hastalarda normalden fazla $A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$ üretimi vardır. Dolayısıyla Down sendromu bireylerde erken yaşta AH belirtileri gösterirler. PS1 ve PS2 ailevi AH'ın bilinen diğer iki nedenidir ve $A\beta$ seviyesini artırdıkları bilinmektedir. PS'lerin γ -sekretaz tarafından APP'nin intramembranal bölünmesine yol açtığına dair kanıtlar AH'da ilaç gelişimi için yeni biyokimyasal hedeflere yönelmeye neden olmuştur (128).

Genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmalarına göre clusterin geni (CLU,APOJ), komplement C3b protein reseptör geni (CR1) ve phosphatidylinositol-binding clathrin assembly proteini kodlayan genin (PICALM), AH için risk faktörü olduğunu bildirilmiştir. Clusterin geni tarafından kodlanan CLU proteini, amiloid plağın yapısında bulunurken AH olan bireylerin beyinlerinde ekspresyonu artmıştır. CR1, $A\beta$ temizlemede görev aldığı düşünülürken PICALM'ın APP ve $A\beta$ oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. $A\beta$ risk faktörü olarak nitelendirilen birçok genden söz edilmesine rağmen önemli bir risk faktörü oldukları net bir şekilde gösterilememiştir. SORL1 (sortilin-related receptor) genetik varyantları, $\alpha 2$ makroglobulin ve düşükdansiteli lipoprotein reseptör-ilişkili protein1 (LRP1) bunlardandır. Ayrıca genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmalarında, kromozom 6,9,10 ve 12'de henüz genleri tanımlanmamış aday bölgeler işaret edilmiştir (129).

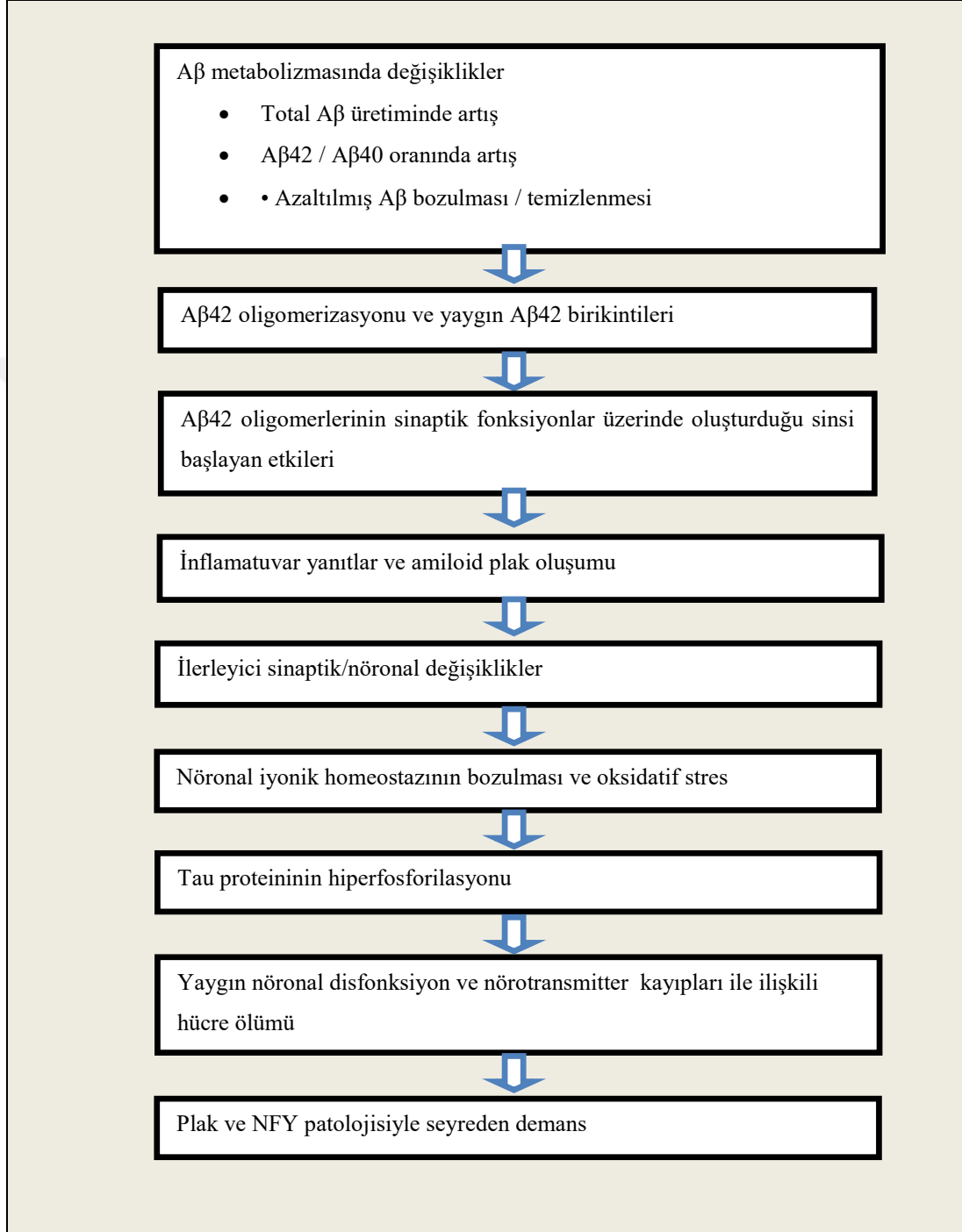
3.5.5.2. Amiloid Hipotez ve Tau Proteini

Amiloid hipotezine göre AH için en önemli belirteçler $A\beta$ peptitleri ve NFY oluşumudur. $A\beta$, 770 aminoasitlik transmembranal proteini APP'nin α -, β - ve γ -sekretaz enzimleri vasıtasıyla proteolitik yoldan oluşan 38-42 aminoasitten oluşan bir proteindir. α -sekretazın APP'yi transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki bölgesinden kesmesinden sonra çözülebilir formda ve nörotrofik olumlu etkileri olan α -APP adı verilen yeni bir protein oluşur. β -sekretaz (BACE1 veya memapsin2) enzimi ise α -sekretaz alternatifi olup APP'yi amino ucundan kesmektedir. α -sekretaz veya β -sekretaz ile kesim yapılmasının ardından ikinci bir kesim APP'yi karboksi

ucundan kesen γ -sekretaz ile gerçekleşmektedir. Bu kesimlerin β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimleri ile gerçekleşmesi sonucu 40 veya 42 aminoasitli $A\beta$ peptidi oluşur. γ -sekretaz, $A\beta$ uzunluğunu belirleyen enzimdir ve γ -sekretaz aktivitesi sonucu oluşan $A\beta_{42}$ daha fazla amiloidojenik olan formudur. $A\beta_{42}$, nöronal hücrelerde doğrudan veya dolaylı olarak serbest radikallerin oluşumunu kolaylaştırarak AH'daki nörodejenerasyon süreci ile ilgili olan nörotoksik yollardan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Hastalığın patogeneğinde $A\beta$ peptidinin oluştuğu yolakta ya çok aktiflik söz konusu ya da $A\beta$ temizlenme mekanizmasında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nörotrofik ve hücre içi Ca düzenlenmesinde rol aldığı düşünülen α -APP'nin oluşmamasının fizyolojik fonksiyonların yeterli düzeyde çalışmasını engellediği düşünülmektedir (130-133). Monomer ve fibrillerden ziyade çözünebilir $A\beta$ oligomerlerin AH'daki nörodejenerasyonun ve kognitif bozuklukların en erken belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynayabilmektedir. Çözünebilir oligomerik $A\beta$ beyin yapısını etkileyebilmektedir ve hayvanların beyinlerine enjeksiyonu öğrenme ve belleği etkilemenin yanı sıra sinaptik yapı ve fonksiyonu da bozmaktadır (134-136).

Tau 17. kromozon tarafından kodlanan mikrotübül stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğünün sağlanması ve aksonal transportunda önemi rolü olan AH patofizyolojisinde bulunan NFY ana iskeletini oluşturan proteindir. Bu proteinin sentezinden sonra fosforilasyon ve nitrasyonun da içinde olduğu bir dizi değişim reaksiyonları geçirir. Kinazların hiperaktivitesi ve/veya fosfatazların hipoaktivitesi tau proteininin hiperfosforilasyonuna neden olmaktadır ve bu proteinlerin mikrotübüllere bağlanma yeteneği bozulmaktadır. Bağlanamamış hiperfosforile tau proteinleri kendilerine bağlanarak AH'da karakterize olan çift helikal yapıda filamentler oluşturmaktadır. Bu çözülmeyen filamentler beyinde AH semptomatolojisi ile ilişkili bulunan bölgelerdeki (entorrhinal korteks, hipokampus, parahipokampus, amygdala, kortikal asosiasyon alanları ve buralara projekte olan subkortikal çekirdeklerde) nöronlar içerisinde zamanla birikirler ve bu anormal lif demet birikintileri NFY olarak adlandırılmaktadır (137-139). AH'nda kognitif ilerleme ile NFY miktarı arasında paralellik görülürken amiloid plak ile kognitif ilerleme arasında direkt bir korelasyon bulunmadığı rapor edilmiştir (140). Amiloid ve NFY arasındaki ilişkiyi açıklayan bir hipoteze göre $A\beta$ birikiminin apoptozu

başlatan kaspazların aktive ettiği ve tau proteinlerinin bu kaspazlar tarafından bölünmesinin indüklenmesinin erken AH'na neden olduğu düşünülmektedir (141).



Şekil 2. Amiloid kaskad hipotezi (131)

3.5.5.3. İnflamatuvar Mekanizma ve Mitokondriyal Disfonksiyon

AH inflamatuvar süreçlerle yakından ilişkilidir. A β peptidinin nörotik plaklarda birikmesine ve NFY patolojisine astroglial ve mikroglial aktivasyonunun eşlik ettiği görülmüştür. Mikroglial hücrelerin aktivasyonu sitokinlerin salınması, akut faz proteinleri, kompleman elemanları ve proteazlar gibi inflamasyon sürecinde rol oynayan birçok maddenin aktivasyonuna neden olmaktadır. Salınan interlökin ve tümör nekrozis faktör alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve nörotoksinlerin nöronal hasarlara neden olarak AH'nın ilerlemesine ve şiddetlenmesine aracılık ettiği düşünülmektedir. AH'da inflamatuvar mekanizmanın etkisini kanıtlayan bulgulardan biri non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçların Alzheimer hastalarında kullanımının hastalık riskini kısmen de olsa azalttığı görülmüştür. İnflamasyona oksidatif stresin, serbest radikallerin oluşumunun, hücre içi Ca⁺² düzenlenmesinde bozulmanın ve mitokondriyal oksidatif metabolizmada bozukluğun eşlik ettiği düşünülmektedir (142-145). Yapılan bir çalışmaya göre A β peptidinin bulunmasının nöronal mitokondriye doğrudan toksik etkili olabileceği bildirilmiştir (146).

3.5.5.4. Oksidatif Stres

Beynin oksijen tüketiminin yüksek olması, lipid peroksidasyonuna duyarlı çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonda bulunması, A β peptidinin redoks aktif metal içeriğinin yüksek olması ve serbest radikal oluşturma kapasitesi gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda AH beyin nöronları özellikle oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır (147). 52 AH tanılı hastada lipid peroksidasyonu göstergesi olan malondialdehit (MDA) ve serbest radikalleri temizleyen antioksidan korumanın göstergesi olan tripeptid glutatyon(GSH) seviyesi ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda MDA seviyelerin anlamlı derece yüksek oluşu ve GSH seviyesinin ise anlamlı derece düşük bulunuşu oksidatif mekanizmanın AH'nın erken ve belirgin bir özelliği olduğu bulgusunu desteklemektedir (148). 5395 demansı olmayan 55 yaş üstü bireylerin katıldığı çalışmada 5 yıllık takip sonrasında 197 hastada demans (147'si AH) geliştiği bildirilmiştir ve diğer şartlar elimine edildiğinde yüksek β karoten, E ve C vitamini alan bireylerde AH riskinin daha az olduğu rapor edilmiştir. Bu da antioksidan içerikli beslenmenin AH riskini azaltabileceğini göstermiştir. (149).

Demir, çinko ve bakır gibi serbest radikal oluşumunu kolaylaştıran, antioksidan eksikliğine neden olan ve A β agresyonunu artıran redoks aktif metallerin Alzheimer hastalarının beyinlerinde özellikle amiloid plaklarda düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle bakır ve çinko seviyelerinin sağlıklı bireylerde gözlenen normal seviyenin 3 katına kadar ulaşabildiği görülmüştür (150).

3.5.5.5. Kolinerjik Hipotez

Alzheimer hastalarının beyninde histopatolojik belirteçlere ek olarak merkezi nörotransmisyonunda bozukluklar, atrofi ve sinaptik kayıplar gözlemlenmektedir. Özellikle bazal ön beyin nöronlarında genel bozukluk görülmektedir. Hastalığın erken evrelerinde bazal çekirdekte ve entorinal kortekste normal fizyolojik durumlarda dikkati artıran, öğrenme ve bellekte rol oynayan kolinerjik nöronlarda kayıplar görülmekte ve ileri evrelerinde ise bazal çekirdekteki bu kolinerjik nöronların %90'ının kaybı söz konusudur (151,152). Ayrıca kolinerjik hipotezini destekleyen diğer kanıtlar; bazal Meynert çekirdeğinde nöron kaybından dolayı hipokampus ve kortekste asetilkolin sentezinden sorumlu kolin asetiltransferaz enziminde belirgin azalma, kolin alımında azalma, nöronal ve aksonal anormallikler, nikotinik reseptörlerin belirgin deplesyonuna bağlı olarak asetilkolin sentezinin azalması ile oluşan kolinerjik hipoaktivitedir (153,154,155).

Kolinerjik sistemin anormal ve bozulmuş işlevinin hayvan deneylerinde AH'a benzer bilişsel bozuklukları indüklediği gözlemlenmiştir (156). Ayrıca merkezi kolinerjik disfonksiyonun bilişsel bozukluklarla beraber hastalarda görülen ajitasyon, depresyon, halüsinasyon, anksiyete gibi davranışsal ve psikolojik bozukluklarla da ilişkili olduğu rapor edilmiştir ve kolinerjik kaybın NFY ve plak sayılarıyla paralel olduğu gözlemlenmiştir (157). Bu belirtilerin ortaya çıkmasında kolinerjik bozukluğun yanı sıra serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik nöron kayıpları ve işlev bozukluklarının da etkili olduğu düşünülmektedir(158).

Birçok çalışma glutamat eksitotoksitesinin yavaş gelişen nörodejenerasyonda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Toksisitenin NMDA reseptörleri aracılığıyla aşırı Ca⁺² girişine aracılık ettiği düşünülmektedir (159,160). Sonuç olarak glutamaterjik reseptörlerin hafif ve kronik aktivasyonunun aşırı intraselüler Ca⁺² konsantrasyonuna ve bu da hafızada ilerleyen düşüşe, sinaptik fonksiyonların

kademeli olarak kaybedilmesi ve nöronal hücre ölümüne neden olduğu düşünülmektedir (161).

Yapılan bazı çalışmalar nitrik oksid (NO)-arjinin yolağının AH patolojisinde rol oynadığını ve AH hastalarının beyinde artan NO düzeyinin homeostazı bozarak çeşitli lezyonlara ve patolojilere neden olduğunu raporlamıştır (162). NO aşırı aktivasyonunun NMDA reseptörleri aracılı eksitotoksistide rol oynadığı düşünülmektedir (163).

3.5.6. Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisi ve Yeni İlaç Araştırmaları

3.5.6.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri ve Kolinerjik İlaçlar

AH'ın radikal olarak tedavisi mümkün olmamakla birlikte bu hastalıkta tedavi yaklaşımları hastanın psikolojik, davranışsal durumunu iyileştirip hastanın hayat kalitesini artırmaya yöneliktir. AH' da kolinerjik rezervin desteklenmesine yönelik olarak asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. AH tedavisinde takrin, galantamin, rivastigmin ve donepezil Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilaçlardır (164).

Takrin AH tedavisinde onaylanan ilk kolinerjik inhibitör ilaçtır. Asetilkolinesteraz enziminin yarışmasız, selektif olmayan geri dönüşümlü inhibitörüdür ve kısa yarı ömürlü (2-4 saat) bir ilaçtır. Doza bağımlı bir etkinliği olup en belirgin yüksek oranda görülen yan etkisi hepatotoksistite riskidir. Hastaların yaklaşık %40'ında serum alanin transferaz enzim düzeyinin 3 katına kadar yükselebileceği gözlemlenmiştir. Hepatotoksik etki potansiyeli bu ilacın klinikte kullanımını kısıtlamıştır ve tedavide bunun yerini diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri yer almıştır (165,166).

Donepezil AH tedavisi için onaylanmış ikinci kolinesteraz inhibitörü ilaç olup bu enzimin oldukça seçici, yarışmasız ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. AH semptomlarını önemli ölçüde azaltmasının yanı sıra yan etkilerinin az olması, hepatotoksistite riskinin olmaması ve günde tek doz (5 veya 10 mg) kullanımı klinikte tercih edilmesini sağlayan en önemli avantajlarındanıdır. Sitokrom p450 (CYP450) sistemiyle metabolize olduğundan diğer ilaçlarla kombinasyonunda ilaç etkileşimine dikkat edilmesi gerekmektedir (167,168).

Rivastigmin, fizostigmin türevi olup asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesterazın irreversibl psödo-seçici inhibitörüdür. Hastalığın ilerleyen evrelerinde bütirilkolinesterazın eş zamanlı inhibisyonu tedavinin yararını uzatabilmektedir. Yarı ömrü kısa (1-2 saat) olmasına rağmen etkisi uzun sürmektedir (8-10 saat). AH olan bireylerde iyi tolere edilmesinin yanı sıra CYP450 sistemi ile metabolize olmadığından bu sistemle ilişkili ilaç etkileşimi görülmemektedir (169,170).

Galantamin ise Galanthus woronowii bitkisinden elde edilen alkaloiddir ve asetilkolinesteraz enziminin seçici, yarışmalı ve reversibl inhibitörüdür. Ayrıca nikotik reseptörlerin allosterik modülatörüdür. Yarı ömrü yaklaşık olarak 7 saattir ve günde iki doz halinde kullanılabilir. CYP450 enzimleri ile metabolize olduğundan ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır (168,171,172).

Huperzin A, Huperziaserrata türünden elde edilen AH için araştırma sürecinde olan kan-beyin bariyerini aşabilen asetilkolinesteraz inhibitörü bir alkaloiddir. Takrin ve galantamin'den daha güçlü inhibisyon ve daha iyi seçicilik gösterdiği raporlanmıştır (173). Yang ve ark. (2013) tarafından yapılan meta analiz sonucunda Huperzine A'nın Alzheimer hastalığı olan katılımcılarda bilişsel fonksiyonun iyileştirilmesi, günlük yaşam aktivitesi ve global klinik değerlendirme üzerinde olumlu etkileri olduğu raporlanmıştır. Fakat bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır (174).

AH'da kolinerjik sistemin artırılmasına yönelik olarak kolinerjik reseptör agonistlerinin etkileri incelenmiştir. Muskarinik M_1 reseptör agonistlerinin A β oluşumunu önleyip non-amiloidojenik APP oluşumunu artırdığı, tau patolojisini azalttığı ve hafıza üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Bodick ve ark. (1997) tarafından yapılan 6 aylık randomize çift körlü çalışmada selektif muskarinik M_1 ve M_4 agonisti olan ksanomelin tartarat Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 17 merkezde ayakta tedavi gören en az 60 yaşlarında hafif-orta Alzheimer hastalarına 75,150 veya 225 mg dozlarında verilmiştir. Hastalarda anksiyete, halüsinasyon, ajitasyon, şüphe ve vokal patlama gibi davranış bozukluklarında doza bağlı olarak önemli azalma rapor edilmiştir. Ayrıca hafıza, günlük yaşam aktivitelerini yapabilme, ruh sağlığı ve sosyal aktivitelerde doza bağlı önemli cevaplar gözlemlenmiştir. Fakat yüksek doz grubunun %52'sinde görülen gastrointestinal yan etkilerden ve %12.6'sında görülen senkoptan dolayı bu

hastalarda tedaviye son verilmek zorunda kalınmıştır ve bu da tedavide ilacın kullanımını zorlaştırmaktadır (175). Ksanomelin'in yanı sıra talsaklidin, AF-102B ve AF-267B (NGX-267) moleküllerinin AH'ndaki etkinlikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (176). Ayrıca M₂ reseptör antagonistleri ve nikotinik reseptör allosterik modülatörlerinin AH tedavisinde etkinlikleri klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (177). Nikotinik reseptör agonisti olan ABT-418 klinik çalışmalarda denenmektedir (178). İsproniklin selektif nikotinik reseptör agonistleri olup hafif-orta evre AH tedavisi için faz 2 çalışmasında 12 haftalık tedavi sonunda donepezil ve plasebo ile karşılaştırılmıştır ve kognisyonda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Fakat MMSE testinde iyileşmeler ve 20 mg dozda kognisyonda önemli değişiklikler kaydedilmiştir (179).

3.5.6.2. NMDA Reseptör Antagonistleri

AH'na ilişkin bilişsel fonksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların dayandığı mekanizmalardan biri hastaların beyindeki kolinerjik hipofonksiyonu asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek artırmak iken diğer mekanizmada ise aşırı glutamaterjik aktiviteyi azaltmaktır. Memantin (1-amino-3,5-dimetiladamantan) glutamat eksitotoksitesini inhibe ederek AH semptomlarını ve nörodejenerasyonu azaltan yarışmasız NMDA reseptör antagonistidir. Orta ve ileri evre AH tedavisi için 2002 yılında Avrupa Birliği tarafından onaylandıktan sonra 2003 yılında FDA onayı almıştır (180). Memantin aşırı glutamaterjik nörotransmisyonu azaltarak A β peptidinin indüklediği toksisiteyi ve tau hiperfosforilasyonunu azaltabilmektedir (181,182). Memantin'in en önemli yan etkileri sanrı, ajitasyon, konfüzyon, bulantı, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, oküler etkiler, üriner inkontinans ve üriner enfeksiyonlardır. Kalp ve epilepsi hastalarında dikkatli kullanılması gerekirken böbrek hastalarında kullanılması tavsiye edilmemektedir (183,184).

Bis (propil)-cognitin, takrin türevi çoklu hedefli dimerize bir molekül olup yarışmasız selektif NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptör antagonisti olmasının yanısıra asetilkolinesteraz inhibitörü ve GABA-A antagonistidir (185). Sıçan serebellumundaki granüler nöronların 2 primer kültüründe yapılan çalışmada bis (propil)-cognitin glutamatın indüklediği eksitotoksiteyi memantin'den 10 kat daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği raporlanmıştır (186). Farelerde hipokampal bölgeye A β enjeksiyonu ile indüklenen AH modelinde 21 gün boyunca kronik

olarak bis (propil)-cognitin uygulanması sonrasında farelerde hafıza bozukluğunun doza bağlı olarak engellendiği gözlemlenmiştir. Ayrıca bis (propil)-cognitin'in hipokampusun dentat girusundaki $A\beta_{1-42}$ oligomerlerinin indüklediği LTP inhibisyonunu doza bağlı olarak önlediği ve sinaptik yapısı ve plastisitesinde bozulmalara karşı nöroprotektif olduğu rapor edilmiştir (187).

İL AÇ	FORMÜLASYON	DOZ	KULLANIM ALANI	Dİ ĞER ETKİLER
Donepezil	Oral tablet	Günlük 5-10 mg; gerekirse 23 mg'a kadar çıkarılabilir	Orta ve ileri AH	Genel olarak iyi tolere edilmekte.
Rivastigmin	Oral tablet	Oral:Günde 2 defa 1.5-6 mg	Hafif ve orta AH	Yaygın GI yan etkiler bu yüzden tok alınmalıdır.
	Transdermal flaster (TF)	TF: 4.6 mg/24 saat 9.5 mg/24 saat 13.3 mg/24 saat	Orta ve ileri AH	Genellikle daha iyi tolere edilmektedir
Galantamin	Hemen salım tablet(IR) Uzatılmış salım tablet (ER)	IR: Günde 2 defa 4-12 mg ER: Günlük 8-24 mg	Hafif ve orta AH	Yaygın GI yan etkiler bu yüzden tok alınmalıdır.
Takrin	Oral kapsül	Günde 10-40 mg, Günde 4 defa	Hafif ve orta AH	Karaciğer toksisitesi nedeniyle AH tedavisinde nadiren kullanılmaktadır.
Memantin	Oral tablet	Günlük 5-20 mg	Orta ve ileri AH	Donepezil ile kombine edilebilir Yaygın GI etkiler, Oküler, üriner yan etkiler, ajitasyon, konfüzyon

Tablo 1. AH için FDA tarafından onaylanan ilaçların karşılaştırılması (111,164,165)

3.5.6.3. Sekretaz İnhibitörleri

A β patolojisine katılan β -sekretaz (BACE1) ve γ -sekretaz enzimlerinin inhibisyonu ile amiloid plak oluşumunda rol oynayan amiloidojenik A β peptidinin oluşumu önlenmektedir. β -sekretazın bu patolojide önemli rolünün olması nedeniyle son zamanlarda AH tedavisi için terapötik hedef olmuştur (188).

Klinik deneylerde oral olarak kullanılabilir ilk BACE1 inhibitörü ilaç olarak LY2811376 molekülünü tanımlanmıştır. Hayvanlarda önemli derecede A β düşüşü gözlemlenmiş ve sağlıklı gönüllülerde güvenli ve iyi tolere edildiği raporlanmıştır. Fakat incelenen hayvanların retinal epitel hücrelerindeki anlamlı toksisitesinden dolayı çalışmalar durdurulmuştur (189). BACE1 inhibisyonu için kullanılan doğal bileşikler hispidin, 2,2',4'-trihidroksikalkon (THC) ve ginsenosid Rg1 iken sentetik bileşik olarak hidroksietilamin izosterleri, OM99-2, des(dimetilamino) ve izoftalamid denenmektedir (190,191).

Hispidin, *Phellinus linteus* bitkisinden elde edilen invitro olarak BACE1 aktivitesini önemli ölçüde inhibe etmesinin yanı sıra antioksidan özellikte olan doğal bir bileşiktir (192). AH için terapötik etkinliğini değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. THC, yaygın olarak mide ve solunum rahatsızlıklarında kullanılan *Glycyrrhiza glabra* bitkisinden elde edilen bir flavonoid kalkon ailesidir. İn vitro olarak BACE1 inhibisyonu yapmasının yanı sıra antiinflamatuvar, antioksidatif ve antitümör etkili olduğu bulunmuştur. Hayvanlarda yapılan çalışmada A β 40-42 ve amiloid plak oluşumunu önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca hafızada ve davranışlarda önemli derecede düzelme görülmesinden dolayı AH tedavisi için potansiyel bir aday olduğu vurgulanmıştır (193). Ginsenoside Rg1 ise geleneksel tıpta yaygın olarak hafıza güçlendirilmesinde kullanılan *Panax notinseng* bitkisinden elde edilen BACE1 inhibitörüdür ve hücreleri A β patolojilerine karşı koruduğu bulunmuştur (194).

Lösın ve alaninin hidroksietilen içeren güçlü bir peptit inhibitörü olan OM99-2, BACE1 üzerinde etkili ilk bileşik olarak sentezlenmiştir. Daha sonra yapı-aktivite göz önüne alınarak hidroksietilamin kısmındaki yapıların boyutları ve süstituentlerin seçimi ile bazı izoftalamid biyoizosterleri ve GRL-8234 gibi daha güçlü BACE1 inhibitörleri sentezlenmiştir. GRL-8234'ün farelere intraperitoneal uygulaması %65 A β ₄₀ azalması ile sonuçlanmıştır. Bu moleküllerin AH tedavisi için

etkinliğinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (195). Güçlü üçüncü nesil küçük BACE1 inhibitörü klinik çalışmalarda denenmektedir. Bunlar arasında E2609 (Biogen, Inc., Eisai Co., Ltd.) faz II ; CNP520 (Amgen, Inc., Novartis Pharmaceuticals), AZD3293 (AstraZeneca, PLC, Eli Lilly & Co.), JNJ-54861911 (Janssen Pharmaceutica, Shionogi) faz II/III; Verubecestat (Merck & Co.) faz III aşamasında araştırılmaya devam etmektedir (196)

Simers ve ark. tarafından yapılan çalışmada γ -sekretaz inhibitörü olan LY45013A'nın Faz-1 denemelerinde önemli yan etkiler olmadan doza bağımlı olarak A β plazma seviyelerini azalttığı raporlanmıştır (197).

3.5.6.4. Glikojen Sentaz Kinaz İnhibitörleri

Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3), serin/treonin kinaz ailesinden bir protein olup glikojen metabolizmasının kontrolü, glikoz regülasyonu, apoptoz, proteinlerin fosforilasyonu, hücre proliferasyonu ve hücre içi fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Bu enzim ATP'den bir fosfat grubunun hedef substratlara transferini katalize etmektedir. Dolayısıyla birçok biyolojik sistemin düzenlenmesinde rol almaktadır (198). Ayrıca insülin sinyal transdüksiyonuna katıldığı bilinmektedir (199).

GKS-3 β aktivitesi, AH patolojisinde olan NFY ve nöronal hasar oluşumunun temelindeki tau proteinin hiperfosforilasyonuna neden olmaktadır. (200-202). Tiadiazolidindionlar AH tedavisinde etkili yeni ilaç potansiyelinde olan ilk ATP-yarışmasız GKS-3 β inhibitörleridir (203). Hipokampusta özellikle GSK-3'ün aşırı ekspresyonunu yapan transgenik farelerde (tet/GSK-3 modeli) kronik oral tiadiazolidindion verilmesini takiben doza ve zamana bağlı olarak tau hiperfosforilasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir (204). Hongo ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada mitokondriyal kompleks-I'i inhibe ederek mikrotübül destabilizasyonuna neden olan toksin rotenon ile indüklenen insan nöroblastoma hücreleri SH-SY5Y'nin sitotoksitesisi sonrasında GKS-3 β inhibitörü SB216763 (3-[2, 4- diklorofenil]-4-[1- metil - 1H- indol -3 - il]-1H - pirol - 2,5-dion)'nin tau fosforilasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir (205). Tideglusib AH'nda klinik çalışması yapılan GKS-3 β inhibitörü tiazolidindion ailesinden bir ilaçtır. Faz-II b çalışmasında hastalar tarafından iyi tolere edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu elde edilememiştir (206).

Lityum ve valproat, GKS-3 β inhibitörü olup hayvan modellerinde tau proteininin fosforilasyonunu azaltmıştır (207). Lityum tau hiperfosforilasyonunu azaltmasının yanı sıra A β peptidinin sentezini de azaltabilmektedir (208). Fakat yapılan bir çalışmada divalproleks sodyum'un 1 yıllık tedavisinden sonra kognitif kötüleşmeyle birlikte beyinde atrofi görülmüştür (209).

Yapılan çalışmalarda bazı 1,3,4-oksadiazole türevleri, kinolon türevleri, 6-amino-4-(pirimidin-4-il)piridon türevlerinin ve pirimidonların GKS-3 β inhibitörü olup AH için potansiyel aday olduğu raporlanmıştır (2010-213). Ayrıca Noscira S.A. tarafından geliştirilen GKS-3 β inhibitörü olan Np-1003'ün klinik faz çalışmaları yapılmaktadır. GKS-3 β inhibitörü SAN-161 (Sanoimmune) ve tau protein agregasyon inhibitörü olan metiltiyoninyum klorür (TRx0237) ise Aberdeen ve TauRx Therapeutics Üniversitesi'nde çalışılmaktadır (123,214).

3.5.6.5. Tamamlayıcı Tedaviler ve Diğer İlaç Araştırmaları

AH tedavisinde kognitif iyileştirme sağlanmasının yanı sıra hastalarda genellikle meydana gelen psikiyatrik ve davranışsal bozukluklar için de tamamlayıcı tedaviler uygulanmaktadır (215). Buna yönelik olarak hastalarda görülen depresyon için fluoksetin, sertralin, sitalopram, paroksetin, venlafaksin gibi antidepresanlar, halüsinasyon ve ajitasyon için risperidon, olanzapin, ketiapin, haloperidol gibi antipsikotikler, anksiyete için oksazepam, lorazepam, buspiron gibi anksiyolitikler ve uyku bozuklukları, ajitasyon için trazodon, zolpidem, temazepam gibi sedatif-hipnotik ilaçlar tedaviye eklenmektedir (111).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar ilaçlar, östrojen replasman tedavisi, statinlerin kullanımı, antioksidan ve aşı kullanımının AH'nı önleme potansiyellerini araştırılmaktadır (121). AH patojenezinde inflamatuvar faktörler rol oynadığı için indometazin, diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, piroksikam, sulindak gibi NSAİİ ve selekoksib gibi siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin AH'nı önleme potansiyelleri araştırılmaktadır (121,216). Uzun süreli NSAİİ kullanımı epidemiyolojik çalışmalarda AH insidansının azalması ile ilişkilendirilirken randomize çalışmalarda tam olarak desteklenememiştir (121). Östrojenin sinaptik toksisite, oksidatif stres, nöronal inflamasyona karşı etkilerinin yanında AH'nın nörodejeneratif mekanizmasında esas rol oynayan tau ve A β proteinlerini de etkilediği düşünülmektedir. AH ile östrojen replasman tedavi arasındaki ilişkiyi

araştıran çalışmalar olmasına rağmen bu konudaki etkiler hala araştırılmakta ve östrojen replasman tedavisi AH'nın primer tedavisinde önerilmemektedir (217). Kolesterol ile AH'daki amiloid plak arasında ilişki olduğunun gösterilmesinden sonra statin kullanımının AH önleme potansiyelinin olup olmadığına odaklanılmıştır (218). Statin kullanımının AH riskini azalttığını raporlayan yayınların olmasına rağmen bu hastalığı tedavi edebileceği veya önleyebileceği ile ilgili randomize çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (219-221).

Antioksidanların serbest radikalleri azaltarak nöroprotektif etkilerinden dolayı son zamanlarda antioksidanların AH tedavisindeki etkileri araştırılmıştır. E vitamininin AH insidansını azalttığını bildirilmesinin yanı sıra randomize kontrollü çalışmalarda E vitamini ile tedavinin, hafif-orta şiddette AH olan hastalarda fonksiyonel düşüşü geciktirebileceğini göstermiştir. Fakat genel olarak sağlıklı yaşlı kadınlarda veya hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda bilişsel olarak fayda görülmemiştir (222,223). Ayrıca asetilkolin inhibisyonunu engelleyen mirsetin ve kersetin gibi antioksidan bazı flavonoidler, resveratrol ve aposinin gibi doğal antioksidanların AH'nı önleyici etkileri olabileceği düşünülmektedir (224,225). Flavonoid, biflavonoid ve terpen (ginkgolid, bilobalid) açısından zengin olan *Ginkgo biloba* ekstresi beyin kolinerjik fonksiyonlarını iyileştiren güçlü bir antioksidandır. Yapılan çalışmalarda *Ginkgo biloba*'nın hafif bilişsel bozukluğu veya AH olan hastalarda bilişsel işlevlerin iyileştirilmesi, günlük yaşam aktiviteleri ve global klinik değerlendirmesinde potansiyel olarak faydalı olduğu görülmüştür. Fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır (226). Doğal bir antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi olan curcuminin hayvan AH modellerinde A β patolojisi ve amiloid plak seviyelerinde azalma sağladığı raporlanmıştır (227).

Tsunewaka ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada MAO-B inhibitörü selejilin'in donepezil ile tedavi edilen AH olan hastalarda bilişsel fonksiyonları artırdığı gözlemlenmiştir. Bu klinik durumu kanıtlamak için yapılan AH hayvan modelinde donepezil ve selejilin birlikte uygulanmasının sinerjistik etki oluşturduğu gözlemlenmiştir ve bu etkinin hem dopaminerjik hem de kolinerjik yolağın aracılık edebileceği raporlanmıştır (228).

AH patogenezinde metal homeostazının rol oynadığı düşünüldüğünden AH tedavisinde diğer bir yaklaşım olarak metal şelatörleri denenmektedir.

Dezferrioksamin ve kliokinol gibi metal şelatörler klinik fazlarda denenme aşamasındadır (229).

AH tedavisinde yeni ve tartışmalı başka bir yaklaşım aşı tedavisidir. AH'da immünoterapinin etkili olabileceğini raporlayan ilk kanıtlar transgenik hayvanlarda sentetik insan A β proteinleri kullanılarak yapılan aktif bağışıklığın amiloid plak ve bilişsel gerilemeyi önemli ölçüde azaltmasıdır (230,231). Yapılan uzun süreli klinik çalışmada A β 42 ile aktif bağışıklık (AN1792) sonucunda hastaların %6'sında şiddetli meningosefalit raporlanmıştır (232). Bu yüzden A β peptidine yönelik monoklonal antikor geliştirilmeye çalışılmıştır. Bapineuzumab ile tedavinin hem terapötik etkisinin hem yan etkilerinin ApoE4 genotipine bağlı olduğu saptanmasına rağmen ApoE4 taşıyıcılarında iyileşme gözlenmemiştir. ApoE4 taşıyıcısı olmayan gruplarda ilaç iyi tolere edilip orta derecede kognitif gerilemeyi azaltmıştır. Fakat faz 3 klinik denemesi beyin ödemi ve istenilen etkiye ulaşılmadığından sona ermiştir. Solanezumab,crenezumab,aducanumab ve gantenerumab klinik faz 3 aşamasında araştırılan diğer monoklonal antikorlardır (196).

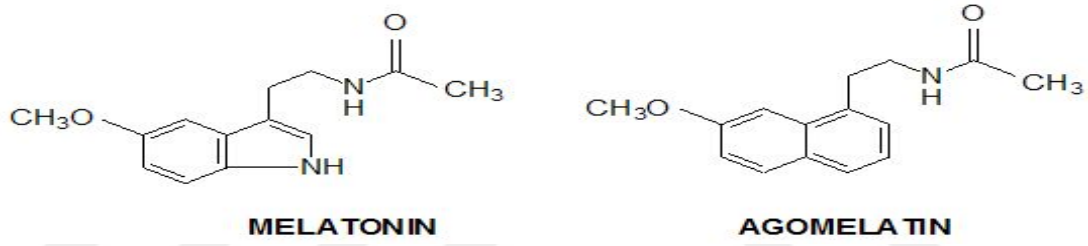
AH tedavisinde tau ilişkili araştırılan gruplardan biri de mikrotübül stabilizasyonu yapan ilaçlardır (233). Transgenik tau hayvan modellerinde paklitaksel, epotilon D ve TPI- 287 (Cortice Biosciences, New York , USA) denenmiştir. Paklitaksel ile ilgili çalışmalar toksik etkilerinden dolayı kliniğe ulaşamazken epotilon D'nin AH ile ilişkili çalışmaları devam etmektedir. TPI-287 ise faz-I klinik çalışmalarda denenmektedir (234,235).

AH tedavisinde diğer umut verici tedaviler arasında D₂ reseptör agonistleri, 5-HT₄ reseptör agonistleri, 5-HT₆ reseptör antagonistleri, H₃ reseptör antagonistleri, mikroglial aktivasyon inhibitörleri, tau proteinine karşı aşılarda bulunmaktadır (236-240).

3.6. Agomelatin

3.6.1. Genel Bilgiler

Pineal bezde sentezlenip salıverilen nörohormon olan melatoninin sirkadiyen ritim, nöroendokrin fonksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemlerin düzenlenmesinde rol aldığı gösterildikten sonra terapötik beklentiler nedeniyle melatonin reseptör agonistleri geliştirilme çalışmaları başlamıştır. 1992 yılında moleküler formülü $C_{15}H_{17}NO_2$ olan naftalen biyoizosteri melatonin hormonunun sentetik analogu N-[2-(7-metoksinaftalen-1-il)etil]asetamid (S20098, Agomelatin) molekülü sentezlenmiştir (241,242). Kimyasal yapı olarak melatoninden indol grubu yerine bir naftalen biyoestere yapısının ve NH grubu olan yerde HC=CH yapısının içermesi ile ayrılmaktadır. Sirkadiyen ritim bozukluklarında potansiyel bir terapötik ilaç olmasının yanı sıra melatoninden daha yüksek affinite ve etki göstermiştir (243).



Şekil 3. Melatonin ve agomelatin'in kimyasal yapısı

Agomelatin saf suda çözünmezken etanol, dimetil sülfoksit (DMSO) ve dimetil formamid gibi organik çözücülerde çözünen, nem çekme özelliği olmayan, asimetrik karbonu içermeyen beyaz veya beyaza yakın kiral/kritalsimsi bir tozdur. Çözücülerinde çözünürlüğü yaklaşık olarak 30 mg/ml olup sulu tampon çözeltilerde çok az çözünür. Etanolla hazırlanan pH 7.2'de 1:1 (etanol: PBS) oranındaki tampon çözeltilerinde çözünürlüğü 0.5 mg/ml olup hayvan deneylerinde bu oranlarda enjeksiyonluk çözeltisi hazırlanmaktadır (244).

2009 yılında Avrupa Birliği agomelatin'in 25 mg film kaplı tablet formunda depresyon tedavisinde kullanımını onaylamıştır (245). Ülkemizde ise 2011 yılında depresyon tedavisi için Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlandıktan sonra reçetelenmeye başlanmıştır. Tablet dışında başka bir farmasötik formu olmamasının yanı sıra optimum antidepresan etkinlik için 25 mg'lık tabletlerin günde bir kez akşam

yatmadan önce alınması tavsiye edilmektedir. Dozu gerektiğinde günde 50 mg' a kadar çıkarılabilmektedir (246).

3.6.2. Farmakokinetik Özellikler

Agomelatin oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızlı ve neredeyse tamamen absorbe ($\geq\%80$) edilmektedir. İlacın 25 veya 50 mg'lık tek dozu oral yolla alındıktan 45-90 dakika sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Karaciğerde ilk geçiş biyotransformasyonuna uğramaktadır ve bu nedenle ilacın oral biyoyararlanımı düşüktür. Mutlak biyoyararlanımı oldukça düşüktür ve bireyler arası önemli değişiklik göstermektedir. Biyoyararlanımı etkileyen faktörler arasında cinsiyet, sigara kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı bulunmaktadır. Kadınlarda biyoyararlanım erkeklerle kıyaslandığında 2 kat daha yüksektir. Oral kontraseptif kullanımı ilacın biyoyararlanımını artırırken sigara kullananlarda CYP1A2 enzim sistemiyle etkileşme nedeniyle ilacın biyoyararlanımı azalır. Yiyecek alımı agomelatin'in biyoyararlanımını etkilemiyor görünmektedir. Bu yüzden yemeklerle birlikte veya aç karna alınabilmektedir (244,247).

Agomelatin orta derece dağılım hacmine sahiptir ve oldukça hızlı ve yaygın bir dağılım gösterir. Dolaşıma geçen agomelatin'in konsantrasyondan bağımsız olarak plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir ($>\%90$) ve yaşa veya hastaların böbrek yetmezliğine bağlı olarak değişmez. Plazma proteinlerinden en çok albumin ve alfa1-asid glikoproteine bağlanmaktadır ve ortalama plazma yarı ömrü 1 ile 2 saat arasındadır. İlaç $\%90$ oranında CYP1A2 ve $\%10$ oranında CYP2C9/CYP2C19 enzim sistemi tarafından çeşitli metabolitlerine dönüşür. 3-hidroksi-7-desmetil agomelatin (3H7DP) insandaki major metabolittir. Diğer metabolitleri farmakolojik olarak inaktiftir. Agomelatin'in metabolitleri önce glukuronik asit ile konjuge edilir ardından sülfatlanarak suda çözünür bileşiklere dönüşmektedir. Agomelatin'in atılımı hızlıdır. İlacın klirensi yüksektir (yaklaşık 1100 ml/dak). Metabolize edilen ilacın atılımı esasen ($\%80$) idrar yoluyla olur ve metabolit formdadır. Değişmemiş bileşimin idrar yoluyla atılımı önemsiz miktardadır (244,245 248,249).

3.6.3. Farmakodinamik Özellikler

Agomelatin bilinen tüm diğer antidepressanlardan ayrılır. Melatonerjik etkilidir. Melatonerjik MT_1 ve MT_2 reseptörleri üzerinde agonist, serotonin 2C ($5-HT_{2C}$)

reseptörleri üzerinde ise antagonist etkilidir. MT_1 ve MT_2 üzerindeki affinitesi melatonine benzer düzeydedir. MT_1 ve MT_2 , G proteinleri ile kenetlidir. cAMP ve cGMP düzeyini azaltmaktadır. Bu etkisi ile sirkadiyen ve uyku uyanıklık ritmini düzeltmektedir (250,251).

İnsanda sirkadiyen sistemi; retina, pineal bez, retinohipotalamik yol ve suprakiazmatik nükleus (SCN) oluşturmaktadır. Ancak sirkadiyen ritimde ana rol oynayan merkez anterior hipotalamusta yer alan SCN'dir. SCN, 24 saatlik ritim ve gece-gündüz ritmini ayarlamak için pek çok çevresel düzenleyiciler tarafından uyarılabilmektedir. Başlıca ritim düzenleyici ışık olmakla birlikte diğer uyarıcılar fiziksel ve sosyal aktivitelerdir. Işığa duyarlılığı olan retinal ganglion hücreleri ışığı algılamakta ve retinohipotalamik yolak ile SCN'ye aktarmaktadır. Işık uyarısı nöral ağlar ile superior ganglion üzerinden pineal beze aktarılmakta ve ışığın etkisi ile melatonin sentezi baskılanmaktadır. Pineal bezdeki en önemli nörotransmitter olan NA, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörler (β_1 ve α_1 adrenerjik reseptörler) bağlanarak işlev göstermektedir. Karanlık uyarısı pineal beze ulaştınca NA pinealosit membranında bulunan adrenerjik reseptörlere bağlanmaktadır. Böylece bir reaksiyonlar serisi başlamaktadır. Pinealosit hücre membranlarında adenil siklaz aktivasyonu gerçekleşir ve hücre içindeki c-AMP artışı ile melatonin sentez ve salınımı artmaktadır (252-254). Uyku ve uyanıklık döngüsü de karanlık ve ışık ile ilgilidir ve pineal bez tarafından sentezlenen melatonin ile düzenlenmektedir. Günün ilk ışıkları SCN'yi uyarmaktadır ve karanlık saatlere kadar SCN'den melatonin salınımı baskılanmakta, vücut sıcaklığı artışı ve kortizol salınımı başlatılmaktadır. Gün ışınları kaybolunca melatonin salınımını engelleyici sinyaller ortan kalkar, pineal bez uyarılır ve melatonin sentezlenmeye başlanır. Melatoninle birlikte uyku hissi artmaya başlamaktadır (255,256).

Agomelatin'in diğer melatonin analoglarından farklı olarak melatonin reseptörleri dışında serotonin reseptörlerine bağlanma özelliğine sahiptir. Agomelatin'in $5-HT_{2C}$, $5-HT_{1A}$ ve $5-HT_{2B}$ reseptörlerine ilgisi olmakla birlikte $5-HT_{2C}$ dışındaki reseptörlere ilgisi çok azdır. Agomelatin, $5-HT_{2C}$ üzerine antagonistik etki yapmakta ve böylece bu reseptörün frontokortikal noradrenerjik ve dopaminerjik salınımı üzerindeki inhibisyonunu ortadan kaldırarak bu nörotransmitterlerin salınımına yol açmaktadır. Bu yüzden agomelatin noradrenalin-dopamin

disinhibitörü olarak adlandırılmıştır (250).Ek olarak agomelatin, GABA-nöronun aktivasyonu ile GABAerjik yolu modüle edebilir ve bu anksiyolitik aktivite, 5-HT_{2C} üzerindeki reseptör antagonizması ile güçlendirilebilir (257).Yapılan çalışmalar sonucu agomelatinin adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörler ile herhangi bir etkileşimde bulunmadığı gözlenmiştir (258). Agomelatin çift fazlı bir etkiye sahiptir. Geceleri, uykuyu düzenleyici melatonerjik etkileri, 5-HT_{2C} blokajının uyanıklık yapıcı etkilerine baskın gelirken gündüzleri 5-HT_{2C} blokajının uyanıklık yapıcı ve antidepresan etkileri baskın gelmektedir (259).

Depresyonun önemli semptomlarına karşı kullanılan agomelatin'in etkisi kullanılmaya başlandığı ilk haftadan itibaren gözlenmiştir. Etkinin erken başlamasının nedeni Stahl ve ark. (2010) yaptığı çalışmalara göre ilacın melatonerjik agonist ve 5-HT_{2C} antagonistik etkilerinin akut sinerjizması ile ilgili olduğu gözlemlenmiştir. Etkinin zaman içinde daha da artması, zamanla 5-HT_{2C} antagonizmasının dolaylı olarak noradrenerjik ve dopaminerjik aktiviteyi artırması ve yapısal nöroplastisite üzerine etkileri ile açıklanmaktadır (260).

3.6.4. Klinik Etkinliği ve Tolerabilite

DSM-IV ölçütlerine göre major depresyon tanısı konulmuş 212 hastaya çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 25-50 mg/gün doz aralığında agomelatin 6 haftalık sürede uygulanmıştır. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global izlenim Ölçeği'ne göre agomelatin'in etkinliği belirgin olarak plasebodan üstün bulunmuştur. Araştırmada doz artırımını yanıt oranını artırmıştır. İlk iki haftada yanıt vermeyen olgular 50 mg/gün dozunda ilaca yanıt vermişlerdir. Olguların önemli bir bölümü 25 mg/gün dozunda ilaca yanıt vermişlerdir (261).

Zajeka ve ark. (2010) çok merkezli bir çalışmada agomelatin'in etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Araştırmada agomelatin dozu, bir grupta 25 mg/gün ve diğer grupta 50 mg/gün olarak uygulanmıştır. Agomelatin'in 25 mg/gün dozu plasebodan üstün olmakla birlikte istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır. 50 mg'lık doz belirgin olarak üstün bulunmuştur. Agomelatin'in iki dozu da çok iyi tolere edilmiştir. Yaşam kalitesi üzerinde de agomelatin'in daha etkin olduğu gözlenmiştir. 50 mg/gün dozunda hastaların %4,5 kadarında aminotransferaz enziminde geçici yükselme saptanmıştır.Sonuçlar, orta ile şiddetli majör depresif bozukluğu olan ayaktan hastalarda, 50 mg/gün agomelatin'in plaseboya kıyasla belirgin antidepresan

etkinliğinin yanı sıra uyku üzerinde olumlu bir etkisinin de olduğunu göstermiştir (262).

Kennedy ve ark. (2016) tarafından majör depresif bozukluk kriterlerini karşılayan 549 hastada 6 hafta boyunca üç doz agomelatin (10 mg, 25 mg, 25-50 mg) rejiminin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için randomize bir plasebo kontrollü "doz ilişkisi çalışması" yapılmıştır. Son temel değerlendirmede, agomelatin'in bütün dozları doza bağımlı olarak plasebodan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Agomelatin'in 25 mg ve 25-50 mg/gün dozları ağır depresyon hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Tüm agomelatin doz rejimleri iyi tolere edilmiş ve beklenmeyen bir advers olay bildirilmemiştir. Bu çalışmada, 25-50 mg'lık yüksek doz rejimi, 10 mg'lık düşük doz rejiminden daha etkili bulunmuştur. Depresif hastalarda agomelatin'in başlangıç dozu olarak 25 mg kullanımı gerekliliği desteklenmiştir (263).

3.6.5. Bilişsel Fonksiyonlar, Öğrenme ve Bellek Üzerindeki Etkileri

Agomelatin'in bilişsel işlevler üzerinde etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Larson ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada melatonerjik MT₂ reseptör bozukluğu olan farelerde bu reseptörün sinaptik plastisite ve öğrenmeye bağlı davranışlardaki rolü araştırılmıştır. Yükseltmiş artı labirent testinin 2. gününde kontrol grubundaki farelerde kapalı uca geçme süreleri azalırken MT₂ eksikliği olan farelerde bu deneyime bağlı davranış gerçekleşmemiştir. Ayrıca MT₂ reseptörlerinin hipokampusu bağlı sinaptik plastisite, bilişsel fonksiyonlara katıldığı raporlanmıştır (9). Daha ileriki yıllarda Conboy ve ark (2009) tarafından yapılan çalışmada sıçanlarda 22 gün 10 mg/kg i.p verilen agomelatin'in sinaptik plastisite ve bellek konsolidasyonunda önemli etkisi olduğu bilinen nöronal hücre adezyon molekülü (NCAM) ve stresle indüklenen uzaysal bellek üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Deney sonunda sıçan hipokampusunda NCAM ekspresyonunun arttığı raporlanmıştır. Ayrıca agomelatin ile tedavi edilen sıçanlarda, hipokampusu bağımlı kısa süreli belleğin akut strese bağlı olumsuz etkilerinin düzeldiği ve hafıza oluşumu için gerekli bileşenlerin hızlı bir şekilde uyarılıp öğrenmenin sağlandığı rapor edilmiştir (10).

Bertaina-Anglade ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada intraperitoneal 2.5-40 mg/kg doz aralığında agomelatin uygulanmasının kısa süreli epizodik hafıza

modeli olan yeni nesne tanıma testinde sıçanlarda belleği kolaylaştırıcı etkilerinin olduğu raporlanmıştır (264). Sağlıklı gönüllülerde çift kör plasebo kontrollü çalışmada 7 gün boyunca 25 mg veya 50 mg agomelatin uygulamasının kişilerin üzüntü derecelerini düşürdüğü ve pozitif duygusal belleğini geliştirdiği gözlemlenmiştir (265). Ladurelle ve ark. (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada agomelatin bilişsel aktivitede artışa neden olmuştur. Ayrıca agomelatin'in BDNF'yi artırdığı ve hipokampusta mikrotübül dinamiklerini düzenlediği raporlanmıştır (266).

Literatür verileri agomelatin'in öğrenme ve bellekte olumlu etkileri olabileceğini gösterirken bu konunun net anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.6.6. Yan Etki Profili

Antidepresanlar pek çok psikiyatrik bozukluk tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Libido azalması, orgazm inhibisyonu, erektil işlev bozukluğu gibi cinsel yan etkiler antidepresan tedavi sürecinin tedaviye uyumu olumsuz etkileyen ve son zamanda oldukça önem kazanan istenmeyen etkilerdir (267). Agomelatin serotonin seviyesinde artmaya neden olmadığından diğer antidepresanlarda sıklıkla görülen cinsel işlevlerde bozukluklar, ajitasyon, kilo artışı ve serotonin sendromu gibi yan etkiler açısından oldukça avantajlıdır. Ayrıca agomelatin'in bağımlılık oluşturma etkisi yoktur ve kesilme sendromuna neden olmamaktadır (245). Klinikte en sık rastlanan yan etkilerin bulantı, kabızlık, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, sırt ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, halsizlik olduğu raporlanmıştır (248). Agomelatin'in antidepresan etkinliğini araştıran çalışmalarda cinsel yan etkilerinin çok az bildirilmesi dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda majör depresyonu olan hastalarda agomelatin cinsel işlevler üzerindeki etkileri venlafaksin ve paroksetin ile karşılaştırılmıştır. Venlafaksin kullanan hastalarda agomelatine kıyasla cinsel fonksiyonlarda iki kat fazla bozulma gözlenmiştir. Arizona Cinsel Deneyim Ölçeği kullanılarak plasebo, serotonin geri alım inhibitörleri ve agomelatin karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında cinsel işlev bozukluğu oranı agomelatin kullananlarda %3, plasebo grubunda %8.6 ve serotonin geri alım inhibitörü kullananlarda %10.1'dir. Sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan 8 hafta süren başka bir çalışmada agomelatin ve paroksetin karşılaştırılmıştır. Cinsel işlev bozukluk oranı

agomelatin kullananlarda %5 ve daha az, paroksetin kullananlarda %62 bulunmuştur (268).

Agomelatin'in karaciğer enzimleri üzerine olan etkisi kullanımını kısıtlayan özelliklerinden birisidir. Gahr ve ark. (2014) göre agomelatin ile indüklenen karaciğer hasarının altında yatan mekanizma kendine özgü görünmektedir. Bu tür reaksiyonlar, ilacın en son alınmasından 5-90 gün sonra görünmeye başlar. Bu hasarın mekanizması, hepatoselüler (alanin aminotransferazda baskın artış), kolestatik (alkalen fosfatazda baskın artış) veya karışık olabilir. Terapötik dozlarda agomelatin genellikle reversibl olan karaciğer hasarına neden olabilir. Bununla birlikte geçmiş dönemlerde ciddi ve hayatı tehdit eden hepatotoksisite vakaları da meydana gelmiştir. Bu sebeple tedavi süresince karaciğer işlevlerinin rutin laboratuvar yöntemleriyle izlenmesi gerekmektedir (269). Karaciğer hasarı riski yüksek olan hastalarda (kilolu, yağlı karaciğer, alkol kullanımı) agomelatin kullanımında dikkatli olunması gerekir. Siroz ve aktif karaciğer hastalığı olanlarda agomelatin kullanımı önerilmez, kontrendikedir. Agomelatin kullanımından sonra karaciğer enzimleri normalin üç katından fazla yükselen hastalarda agomelatin kullanımı kesilmelidir (270).

3.6.7. İlaç Etkileşimleri

Agomelatin karaciğerde büyük ölçüde CYP1A2 enzim sistem ile metabolize edilirken az miktarda da CYP2C9/CYP2C19 sistemi ile metabolize edildiğinden yine bu enzim sistemleri ile metabolize edilen ilaçlarla etkileşmektedir. Özellikle CYP1A2 enzim sistemi ilaç etkileşimi açısından önemli rol oynamaktadır ve bu sistemle etkileşime geçen ilaçlar agomelatin'in plazma konsantrasyonunu azaltabilir veya artırabilmektedir. Güçlü derece CYP1A2 ve orta derece CYP2C9 enzim inhibitörü olan fluvoksamin, agomelatin'in metabolizmasını inhibe edip plazma konsantrasyonunun 60 kat artışına neden olmaktadır. Bu yüzden fluvoksamin, siprofloksasin gibi güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin agomelatin ile verilmesi kontrendikedir. Ayrıca propranolol, grepafloksasin, enoksasin, östrojenler, eritromisin, zileuton, amiodaron gibi potansiyel CYP1A2 inhibitörlerinin agomelatin ile kullanılması önerilmemektedir. Rifampisin, omeprazol, sigara ve kahve CYP1A2 enzimini indükleyerek agomelatin'in plazma düzeylerini azaltıp etkinliğini azaltabilir (245,271,272). Agomelatin ile duloksetin kullanan 29 yaşındaki kadın hastada akatizi

gelişmesi sonrasında agomelatin kesilmek zorunda kalınmıştır. Agomelatin kesilmesinden sonra akatizi azalmıştır. Nedeni tam anlaşılmamakla birlikte aşırı noradrenerjik uyarımına bağlı farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimi olduğu düşünülmektedir (273). Başka bir vaka çalışmasında 62 yaşındaki kadın hastada agomelatin ile duloksetin kombinasyonu ile aşırı terleme raporlanmıştır (274). Bu iki ilacın birlikte kullanılması önerilmezken zorunlu kombinasyonu durumunda ise kademeli doz titrasyonu yapıp hastanın izlenmesi önerilmektedir.

3.6.8. Gebelik ve Emzirmede Güvenirlilik

Literatürde gebelik ve emzirme hakkında yeterli bilgi yoktur ve agomelatinin gebelik kategorisi belirlenmemiştir. Bu nedenle agomelatinin gebelik ve emzirme döneminde kullanılması uygun görülmemiştir (271).

3.6.9. Güncel Literatürde Kullanım Alanları

Agomelatin major depresyon tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. İki randomize, çift-kör majör depresyonlu hastalarda yapılan çalışmada Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde azalmanın sertralin (275) ve fluoksetin (276) ile karşılaştırıldığında agomelatin'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Lemoine ve ark. (2007) tarafından major depresyon bozukluğu bulunan 332 hastada yapılan çift kör, randomize çalışmada 6 hafta sonunda agomelatin ve venlafaksin etkileri karşılaştırılmıştır. Klinik Global İzlenim-İyileştirme ölçeğinde venlafaksin ile karşılaştırıldığında agomelatin'de anlamlı derecede iyileşme raporlanmıştır. Agomelatin, major depresyon hastalarında subjektif uykuyu iyileştirmede venlafaksinden daha erken ve büyük etkinlik ile benzer antidepresan etkinlik göstermiştir. Bu çalışmalarda uyku iyileştirme sadece agomelatin grubunda gözlemlenmiştir (277).

Agomelatin'in yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında relapsı önlemedeki etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği'ne göre 31 klinik merkezde 6 ay süren çalışmalarda agomelatin ve plasebo etkinlik karşılaştırılmıştır. Agomelatin, daha ağır hasta gruplarında relapsın önlenmesinde plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Agomelatin'in tolere edilebilirliği çalışma boyunca iyi olduğu ve sonrasında kesilme semptomlarında herhangi bir fark görülmediği raporlanmıştır. Bu çalışma

agomelatin'in yaygın anksiyete bozukluğunun kısa dönem çalışmalarında etkili ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (278,279). Agomelatin'in depresyona eşlik eden anksiyete üzerindeki etkileri paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, sertralin ile karşılaştırılmıştır. Şiddetli depresyon ve majör depresyonla ilişkili kaygı bozukluğunun tedavisinde diğer antidepresanlarla en az karşılaştırılabilir etkinlik göstermiştir. Agomelatin'in karşılaştırılabilir tolerans profilinde özellikle tedavinin ortaya çıkardığı cinsel işlev bozukluğunun daha düşük insidansında ve hastaların yaşadığı kilo vermede bazı klinik açıdan önemli avantajlar olduğu raporlanmıştır. Ancak agomelatin kullanımı sonucu karaciğerde geçici aminotransferaz yükselmeleri plaseboya göre daha sık görülmüştür(280).

Mevsimsel duygulanım bozukluğu, her yıl aynı zamanlarda başlayan ve biten sirkadiyen ritim bozukluğuyla karakterize bir depresyon tipidir. Pjrek ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada agomelatin'in bu hastalığın tedavisinde etkinliği araştırılmıştır. Akut mevsimsel depresif 37 hasta, 14 hafta agomelatin ile tedavi edilmiştir. Hastaların %75.7'sinin tedaviye olumlu yanıt verdiği raporlanmıştır. Agomelatin'in çalışma boyunca tolere edilebilirliğin iyi olduğunu gözlemlenmiş ve sadece bir advers olay (hafif yorgunluk) raporlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, mevsimsel depresyonun agomelatin ile etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilebileceğini göstermiştir (281).

Serotonin geri alım inhibitörleri, obsesif-kompulsif bozukluk farmakoterapisinin temel taşı temsil etmektedir. Bununla birlikte OKB, standart, önerilen tedavilere yüksek oranda kısmi ve/veya hiç cevap vermeme ile karakterize edilir ve sıklıkla farmakolojik stratejilerin değişmesine neden olur.Yapılan çalışmalarda serotonin geri alım inhibitörlerine dirençli obsesif-kompulsif olan hastalarda agomelatin tedavisinin etkili olabileceği raporlanmıştır (282,283). Fakat bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Calabrese ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada agomelatin'in etkinliği bipolar I bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmiştir. Lityum veya valpromid ile tedavi edilen depresif bipolar I hastaların tedavilerine 25 mg agomelatin'in eklenmesi ile hastaların % 81'inde belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. Bu sonuçları doğrulamak için ileri randomize kontrollü bir çalışma gerektiği vurgulanmıştır (284).Fornaro ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, 28

depresif bipolar II bozukluğu olan hastaya lityum ya da valproat tedavisine ek olarak agomelatin verilmiştir. Sonuçlar, 28 deneğin 18'inde (%64) agomelatin'in etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu göstermiştir (285).

Fornaro (2011) tarafından yapılan ön raporda tek bir vakada panik bozukluk semptomlarının tekrarlanmasından sonra agomelatin (25 mg / gün) başlatılmış ve hastada 10 ay sonra panik atak görülmemesiyle agomelatin'in panik bozukluklukta etkili olabileceği raporlanmıştır (286).Yapılan ikinci çalışmada, 8 haftalık agomelatin tedavisi sonucu panik belirtilerinin ciddiyetinde önemli bir azalma raporlanmıştır (287).6 haftalık başka bir vaka çalışmasında, agomelatin'in panik bozukluğu olan hastalarda iyi tolere edebildiğini ve panik belirtilerinde yaklaşık %30 iyileşme gözlemlendiği kaydedilmiştir. Bu çalışmalarda karşılatırmalı, randomize daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (288).

6-15 yaşlarında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanılı 52 hastada 6 haftalık çift-kör, paralel, randomize klinik çalışma yapılmıştır. Hastalar ya metilfenidat ya da agomelatin tedavisi almıştır. 6 haftalık tedavi sonrası metilfenidat ve agomelatin grubu arasında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bunun yanısıra agomelatin grubunda daha az uykusuzluk eğilimi olduğu raporlanmıştır. 6 haftalık bu çalışmada, agomelatin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nun tedavisinde olumlu bir güvenlik ve etkinlik profili göstermiştir. Bu etkinin aydınlatılması için daha uzun tedavi sürelerinde daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (289).

Migren, birkaç saat süren kronik tekrarlayan bir baş ağrısı olup, dünya çapında % 10 civarında etkilidir. Migren en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir ve tıbbi tedavisi, sağlık sistemlerinin maliyetinin yüksek bir yüzdesini temsil eder. Önemli bir kalıtsal bileşeni olan birincil kronik baş ağrısıdır.Depresif atağı olan migren hastalarının üzerinde yapılan bir çalışmada agomelatin tedavisi başlatılmıştır. 4 aylık takipten sonra hastalardaki depresif dönem remisyonunda ve migren atakları/ay sıklığında belirgin bir azalma meydana gelmiştir (290).Yaşları 23 ile 45 arasında değişen 20 migren hastası üzerinde Rusya'da gerçekleştirilen bir çalışmada da 3 ay süre ile günde 25 mg'lık agomelatin tedavisinin migren ataklarının sıklığı ve şiddetini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür (291).Agomelatin'in antimigrainin etkisi, melatonin agonizması ile 5-HT2C antagonizması arasındaki sinerjik etki ile ilişkili

gibi görünse de spesifik antimigrain yanıtında yer alan patofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

44 yaşında kaza sonrası post-travmatik stres bozukluğu tanısı konulmuş bayan hasta, kilo alma ve seksüel yan etkilerden dolayı ilaç almayı reddetmiştir. Bu vakada hastaya 25 mg/gün dozunda agomelatin reçete edildikten 2 hafta sonra post-travmatik stres bozukluğu semptomlarında azalma ve uyku kalitesinde artma kaydedilmiştir ve ilaç dozu 50 mg/gün olarak değiştirilmiştir. Hastada ilerleyen günlerde anlamlı farklılıklar raporlanmıştır. Aynı zamanda cinsel işlev bozukluğuna neden olma, kilo alma eğiliminin düşük olması ve uykuya olumlu etkisi hastanın iyileşmesine katkıda bulunduğu raporlanmıştır (292).Fakat bu konuda randomize, çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Agomelatin'in şizofreni, parkinson, Alzheimer hastalığında etkileri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. 16 haftalık açık uçlu kontrolsüz çalışmada, klozapin monoterapisine kısmi yanıt gösteren 20 şizofreni hastasında klozapine ek tolere edilen dozajda agomelatin'in eklenmesi ile klinik ve bilişsel semptomlar üzerinde olumlu etkiler raporlanmıştır (293). Parkinsonlu depresif hastalar 6 ay boyunca agomelatin'le tedavi edilmesinin ardından agomelatin'in ekstrapiramidal semptomları azaltılmasının yanı sıra depresyon ve uyku üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı bu hastalarda önemli bir terapötik potansiyele sahip olabileceği raporlanmıştır (294). Agomelatin ile tedavi edilen sıçanlarda, hipokampusu bağımlı kısa süreli belleğin akut strese bağlı olumsuz etkilerinin düzeldiği ve hafıza oluşumu için gerekli bileşenlerin hızlı bir şekilde uyarılıp öğrenmenin sağlandığı rapor edilmiştir. Bu da Alzheimer hastalarında da etkili olabileceğini gösterebilir (295). Fakat bu durumlarda kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda yapılan tüm deneyler için; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (DÜHADEK) 2018/19 protokol numarasıyla; çalışmanın etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

4.1. Gereç

4.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği (MAY EPM01-M)

Pasif sakinme 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 (Elabscience Biotechnology Co., Ltd)

Elisa cihazı (Robonik Readwell Touch Automatic Elisa Plate Reader)

Bilgisayar

Cerrahi alet seti

Ethovision-XT 11 (Noldus, Netherlands) bilgisayar programı

4.1.2. Kullanılan Deney Hayvanları

Çalışmamızda 40 adet 28-32 gram ağırlığında 8-12 haftalık erkek BALB/c mice kullanıldı. Deney hayvanları Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)'nden temin edildi. Denekler; 12 saat aydınlık/karanlık(aydınlık başlangıç 07:00) sıklusa tabi tutulan bir odada, oda sıcaklığında (22 ± 2 °C), içinde 8 hayvan bulunan kafeslerde, suya ve yeme serbest erişimleri olacak şekilde barındırıldı. Deney protokolündeki tüm uygulamalar Avrupa Birliği Konseyi Direktifi 86 (24 Kasım 1986; 86/609/EEC) kurallarına göre ve Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK)'ndan temin edilen 2018/19 protokol numaralı etik onay çerçevesinde gerçekleştirildi.

4.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Skopolamin (Sigma)

Donepezil (Sigma)

Agomelatin (Valdoxan 25 mg tablet, Les Laboratoires Servier, France)
İzotonik NaCl çözeltisi (%0.9 NaCl)

4.2. Yöntem

Deney protokolüne göre günlük enjeksiyonlar her gün aynı saatte (09.00) gerçekleştirildi. Skopolamin ve donepezil, intraperitoneal (i.p) uygulanırken agomelatin oral gavaj yoluyla verildi. Kullanılan ilaç dozları, literatürde bulunan önceki çalışmalara göre belirlendi. Davranış deneyleri, enjeksiyonları müteakiben 1 saat sonrasında gerçekleştirildi. Skopolamin ve donepezil 0.1 ml/10 gr hacminde, 0.9% salin içinde çözündürülerek enjekte edildi. Kontrol grubuna ise ilaçsız 0.9% salin çözeltisi oral gavaj ve i.p olarak uygulandı. 25 mg agomelatin içeren tabletler (Valdoxan), salin çözeltisinde çözülerek deneklere 10 mg/kg dozunda verilecek şekilde hesaplanıp oral gavaj yoluyla uygulandı. Agomelatin'in oral olarak uygulandığı günlerde diğer gruplara da oral gavaj yoluyla, aynı hacimde salin uygulandı. Böylece enjeksiyon ve gavaj sebebiyle deneklerin maruz kalacağı stres eşitlenmiş ve deney protokolü standardize edilmiş oldu.

4.2.1. Deneysel Gruplar

Çalışmamızda gruplar şu şekilde oluşturuldu:

Grup 1: Kontrol grubu; deneklere 14 gün boyunca günde 0.9% salin çözeltisi i.p ve oral gavaj olarak uygulandı.

Grup 2: Skopolamin grubu; deneklere 14 gün boyunca günde 0.9% salin içerisinde çözündürülmüş 3 mg/kg skopolamin i.p. ve 0.9% salin oral gavaj olarak uygulandı.

Grup 3: Skopolamin / Agomelatin grubu; deneklere 14 gün boyunca günde 0.9% salin çözeltisi içerisinde çözündürülmüş 3 mg/kg skopolamin (i.p) uygulanan gruba 5-14. günler arası 10 mg/kg agomelatin oral gavaj uygulandı. 1-5. günler arası stresi eşitlemek amacıyla 0.9% salin çözeltisi oral gavaj yoldan verilmiştir.

Grup 4: Skopolamin / Donepezil grubu: Deneklere 14 gün boyunca günde 0.9% salin çözeltisi içerisinde çözündürülmüş 3 mg/kg skopolamin (i.p) ve 0.9% salin çözeltisi oral gavaj uygulanan gruba 5-14. günlerde 5mg/kg donepezil (i.p) uygulandı.

Grup 5: Agomelatin grubu; deneklere 0-14 günler arası günde 10 mg/kg agomelatin oral gavaj ve 0.9% salin çözeltisi (i.p) uygulandı.

4.2.2. 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.Pasif sakınma testi

Duygusal (emosyonel) öğrenme ve bellek fonksiyonları tayini için, pasif sakınma (passive avoidance) test düzeneği kullanıldı (296). Test düzeneği, aydınlık oda (en 14 cm, boy 7 cm, yükseklik 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.

4.2.2.2. Açık alan testi (Lokomotor aktivite tayini)

Lokomotor aktivite tayini için, zemini siyah renkte, açık alan test düzeneği (en 42cm, boy 42cm, yükseklik 30cm) kullanıldı (297). Test sonunda deneklerin 5 dk içerisinde toplam katettikleri mesafe, hızları hesaplandı ve her bir deneğin santral alanda geçirdiği toplam süreler ile bu bölgelere giriş sayıları hesaplandı. Açık alan testi için yapılan kayıtlar EthoVision 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.

4.2.2.3.Yabancı obje tanıma testi

Deneklerin farklılıkları tespit yetilerini değerlendirmek amacıyla bir açık alan test düzeneğinde (en 42cm, boy 42cm, yükseklik 30cm), yabancı obje tanıma testi gerçekleştirildi. Deney protokolünde fareler, aynı şekil ve renkte iki obje yerleştirilmiş bir açık alana konuldu ve bu objeleri tanımaları için beklendi. Daha sonra, ortamda bulunan objelerden biri farklı şekil ve renkte yeni bir objeyle yer değiştirildi. Ortama tekrar konulan fareler, farklı olan objeyi tanır ve incelemek için daha fazla süre ayırırlar. Bilişsel fonksiyonları bozulan fareler farklılığı ayırt edemeyecek ve yabancı obje etrafında daha az vakit geçireceklerdir. Yabancı obje

etrafında harcanan süreler karşılaştırılarak, deneklerin farklılık tespit yetileri değerlendirildi (298).Yabancı obje tanıma testi için yapılan kayıtlar Etho Vision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) programı kullanılarak analiz edildi. Her bir deney sonrası yabancı obje tanıma testi düzeneği % 20 alkol ve ardından çeşme suyu ile silinerek kurulandı.

4.2.2.4.Modifiye yükseltilmiş artı labirenti

Bilişsel performans tayini için, modifiye yükseltilmiş artı 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, fareler test düzeneğin açık ucuna, yüzü merkez platforma ters olacak şekilde konulduktan sonra farelerin kapalı uca girme süreleri kaydedilip 10 snhayvanın kapalı ucu keşfetmesi için beklendi. 2. gün fareler aynı şartlarda açık uca bırakılıp kapalı uca geçme süreleri kaydedildi (299). Her bir denek sonrası modifiye yükseltilmiş artı labirenti test düzeneği %20 alkol ve ardından çeşme suyu ile silinerek kurulandı.

4.2.3. Biyokimyasal İnceleme

Davranış testlerinin sonunda denekler eter anestezisi altında servikal dekapitasyon suretiyle sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında deneklerin hipokampus ve prefrontal korteks dokuları izole edilerek Elabscience kitleri ve Robonik cihazı kullanılarak ELİSA yöntemi ile BDNF, SOD, GPX düzeyleri ölçüldü.

Deneklerden izole edilen beyin dokuları, ileri analizler gerçekleştirilmek üzere -80°C'de saklandı. ELİSA testi öncesinde -80°C'den alınan dokular hemolizli kanın sonuçları etkilememesi için küçük parçalara bölünüp buz soğukluğunda fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS, 0.01 M, pH=7.4) içinde durulandı. Doku parçaları tartıldı. Doku ağırlığının 9 katı hacminde PBS ile süspanse edildi (doku ağırlığı (gr):PBS hacmi (ml)=1:9). Hücrelerin homojenizasyonu için süspanسیون ultrasonik hücre bozucu ile sonikasyon işlemine maruz bırakıldı. Daha sonraki aşamada homojenatlar 5 dakikada 5000 xg' de santrifüj edilerek süpernatant alındı. Süpernatantlar ELİSA kitlerine uygulandıktan sonra renk değişikliği 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçülen optik yoğunluk BDNF, GPX ve SOD yoğunluğuyla orantılıdır. Sonuçlar ng/gr doku olarak ifade edildi.

4.2.4. İstatiksel Analiz

Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 16.0 programı kullanıldı. Gruplara ait ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı önce tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA), takiben post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalar ise student's t testi ile değerlendirildi. Sonuçlarda, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



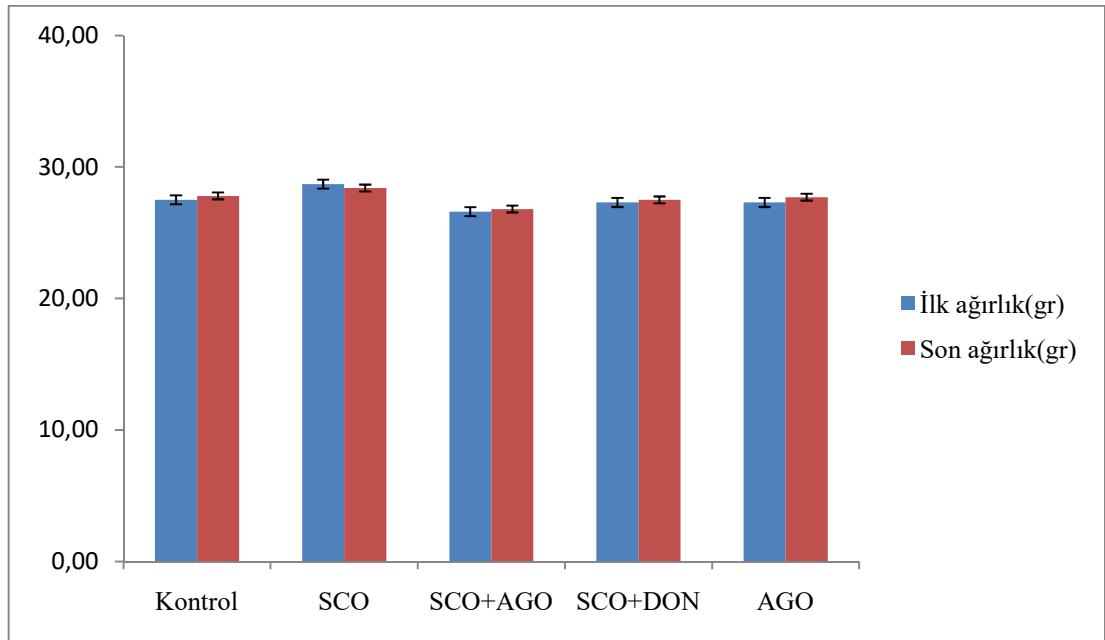
5.BULGULAR

5.1. Deneklerdeki Ağırlık Değişimi

Deneklerin ilk ve son gün arasındaki ağırlık değişimi Tablo 2'de gösterilmektedir. SCO grubunda ilk ve son gün arasında ağırlıkta 0.3 gr'lık azalma gözlenirken kontrol, SCO+AGO, SCO+DON, AGO gruplarında sırasıyla 0.3, 0.2, 0.2, 0.4 gr'lık ağırlık artışı gözlemlenmiştir. Fakat grupların önceki ve sonraki ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ayrıca gruplar arasında ağırlık değişiminde de istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$, Tablo 2 ve Şekil 4).

Tablo 2. Deneklerin ilk ve son günlük ağırlıkları. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Hesaplamalarda student's t testi kullanıldı.

	İlk günlük ağırlık (gr)	Son günlük ağırlık (gr)	Ağırlık değişimi	P
Kontrol	27.5±1.28	27.8±1.22	0.3	>0.05
SCO	28.7±2.44	28.4±2.20	-0.3	>0.05
SCO+AGO	26.6±3.21	26.8±3.24	0.2	>0.05
SCO+DON	27.3±2.80	27.5±2.66	0.2	>0.05
AGO	27.3±1.72	27.7±1.61	0.4	>0.05



Şekil 4. Deneklerin ağırlık değişimi SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Hesaplamalarda student's t testi kullanıldı.

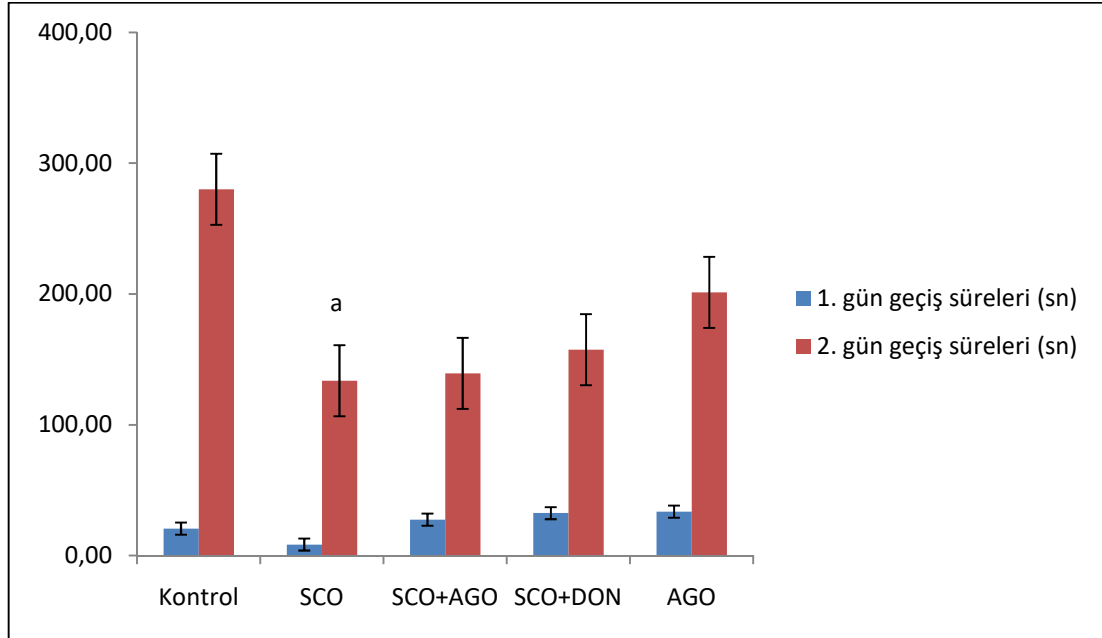
5.2.Pasif Sakınma Testi Bulguları

Pasif sakınma testinde gruplara art arda yapılan iki günde elde edilen sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir. Testin birinci gününde en kısa süreli geçiş $8,50\pm 7,57$ sn ile SCO grubunda olurken en uzun süreli geçiş $33,6\pm 28,7$ sn ile AGO grubunda gözlemlenmiştir ($p<0,05$, Tablo 3, Şekil 5). Fakat birinci günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Pasif sakınma testinin ikinci gününde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SCO grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar SCO grubunda emosyonel öğrenme ve bellek yetilerinin azaldığını göstermektedir.

Tablo 3. Pasif sakınma testi sonuçları (n=8). SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil.

	1. gün (sn)	2. gün (sn)
Kontrol	20,7±16,3	280,0±37,0
SCO	8,50±7,57	133,7±120,1 ^a
SCO+AGO	27,5±20,3	139,3±100,0
SCO+DON	32,5±20,9	157,5±66,2
AGO	33,6±28,7	201,2±101,0

^a $p<0,05$ vs kontrol. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi.



Şekil 5. Pasif sakınma testinde 1. gün ve 2. gün geçiş süreleri ortalamaları (sn) SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. ^a $p<0,05$ vs kontrol. Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi kullanıldı.

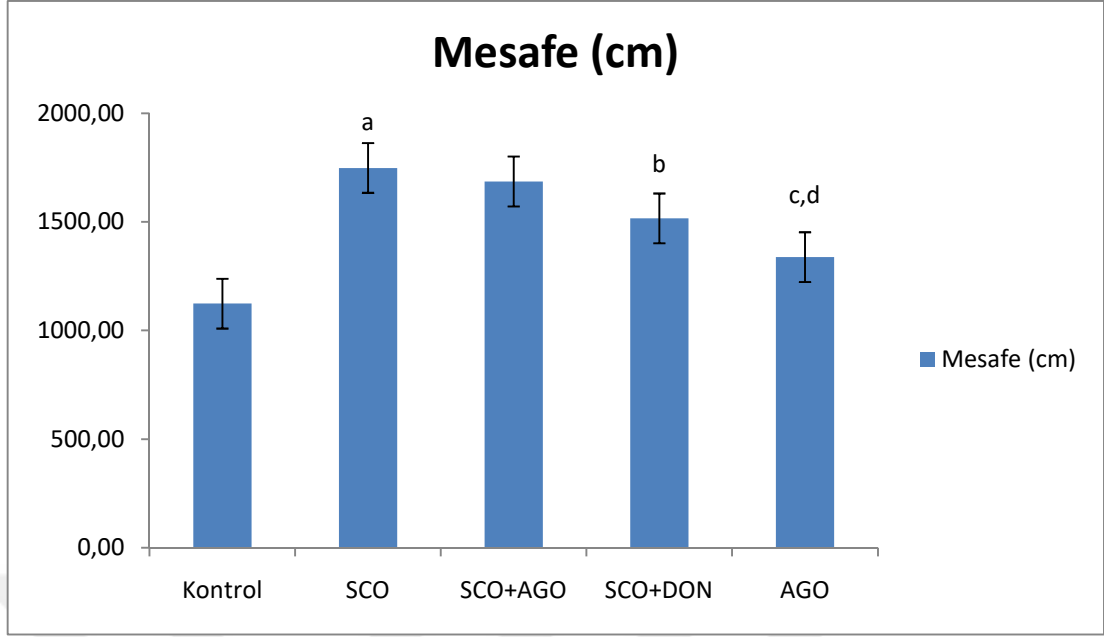
5.3.Açık Alan Testi Bulguları

Açık alan testinde elde ettiğimiz bulgulara bakıldığında kontrol grubunun toplam kat ettiği mesafe 1123,8±180.7 cm iken SCO grubunda ise bu mesafe 1748.2±123.6 cm'ye çıkmıştır. İlaç uygulanan SCO+AGO, SCO+DON, AGO gruplarında toplam kat edilen mesafe ise sırasıyla 1685.9±240.6 cm, 1516.1±203.3 cm, 1338.0±256.2 cm bulunmuştur. SCO ve SCO+AGO grupları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla mesafe kat etmiştir (p<0.001, Tablo 4, Şekil 6). Fakat ilaç uygulanan SCO+AGO, SCO+DON gruplarında kat edilen mesafede SCO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Grupların açık alan testinde elde edilen hız sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda hız 5.60±0.97 cm/sn iken SCO grubunda 8.73±0.61 cm/sn, SCO+AGO grubunda 8.42±1.20 cm/sn, SCO+DON grubunda 7.57±1.01 cm/sn, AGO grubunda ise 6.71±1.29 cm/sn bulundu. Bu hız sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre SCO, SCO+AGO grupları (p<0.001) ve SCO+DON grubunda (p<0.01) anlamlı artış görüldü. Fakat SCO+ilaç uygulanan gruplar ile SCO grubu arasında değişiklikler anlamlı bulunmadı (Tablo 4, Şekil 7).

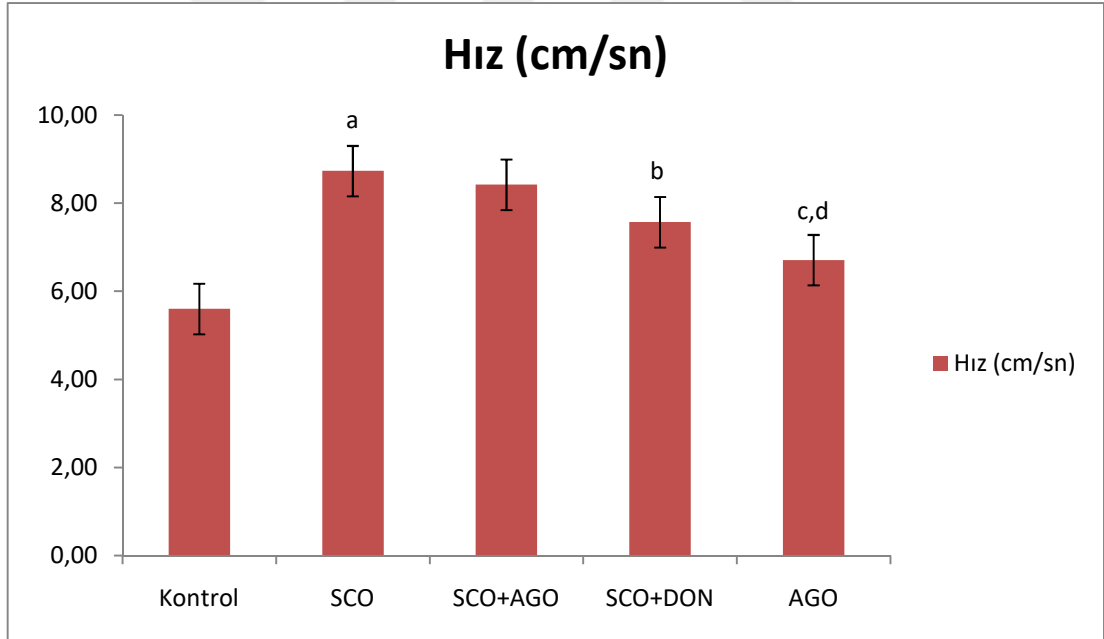
Tablo 4. Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe ve hız sonuçları (n=8). SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil

	Mesafe (cm)	Hız (cm/sn)
Kontrol	1123,8±180.7	5.60±0.97
SCO	1748.2±123.6 ^a	8.73±0.61 ^a
SCO+AGO	1685.9±240.6	8.42±1.20
SCO+DON	1516.1±203.3 ^b	7.57±1.01 ^b
AGO	1338.0±256.2 ^{c,d}	6.71±1.29 ^{c,d}

^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.01 vs kontrol, ^cp<0.01 vs SCO, ^dp<0.01 vs SCO+AGO. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.



Şekil 6. Açık alan testinde deneklerin kat ettikleri toplam mesafe (cm).SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. ^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.01 vs kontrol, ^cp<0.01 vs SCO, ^dp<0.01 vs SCO+AGO. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.



Şekil 7. Grupların açık alan testinde elde edilen hız (cm/sn) SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. ^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.01 vs kontrol, ^cp<0.01 vs SCO, ^dp<0.01 vs SCO+AGO. Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanıldı.

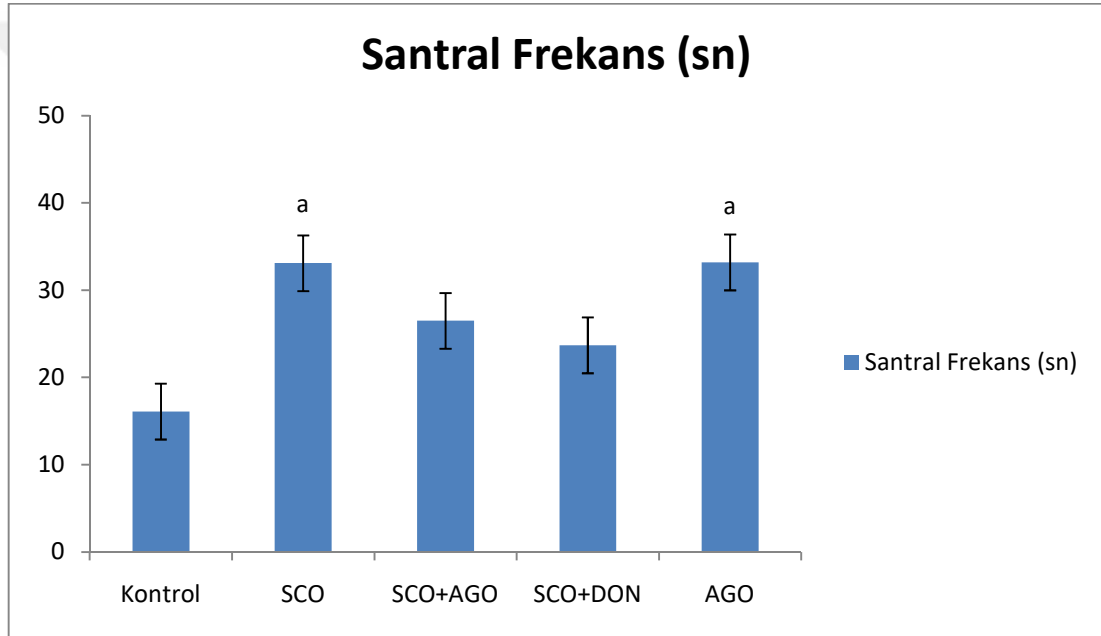
Açık alan testinde yapılan video kayıtlarından deneklerin 5 dakika boyunca santral alana giriş sayıları ve bu alanda geçirdiği süreler EthoVision-XT programı ile hesaplanmış olup standart sapmasıyla birlikte Tablo 6' da gösterilmiştir. Elde edilen

sonuçlara göre ilaç uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (Tablo 5, Şekil 8, Şekil 9) .

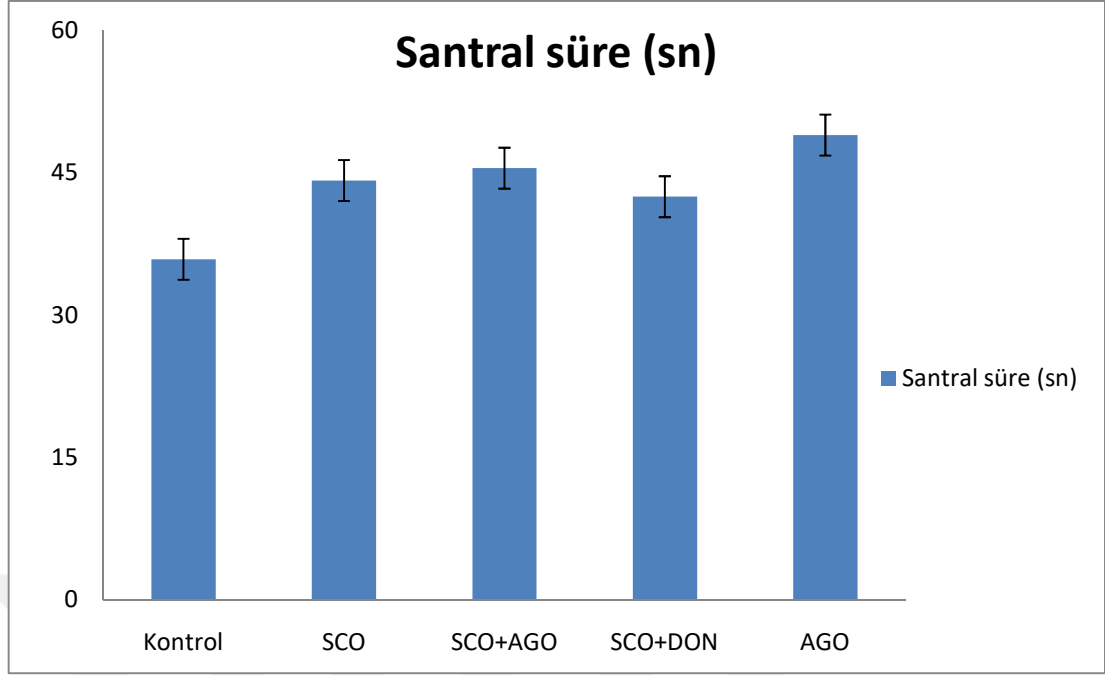
Tablo 5. Deneklerin açık alan testinde santral alana giriş sayıları ve burada geçirilen süre (n=8).
SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil.

	Santral süre (sn)	Santral frekans
Kontrol	35,9±7,01	16,1±7,29
SCO	44,2±10,3	33,1±11,4 ^a
SCO+AGO	45,5±9,25	26,5±7,63
SCO+DON	42,5±10,3	23,7±7,32
AGO	49,0±14,7	33,2±11,2 ^a

^ap<0.01 vs kontrol. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.



Şekil 8. Deneklerin açık alan testinde santral alana giriş sayıları. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.



Şekil 9. Deneklerin açık alan testinde santral süre. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.

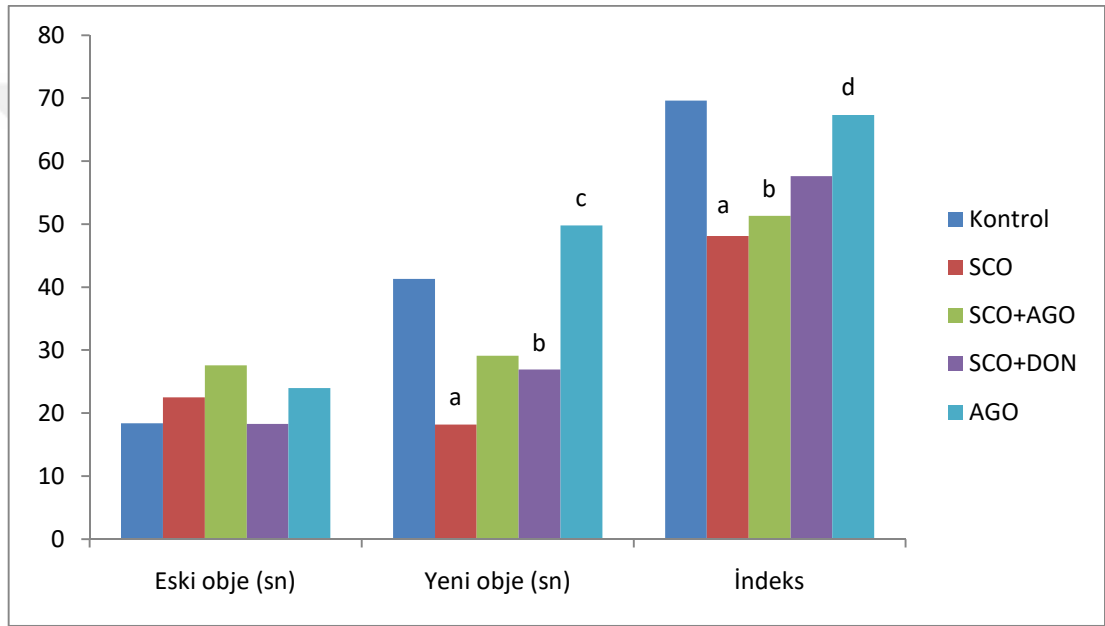
5.4. Yabancı Objeye Tanıma Testi Bulguları

Çalışmamızda deneklerin farklı objeleri tanıma yetisini belirlemek için gerçekleştirdiğimiz bir başka testimiz olan yabancı objeye tanıma testinde elde edilen bulgular Tablo 6' da sunulmuştur. SCO grubunda yeni objeye geçirilen süre eski objeye geçirilen süreye göre az iken diğer gruplarda yeni objeye geçirilen süre artmıştır. Fakat bu değişiklik anlamlı bulunamadı. Veriler istatiki açıdan değerlendirildiğinde SCO grubunda yeni objeye ile ilgilenme süresinin ve yeni objeye ilgilenme indeksinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmektedir ($p < 0.001$, Tablo 6, Şekil 10). Bu da SCO grubunda objeye tanıma belleğinde bir bozukluğun olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunun yeni objeye tanıma indeksi % $69,6 \pm 9,96$ iken SCO grubunda bu indeks % $48,1 \pm 8,94$ 'e düşmüştür. SCO+AGO grubunda ise SCO grubunda % $48,1 \pm 8,94$ düşen bu indeksin % $51,3 \pm 5,74$ 'e yükseldiği görülmüştür. SCO ve SCO+AGO grupları arasında indeksteki bu değişimde istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmemiştir.

Tablo 6. Yabancı obje tanıma testi sonuçları (n=8)

	Eski obje (sn)	Yeni obje (sn)	İndeks (%)
Kontrol	18,4±7,75	41,3±5,93	69,6±9,96
SCO	22,5±16,5	18,2±6,25 ^a	48,1±8,94 ^a
SCO+AGO	27,6±5,45	29,1±5,19	51,3±5,74 ^b
SCO+DON	18,3±8,45	26,9±15,6 ^b	57,6±10,6
AGO	24,0±6,94	49,8±7,82 ^c	67,3±9,69 ^d

^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.05 vs kontrol, ^cp<0.01 vs SCO, SCO+AGO ve SCO+DON, ^dp<0.05 vs SCO ve SCO+AGO. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi.



Şekil 10. Eski obje, yeni objeyle ilgilenme süresi ve indeksi.

^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.05 vs kontrol, ^cp<0.01 vs SCO, SCO+AGO ve SCO+DON, ^dp<0.05 vs SCO ve SCO+AGO. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi.

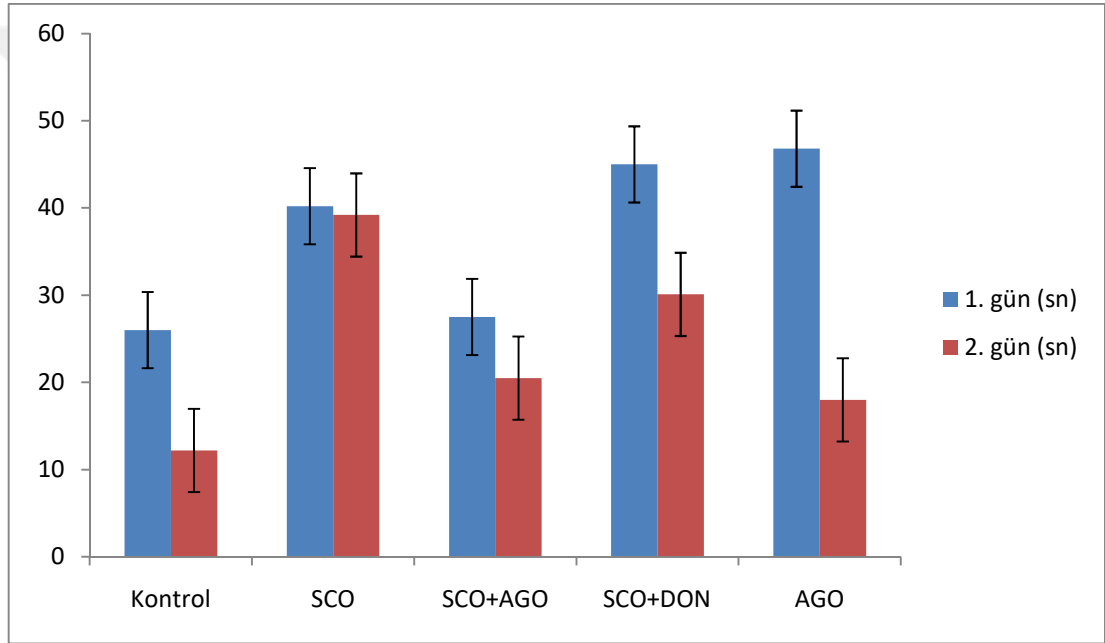
5.5. Modifiye Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulguları

Art arda iki günde gerçekleştirilen modifiye yükseltilmiş artı labirent testinde açık uca bırakılan deneklerin kapalı uca geçme süreleri kaydedildi. Tüm gruplarda 2. gün açık uçtan kapalı uca geçiş süreleri 1. güne göre azalmıştır. Deneyin 2. günündesadece SCO grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu da SCO grubunda uzaysal bilişsel fonksiyonların bozulduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgulara göre diğer gruplar arasında istatistiksel bir anlamlı değişiklikler gözlemlenmemiştir (Tablo 7, Şekil 11).

Tablo 7. Modifiye Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçları (n=8). SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil.

	1. gün (sn)	2. gün (sn)
Kontrol	26,0±6,71	12,2±1,38
SCO	40,2±31,9	39,2±31,6 ^a
SCO+AGO	27,5±6,52	20,5±7,61
SCO+DON	45,0±22,3	30,1±9,61
AGO	46,8±15,9	18,0±9,51

^ap<0.05 vs kontrol. Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi kullanıldı.



Şekil 11. Modifiye yükseltilmiş artı labirent testi bulguları. ^ap<0.05 vs kontrol.SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi.

5.6.Biyokimyasal Bulgular

Çalışma sonunda deneklerin beyin dokularından elde edilen örneklerden ELİSA yöntemiyle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), glutasyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ölçüldü. En fazla hipokampus ve serebral kortekste bulunan ve nöronların yaşamının sürdürülmesinde, büyümesinde, farklılaşmasında ve fonksiyonlarında rol alan BDNF, nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Dendritlerin büyümesi üzerinde önemli rolünün bulunması nedeniyle

nöronal sağkalım ve plastisitenin düzenlenmesini sağlamaktadır. BDNF öğrenme ve bellek mekanizması olan LTP konusunda kritik bir role sahiptir. Bu nedenle BDNF yollarındaki sinyal yetersizliği birçok hastalığın ve bozukluğun temelinde bulunmaktadır (300). Çalışmamızda elde edilen BDNF bulguları değerlendirildiğinde en yüksek BDNF değeri AGO grubunda $2,04 \pm 0,44$ ng/gr doku bulunurken en düşük değer SCO grubunda $0,46 \pm 0,24$ ng/gr doku olarak saptanmıştır. SCO grubunda BDNF düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı azalış göstermiştir ($p < 0.001$, Tablo 9, Şekil 12). Aynı zamanda SCO ile birlikte AGO uygulanan grupta da kontrole göre anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.05$, Tablo 9). SCO grubu ile karşılaştırıldığında ilaç uygulanan SCO+AGO ($p < 0.05$), SCO+DON ve AGO ($p < 0.001$) gruplarında BDNF düzeyinde anlamlı artış gözlemlenmiştir (Tablo 9, Şekil 12). Bu bulgular SCO ile azalan BDNF düzeyinin AGO uygulanması ile arttığı dolayısıyla AGO'nun nörotrofik faktör aktivitelerini artırdığını göstermektedir.

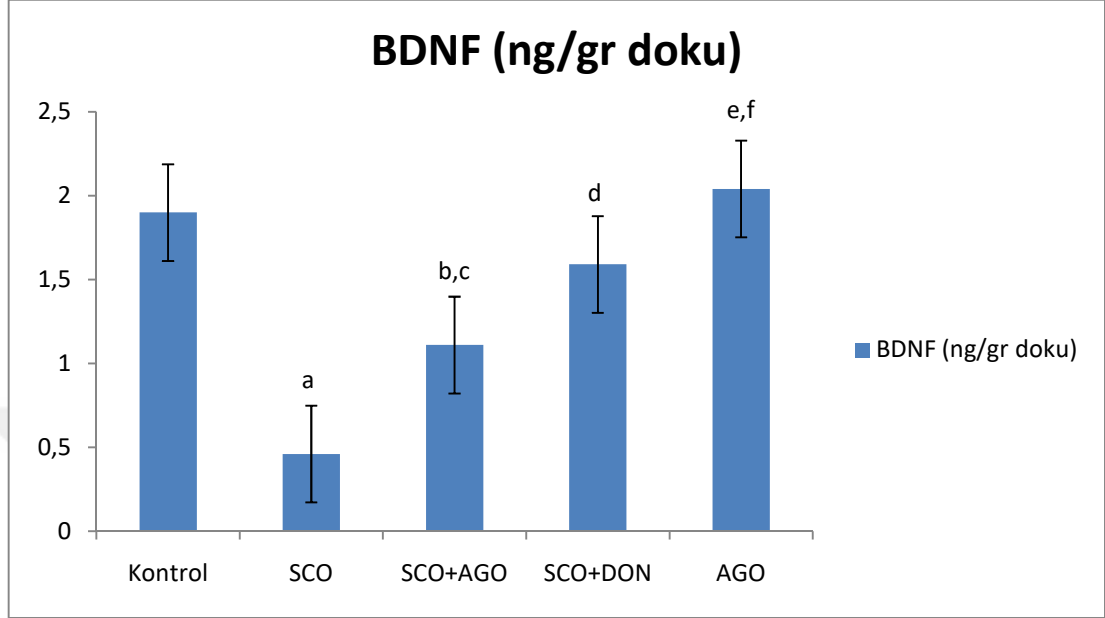
Tablo 8. BDNF, GPX, SOD sonuçları (n=8) SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil.

	BDNF ng/gr doku	GPX ng/gr doku	SOD ng/gr doku
Kontrol	$1,90 \pm 0,32$	$0,64 \pm 0,20$	$0,45 \pm 0,15$
SCO	$0,46 \pm 0,24^a$	$0,28 \pm 0,18^b$	$0,25 \pm 0,11^b$
SCO+AGO	$1,11 \pm 0,68^{b,c}$	$0,31 \pm 0,12^b$	$0,27 \pm 0,09$
SCO+DON	$1,59 \pm 0,40^d$	$0,37 \pm 0,10^b$	$0,30 \pm 0,18$
AGO	$2,04 \pm 0,44^{e,f}$	$0,67 \pm 0,16^{e,f}$	$0,47 \pm 0,14^c$

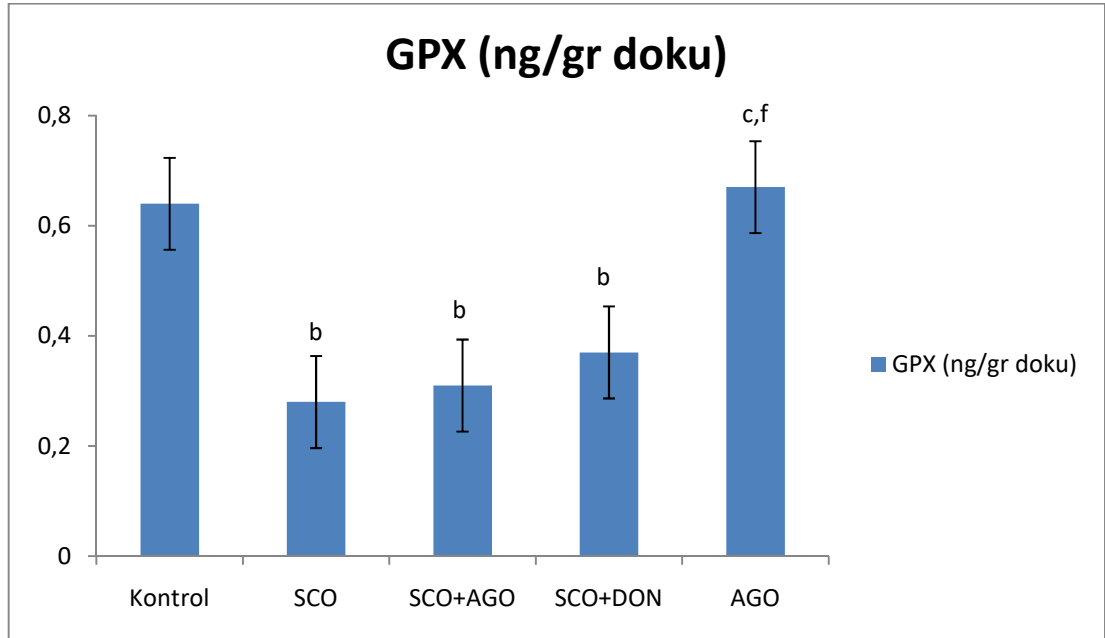
^a $p < 0.001$ vs kontrol, ^b $p < 0.05$ vs kontrol, ^c $p < 0.05$ vs SCO, ^d $p < 0.001$ vs SCO, ^e $p < 0.001$ vs SCO, ^f $p < 0.01$ vs SCO+AGO. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi.

Antioksidan etkili GPX ve SOD enzimleri serbest radikalleri veya reaktif türleri nötralize etmekte çok hızlıdır (301). SOD antioksidan mekanizmada süperoksitlerin hidrojen peroksitlere dönüşümünü katalizleyerek ilk savunma sistemini oluşturmaktadır. GPX ise hidrojen peroksit ve lipoperoksitlerin dokular üzerinde oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruyan bir enzimdir ve oksidatif stresin iyi bir göstergesidir (302). Çalışmamızda elde ettiğimiz GPX (ng/gr doku) enzim bulgularına göre SCO, SCO+AGO, SCO+DON gruplarında kontrole kıyasla GPX enzimi daha düşük bulunmuştur. Fakat bu gruplar arasında istatiki açıdan bir fark bulunamamıştır. SOD(ng/gr doku) enzim bulgularında SCO grubunda kontrole göre

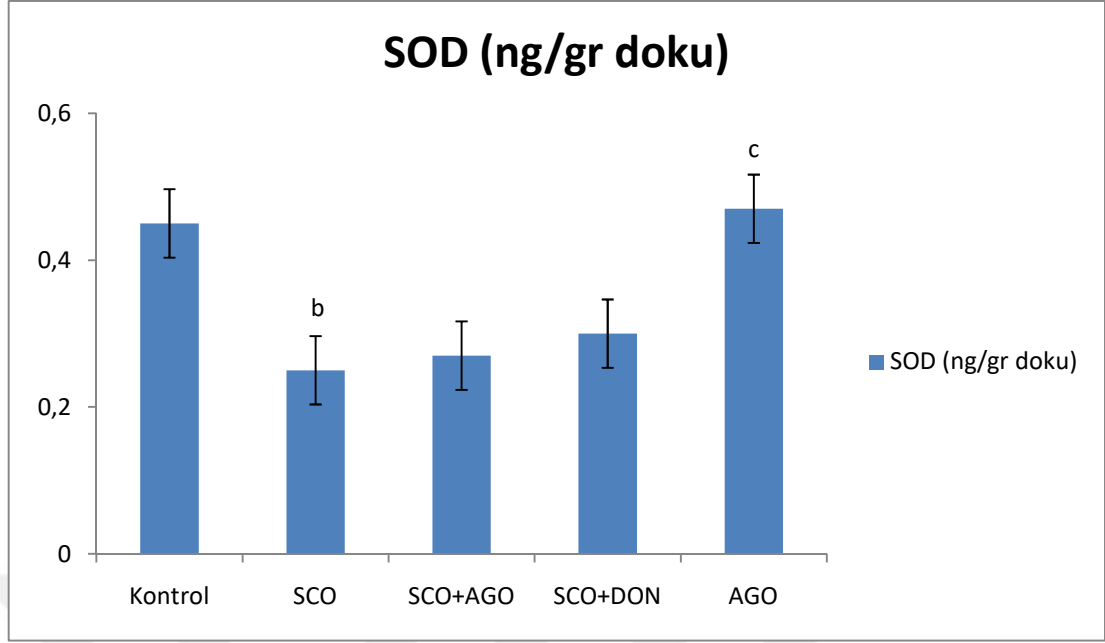
anamlı bir azalma gözlemlenirken AGO grubunda SCO grubuna kıyasla anlamlı derecede artma gözlemlenmiştir. SCO ile birlikte ilaç uygulanan gruplar arasında anlamlılık gözlemlenmemiştir (Tablo 9, Şekil 13, Şekil 14).



Şekil 12. BDNF düzeyleri (ng/gr doku). ^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.05 vs kontrol, ^cp<0.05 vs SCO, ^dp<0.001 vs SCO, ^ep<0.001 vs SCO, ^fp<0.01 vs SCO+AGO. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); takiben post-hoc Tukey testi kullanıldı.



Şekil 13. GPX düzeyleri (ng/gr doku). ^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.05 vs kontrol, ^cp<0.05 vs SCO, ^dp<0.001 vs SCO, ^ep<0.001 vs SCO, ^fp<0.01 vs SCO+AGO. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.



Şekil 14. SOD düzeyleri (ng/gr doku)

^ap<0.001 vs kontrol, ^bp<0.05 vs kontrol, ^cp<0.05 vs SCO, ^dp<0.001 vs SCO, ^ep<0.001 vs SCO, ^fp<0.01 vs SCO+AGO. SCO: Skopolamin AGO: Agomelatin DON: Donepezil. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi.

Biyokimyasal bulgular incelendiğinde SCO+ AGO grubunda SCO grubuna kıyasla BDNF düzeyinde anlamlı artış görülürken GPX ve SOD düzeyinde istatiki fark görülmemiştir. Bu da demans oluşturduğumuz deneklerde agomelatin'in oksidatif etmenlerden çok nörotrofik faktörleri etkilediğini göstermektedir.

6.TARTIŞMA

Demans günlük yaşam aktivitelerinde bozukluğun yanı sıra davranış, psikolojik, sosyal ve mesleki bozukluklara neden olan progresif bir sendromdur (82). Demans tablosuyla karakterize olan temelinde A β peptit işlevinde bozulma sonucu oluşan amiloid plak ve tau proteininin aşırı fosforilasyonu sonucu oluşan NFY patolojileri görülen AH ise dünyada birçok kişiyi etkileyen önemli bir toplum sorunudur (92,131). AH'da ayrıca inflamatuvar, genetik ve oksidatif mekanizmaların, kolinerjik nörotransmisyonunda bozulmanın, glutamaterjik sistemin aşırı aktivasyonunun da önemli rolü olduğu düşünülmektedir (123). Klinikte kullanılan ilaç tedavilerinin mekanizması ya kolinerjik hipofonksiyonun artırılması ya da glutamat hiperaktivasyonunun inhibe edilmesine dayanmaktadır. Bu ilaç tedavileri radikal bir iyileşme sağlamazken hastalığın ilerlemesini önlemektedir (164). Bu yüzden son zamanlarda AH'nın psikolojik ve bilişsel semptomlarını iyileştirecek, hastalığın ilerlemesini önleyecek, kişinin yaşam kalitesini artıracak daha etkili yeni ilaç araştırmaları oldukça önem kazanmıştır. Sekretaz inhibitörleri, glikojen sentaz inhibitörleri, antiinflamatuvar ilaçlar, östrojen replasman tedavisi, statinlerin kullanımı, antioksidanlar, D₂ reseptör agonistleri, 5-HT₄ reseptör agonistleri, 5-HT₆ reseptör antagonistleri, H₃ reseptör antagonistleri, mikroglial aktivasyon inhibitörleri, tau proteinine karşı aşılarda, mikrotübül stabilizatörleri, metal şelatörleri ve A β peptidine yönelik monoklonal antikorlar AH'nın önlenmesinde araştırılan ajanlardır (121,188,200-203,236-240). Yeni ilaç araştırılmasında deneysel Alzheimer modellerinin oluşturulması oldukça önem kazanmıştır. AH patolojilerine uygun transgenik hayvan modellerinin yanı sıra farmakolojik modeller, A β enjeksiyonu yapılan modeller prelinik çalışmalarda kullanılmaktadır (303).

Çalışmamızda kullandığımız deneysel demans modeli, öğrenme ve bellekte önemli işlevi olduğu bilinen kolinerjik muskarinik reseptörleri inhibe eden skopolamin ile normal sağlıklı deneklerde AH'na benzer yaygın bilişsel/bellek kayıpları görülen model klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (5-7).

Çalışmamızda emosyonel öğrenme ve bellek tayini için kullandığımız pasif sakınma testinde elde edilen bulgulara bakıldığında SCO grubunun geçiş süresinin kontrole göre anlamlı azaldığı görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda da deneklere

skopolamin uygulanmasının pasif sakinme görevinde anlamlı bozukluklara neden olduğu ve emosyonel öğrenme ve belleğin etkilendiği gösterilmiştir (304,305).

Uzaysal öğrenme ve bellek tayini için kullandığımız modifiye yükseltilmiş artı labirent testi görevinin ikinci gününde SCO grubunun kapalı ucu bulma süresi kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Bu testte birinci gün veya ikinci gün geçiş sürelerinin uzaması kullanılan maddenin amnestik etkilerini gösterirken bu sürelerin kısalması hafıza güçlendirme etkisini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda skopolaminin bu geçiş süresini uzattığı tespit edilmiştir ve elde ettiğimiz bulgu literatürlerle desteklenmektedir (306).

Skopolaminin genel olarak lokomotor fonksiyonu artırdığı bulunurken bazı deneysel faktörlerin (testler, zorlanma, ilaç dozları) lokomotor aktivitede değişmeye neden olduğu bildirilmiştir. Açık alan testi verilerine göre SCO grubundaki deneklerin kontrol grubuna göre katettikleri mesafe ve hızları literatürle uyumlu olarak anlamlı şekilde artmıştır (307).

Yabancı obje tanıma testi ile yapılan görsel hafıza tayininde kontrol grubuna göre SCO grubunda yeni objeye ilginin ve görsel bellek retansiyonunu gösteren indeksin azaldığı gözlemlenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular skopolaminin öğrenme ve bellek üzerinde etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla uyumludur (308).

Biyokimyasal bulgular incelendiğinde nöronal plastisite, öğrenme ve bellek üzerinde önemli rolü olan BDNF düzeyinin SCO grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda da SCO grubunun BDNF düzeyi üzerinde benzer etkileri olduğu tespit edilmiştir (309,310). Antioksidan savunma hattını oluşturan glutatyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim düzeyleri SCO grubunda kontrole göre literatür ile paralel olarak azalmıştır (311).

Yapılan tüm testlerin sonucunda SCO grubunda duygusal, uzaysal, görsel öğrenme ve bellekte azalma, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, lokomotor fonksiyonlarda ve oksidatif streste artma olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular SCO grubunda demans modelininin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda oluşturduğumuz Alzheimer benzeri demans modelinde donepezilin etkisine bakıldığında SCO ile oluşan bellek bozukluğunun bir miktar normale döndüğü görülmektedir. Pasif sakınma testinin birinci gününde SCO ile $8,50 \pm 7,57$ azalan geçiş süresinin SCO+DON grubunda bu sürenin $32,5 \pm 20,9$ sn çıktığı belirlenmiştir. Aynı zamanda ikinci gün SCO ile $133,7 \pm 120,1$ sn olan karşı bölme geçiş süresinin $157,5 \pm 66,2$ sn olarak düzeldiği gözlemlenmiştir. Yeni obje tanıma indeksinde SCO grubunda % $48,1 \pm 8,94$ ile kontrole göre azalma gösterirken SCO+DON grubunda bu oranın % $57,6 \pm 10,6$ ' ya yükseldiği görülmüştür. SCO grubu ile SCO+DON grubu arasında bu bulgular istatistiksel olarak farklılık göstermezken SCO ile bozulan öğrenme ve belleğin DON ile bir miktar düzeldiği görülmektedir. Ayrıca SCO ile düşen BDNF düzeyinin DON ile anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Antioksidan enzim düzeyinin SCO+DON grubunda SCO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile bir miktar arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda 0.4 mg/kg SCO uygulanan deneklerde 3 mg/kg DON uygulanması pasif sakınma görevinde geçiş gecikmesinde artışa neden olduğu saptanmış ve ayrıca mekansal öğrenme ve bellek testlerinde iyileşme göstermiştir (312). Başka bir çalışmada 0.8 mg/kg SCO ile indüklenen bilişsel bozukluklara 3-5 mg/kg DON dozunun anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı 10-15 mg/kg dozda ise istatistiksel olarak düzelme görülmüştür (313). Skopolamin'in dozla ilişkili hafıza bozukluğu oluşturduğundan çalışmamızda yüksek dozda (3 mg/kg) skopolamin kullanımımızdan dolayı bu grupta anlamlı değişiklik olmadığı düşünülmektedir. Skopolamin dozunun azaltılması, denek sayısının artırılması, donepezil dozunun artırılması ile SCO+DON grubunda istatistiksel olarak anlamlılık gözlenebileceği düşünülmektedir.

Pineal bezden sentezlenip salıverilen melatoninin sentetik analogu olan agomelatin melatonerjik MT_1 ve MT_2 reseptörleri üzerinde agonist, serotonerjik $5-HT_{2C}$ reseptörleri üzerinde ise antagonist etkili olan farklı bir antidepresandır. $5-HT_{2C}$ reseptörlerinin seçici blokajıyla birlikte dolaylı olarak frontokortikal dopamin ve noradrenalin aktivitesi artmaktadır (250). Antidepresan etkilerinin dışında strese bağlı nöroplastisiteyi düzelttiği, sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık siklusundaki bozulmaları düzelttiği raporlanmıştır. Melatoninin oksidatif stresi azaltmasının yanı sıra öğrenme ve bellekte katkıları, AH patogenezinde yer alan proteinlere AH

açısından olumlu etkilerinden dolayı tedavide melatonin agonisti olan agomelatin'in AH üzerindeki etkileri tartışılmaya başlanmıştır (8,9,11,12). Yapılan bir çalışmada agomelatin ile tedavi edilen sıçanlarda, hipokampusu bağımlı kısa süreli belleğin akut strese bağlı olumsuz etkilerinin düzeldiği ve hafıza oluşumu için gerekli bileşenlerin hızlı bir şekilde uyarılıp öğrenmenin sağlandığı rapor edilmiştir (10). Bu çalışmamızda, skopolamin ile Alzheimer benzeri demans oluşturduğumuz deneklerde agomelatin'in etkileri incelendi.

Çalışmamızda emosyonel belleği ölçmemizi sağlayan pasif sakınma testinin ikinci gününde SCO grubunda kontrole göre anlamlı azalma görülmüştür. SCO grubunda bozulan duygusal belleğin AGO eklenmesiyle bir miktar düzelme sağlansa da istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşamamıştır. Yapılan bir çalışmada kronik uygulanan stresle indüklenen bellek bozukluklarında pasif sakınma testinde melatoninin olumlu etkileri görülürken 5 hafta 10 mg/kg/gün (i.p) agomelatin'in etkisi kısmi olmuştur (314).

Yabancı obje tanıma testi kısa süreli epizodik belleği ölçmemizi sağlamaktadır. Yeni obje tanıma indeksinin SCO grubunda azaldığı görülürken SCO+AGO ve SCO+DON grubunda arttığı görülmektedir. SCO grubunda bu indeksin (%48,1±8,94); SCO+AGO grubunda %51,3±5,74'e, SCO+DON grubunda %57,6±10,6'a yükseldiği görülmüştür. SCO, SCO+AGO ve SCO+DON grupları arasında indeksteki bu değişimde istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmemiştir. Agomelatin'in yeni obje tanıma görevi ölçülen bellek performansını inceleyen bir çalışmada agomelatin'in bellek parametrelerinde olumlu etkileri olduğu raporlanmıştır. (264). Yapılan başka bir çalışmada sıçanlarda 22 gün boyunca günde bir defa 40 mg/kg (i.p) agomelatin uygulanmasının pro-kognitif etkileri için yapılan yeni obje tanıma testinde olumlu etkiler görülmüştür (266).

Açık alan testi ve modifiye yükseltilmiş artı labirent testi bulguları incelendiğinde ilaç uygulanan gruplarda elde edilen verilerde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz biyokimyasal bulgulara bakıldığında uzun süreli sinaptik plastisite ile ilişkili olan BDNF düzeyinin SCO grubunda azalırken ilaç uygulamalarının bu azalışı anlamlı derecede arttırdığı görülmektedir. SCO+AGO ile SCO+DON arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir

çalışmada orta düzeyde strese maruz kalan sıçanlarda 18 mg/kg/gün (oral gavaj) verilen agomelatin'in hipokampustaki BDNF ekspresyonunu ve BDNF pozitif nöron sayısını artırdığı raporlanmıştır (315). Yapılan başka bir çalışmada hafif stres oluşturulan sıçan modelinde günde 10 mg/kg veya 40 mg/kg (i.p) agomelatin uygulanmasının apoptotik hücreleri iyileştirdiği, hipokampal nörogenezisi ve BDNF düzeyini artırdığı gözlemlenmiştir (316).

Antioksidan savunma enzimleri olan GPX ve SOD düzeyine bakıldığında SCO grubunda azalma bulunurken ilaç uygulanan gruplarda bu antioksidan enzim düzeylerinin bir miktar arttığı görülmektedir. Fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Daha önce yapılmış bir çalışmada bortezomib ile yapılan testis hasarında 25 mg/kg/gün(i.p) dozunda agomelatin uygulanmasının azalan SOD düzeylerini normalleştirdiği bulunmuştur (317). Yapılan başka bir çalışmada beyin iskemi/reperfüzyon hasarına maruz kalan sıçanlarda agomelatin'in (20mg/kg, 40mg/kg, 80 mg/kg) antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı tespit edilmiştir (318).

Sonuç olarak çalışmamızda skopolamin ile indüklenen demans modelinde agomelatin bir miktar düzelme sağlasa da bu düzelme istatistiksel bir anlamlılık göstermemiştir. Agomelatin'in öğrenme ve bellek üzerindeki kısmi etkilerinin antioksidatif faktörlerden çok BDNF üzerindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda farelerde skopolamin ile indüklenen demans modelinde oksidatif stres, sinaptik nöroplastisite, nöroenez, apoptoz ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkileri olduğu düşünülen ve hala araştırılan, depresyon tedavisinde kullanılan nispeten yeni ve az yan etkilerinden dolayı umut vadeden bir ilaç olan agomelatin'in etkileri araştırılmıştır. Skopolamin ile oluşturduğumuz demans modeli başarılı bir şekilde oluşturulmuştur. Demans oluşturulan deneklerde agomelatin uygulanması, bilişsel testlerde bir miktar düzelme sağlarken bu düzelmeler istatiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Donepezil ve agomelatin arasında da istatiki bir anlamlılık gözlemlenmemiştir. Agomelatin'in bilişsel işlevlerde kısmi etkisinin artan beyin nörotrofik faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte Alzheimer benzeri demansta agomelatin'in rolünün net belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Agomelatin'in melatonin reseptör üzerinde agonist etkili olmasından dolayı kronobiyotik etkili olduğu bilinmektedir. Melatoninin karanlıkta artışı nedeniyle sirkadiyen ritim ve uyku bozukluklarında agomelatin'in olumlu etkilerinin olduğunu gösteren literatürler bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda uyku parametrelerinin düzelmesi ile öğrenme yetenekleri arasında ilişkiler bulunmuştur. Yaşam tarzındaki değişiklikler ve sağlıklı uyku için gerekli tedbirlerin sağlanması ile agomelatin'in bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin artırabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktaydı. Öncelikle hayvan sayısında kısıtlılıklarımız olmasaydı agomelatin'in farklı dozlarının veya gündüz/gece uygulanmasının bilişsel işlevler üzerindeki etkileri daha geniş bir şekilde incelenebilirdi. Bununla birlikte donepezil ile agomelatin kombinasyonu oluşturulan grupla olası etkiler karşılaştırılıp değerlendirilebilirdi. Başka bir kısıtlılığımız ise literatürde agomelatin'in kognitif etki için ideal oral dozu ve ideal hayvan sayısına ilişkin yeterli çalışma bulunamamasıdır. Ayrıca daha standart dağılımlı istatistiksel analizlerin kullanılmasıyla daha anlamlı bulgular elde edileceği düşünülmektedir. Bu kısıtlılıklar göz önüne alınarak yapılacak daha ileri çalışmalar ile agomelatin'in bilişsel işlevler üzerinde etkilerine ışık tutacağı düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. LoGiudice D, Watson R. Dementia in older people:an update. *Internal Medicine Journal* 2014; 44(11):73-1066.
2. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature medicine*, 2008; 14(8): 837-842.
3. Jin M, Shepardson N, Yang T, Chen G, Walsh D, Selkoe DJ. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(14):5819-5824.
4. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(8):1240-7.
5. Shah D, Blockx I, Guns PJ, De Deyn PP, Van Dam D, Jonckers E, Delgado Y Palacios R, Verhoye M, Van der Linden A. Acute modulation of the cholinergic system in the mouse brain detected by pharmacological resting-state functional MRI. *Neuroimage* 2015; 109 (1):151-9.
6. Riedel G, Kang S, Choi D, Platt B. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: Reversal by donepezil. *Behav. Brain Res* 2009; 204:217–225.
7. Xiang GQ, Tang SS, Jiang LY, Hong H, Li Q, Wang C, Wang XY, Zhang TT, Yin L. PPAR γ agonist pioglitazone improves scopolamine-induced memory impairment in mice. *Journal of Pharmacy and pharmacology* 2012; 64(4): 589-596.
8. Karamustafalıoğlu O, Baran E. Agomelatin ve etki mekanizması. *Journal of Mood Disorders* 2012; 2(1):6-13.
9. Larson J, Jessen RE, Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Manev H. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci. Lett* 2006;393(1):23-6.
10. Conboy L, Tanrikut C, Zoladz PR, Campbell AM, Park CR, Gabriel C, Mocaer E, Sandi C, Diamond D.M. The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neural

cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009;12(3):329-41.

11. Pappolla MA, Sos M, Omar RA, Bick RJ, Hickson-Bick DL, Reiter RJ, Efthimiopoulos S, Robakis NK. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J. Neurosci* 1997;17(5):1683-90.

12. Wang XC, Zhang J, Yu X, Han L, Zhou ZT, Zhang Y, Wang JZ. Prevention of isoproterenol-induced tau hyperphosphorylation by melatonin in the rat. *Sheng Li Xue Bao* 2005;57(1):7-12.

13. Kayaalp O. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 13. Baskı 1. cilt. Pelikan Yayıncılık; 2012,s:651-689.

14. Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 2007; 30:188-193.

15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temel ve Klinik Farmakoloji.Çeviren: Ulugöl A, Karadağ ÇH. Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti., İatanbul; 2014, s:359-370.

16. Jucaite A. Dopaminergic modulation of cerebral activity and cognitive functions. *Medicina* 2002; 38(4):357-62.

17. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive functions-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav R* 2006;30:1-23.

18. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J ve ark. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007;19: 337-345.

19. Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction:what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:1-8.

20. Bonci A, Hopf FW. The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend. *Neuron* 2005; 47: 335-338.

21. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2- dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiat* 1988;45:71-6.

22. Hall H, Sedvall G, Magnusson O, Kopp J, Halldin C, Farde L. Distribution of D₁- and D₂- dopamine and its metabolites in the human brain.*Neuropsychopharmacology* 1994;11:245-256.

23. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5(4):11-18.

24. Uğuz Ş, Yurdağül E. Noradrenerjik Sistem ve depresyon. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; 5(4): 19-23.
25. Clark C, Weissbach H, Udenfriend S. 5-hydroxytryptophan decarboxylase: preparation and properties. Journal of Biological Chemistry 1954; 210:139-148.
26. McIsaac W, Page I. The metabolism of serotonin(5-hydroxytryptamine). Journal of Biological Chemistry 1959; 234:858–864.
27. Cerrito F, Raiteri M. Serotonin release is modulated by presynaptic autoreceptors. European Journal of Pharmacology 1979; 57: 427–430.
28. Derkach V, Surprenant A, North R. 5-HT₃ receptors are membrane ion channels. Nature 1989;339(6227):706-709.
29. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. Acta Physiologica Scandinavica 1964;62:1-55.
30. Toh C. Release of 5-hydroxytryptamine from the dog's gastrointestinal tract. Journal of Physiology 1954;126:248-254.
31. Tyce, G. Origin and metabolism of serotonin. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1990;16(Suppl 3):1-7.
32. Kandel, E. Depression, mania and anxiety disorders. In Principles of Neural Science, 4th edn. Eds. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. McGraw-Hill Education, New York; 2000, p:1209-1225.
33. Hunter B, Zornetzer SF, Jarvik ME, McGaugh JL. Modulation of learning and memory: Effects of drugs influencing neurotransmitters. Drugs, Neurotransmitters, and Behavior. 1977; 531-577.
34. Altman HJ, Ögren SO, Berman RF. The effects of *p*-chloroamphetamine, a depletor of brain serotonin, on the performance of rats in two types of positively reinforced complex spatial discrimination tasks. Behavioral and neural 1989;52(2):131-144.
35. Santucci AC, Knott PJ, Haroutunian V. Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. Eur J Pharmacol. 1996;295(1):7-17.
36. Hritcu L, Clicinschi M, Nabeshima T. Brain serotonin depletion impairs short-term memory, but not long-term memory in rats. Physiol Behav 2007;91(5):7-652.

37. Yamamoto Y, Nakano S, Kawashima S et al. Plasma and serum G4 isoenzyme of acetylcholinesterase in patients with Alzheimer-type dementia and vascular dementia. *Ann Clin Biochem.* 1990;27 (4):321-6.
38. Nakano S, Kato T, Nakamura S, Kameyama M. Acetylcholinesterase activity in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and senile dementia. *J Neurol Sci.* 1986;75(2):213-23.
39. Schegg KM, Nielsen S, Zweig RM, Peacock JH. Decrease in membrane-bound G4 form of acetylcholinesterase in postmortem Alzheimer brain. *Prog Clin Biol Res.* 1989;317:437-52.
40. Akam EC, Challiss RAJ, Nahorski SR. G(q/11) and G(i/o) activation profiles in CHO cells expressing human muscarinic acetylcholine receptors: dependence on agonist as well as receptor-subtype. *Brit J Pharmacol.* 2001; 132:950-958.
41. Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: implications for treatment of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1996; 93:13541–13546.
42. Zuchner T, Schliebs R, Perez-Polo JR. Down-regulation of muscarinic acetylcholine receptor M2 adversely affects the expression of Alzheimer's disease-relevant genes and proteins. *Journal of neurochemistry.* 2005; 95:20-32.
43. Mash DC., Flynn DD. and Potter LT. Loss of M2 muscarine receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's disease and experimental cholinergic denervation. *Science* 1985;228: 1115-1117.
44. Lai MK, Lai OF, Keene J, Esiri MM, Francis PT, Hope T, Chen CP. Psychosis of Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex. *Neurology* 2001;57:805-811.
45. Ehret MJ, Chamberlin KW. Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials? *Clinical therapeutics.* 2015; 37:1604–1616.
46. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders .* 2000; 14(Suppl 1):3-10.
47. Newman EL, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2012; 6:24.

48. Newman LA, Gold PE. Attenuation in rats of impairments of memory by scopolamine, a muscarinic receptor antagonist, by mecamylamine, a nicotinic receptor antagonist. *Psychopharmacology*. 2016; 233:925–932.
49. Howe MN, Price IR. Effects of transdermal nicotine on learning, memory, verbal fluency, concentration, and general health in a healthy sample at risk for dementia. *International psychogeriatrics*. 2001;13:465–475.
50. White HK, Levin ED. Chronic transdermal nicotine patch treatment effects on cognitive performance in age-associated memory impairment. *Psychopharmacology*. 2004;171:465–471.
51. Blokland A, Honig W, Raaijmakers WG. Effects of intra-hippocampal scopolamine injections in a repeated spatial acquisition task in the rat. *Psychopharmacology*. 1992;109:373-376.
52. Opello KD, Stackman RW, Ackerman S, Walsh TJ. AF64A (ethylcholine mustard aziridinium) impairs acquisition and performance of a spatial, but not a cued water maze task: relation to cholinergic hypofunction. *Physiology & behavior* 1993; 54:1227–1233.
53. Saunders A, Granger AJ, Sabatini BL. Corelease of acetylcholine and GABA from cholinergic forebrain neurons. *Elife*. 2015; 4.
54. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*. 2014;63 (Suppl 1):191-203.
55. Bruel-Jungerman E, Davis S, Rampon C, Laroche S. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2006;26:5888-5893.
56. Katauskis P, Ivanauskas F, Alaburda A. The "Memory" Effect in a Chain of Biochemical Reactions with a Positive Feedback is Enhanced by Substrate Saturation Described by Michaelis-Menten Kinetics. *Bull Math Biol*. 2019;81(3):919-935.
57. Luscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD) *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(6).
58. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993 ;361(6407):31-9.
59. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors. *Trendler Pharmacol* 2000;21(1):16-9.
60. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010:16-110.

61. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri Editörü: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. 1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2001, s:673-686.
62. Ganong WF. Ganong's Review of Medical Physiology. Çeviri editörü: Ayşe Doğan. Tıbbi Fizyoloji. 16.baskı, Barış Kitabevi, İstanbul;1995, s:288-294.
63. Ganong WF. Ganong's Review of Medical PhysiologyÇeviri Editörü:Gökbel H. . Tıbbi Fizyoloji. 24. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2015, s:283-296.
- 64.Ganong WF. Ganong's Review of Medical Physiology. Çeviri Editörü: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Tıbbi Fizyoloji. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2002, s:259-263.
65. Aydın A. Eğitim Psikolojisi Gelişim-Öğrenme-Öğretim. Editörler: Aral N, Duman T. Pegem Akademi Yayıncılık, 1. baskı, Ankara; 2017, s:279-280.
66. Demirci S, Eşel E. Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. Anadolu psikiyatri dergisi 2004; 5:239-248.
67. Guyton HC, Hall CE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri Editörler: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Beyin Korteksi, Beyin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek. Tıbbi Fizyoloji. 11. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2007, s:714-727.
68. Buzsaki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. Neuroscience. 1989; 31:551-570.
69. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. Principals of neural science 3.edition. Chapter: 1991; 47 : 737-739.
70. Aktan ZA. Limbik Sistem. Sendrom 1997; 9 (1): 65-9.
71. Barr ML, Klernam JA. The Human Nervous System. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1988: 266-9.
72. Bear MFC, Barry W; Paradiso, Michael A (2006). Neuroscience:, Exploring the Brain (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 568-569.
73. Squire LR, Zola SM. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. Hippocampus 1998;8:205-211.
74. Petersen RC, Doody R, Kurz A ve ark. (2001) Current concepts in mild cognitive impairments. Arch Neurol, 58: 1985-1992.
75. Wojtowicz JM. Adult neurogenesis. From circuits to models. Behav Brain Res 2012;227:490-496.

76. Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N, Murayama A, Niibori Y, Ageta H, Sekiguchi M, Sugiyama H, Inokuchi K. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 2009;139:814-827.
77. Frankland PW, Kohler S, Josselyn SA. Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends Neurosci* 2013;36:497-503.
78. Selkoe DJ. Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of the alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1993; 16: 403- 9.
79. Cizkova D, Vonicky I, Gottlieb M, Marsala J. Ischemic damage in the hippocampus: a silver impregnation and immunocytochemical study in the rat. *Archives Italiennes de Biologie* 1996; 134: 279-90.
80. Kılıç C, Eçel E. Stres tepki Süreci. *Klinik psikofarmakoloji bülteni*. 2002;12:41-48.
81. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Çeviri Editörü: Gürvit İH. 2. Baskı, Yelkovan Yayınları, İstanbul; 2004, s: 260- 293.
82. Jones RW. The dementias. *Clin Med* 2003; 3: 404-8.
83. Small GW, Rabbins P, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. *JAMA* 1997; 278: 1363-71.
84. Mattews BR, Miller BL. (2009). Alzheimer's Disease. B.L., Miller, B.F., Boeve(Eds.), *In The behavioural neurology of dementia (pp.56-74)*. Cambridge: Cambridge University Press.
85. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol* 2009;16(2):168-73.
86. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Çeviri editörü: Hakan Gurvit. Yelkovan yayıncılık, İstanbul, 2001.
87. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, et al. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimer Dement*. 2017;13(1):28-37.
88. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Arch Gerontol Geriatr*. 2005;41(1):31-9.

89. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
90. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12: 189-98.
91. Marquia BS, Moore M, Diane B, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. Arch Neurol 2002;59:601-606.
92. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. Neuron. 2009;62(1):42-52.
93. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2018. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf> (Erişim Tarihi: 10.02.2019).
94. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -DSM, 5th ed; Artmed: Porto Alegre, 2014.
95. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılar, 2018. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30699> (Erişim Tarihi: 03.04.2019)
96. Gilman S. Alzheimers disease. 1997;40(2):230-45.
97. Ghanemi A. Alzheimer's Disease Therapies: Selected advances and future perspectives. Alexandria J. Med. 2015; 51(1):1-3.
98. Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E. Deficits of the cholinergic system in early AD. Neuropsychologia 2008; 46(6):1642-1647.
99. FrancoMacias E, SuarezGonzalez A, BustamanteRangel A, GilNeciga E. Enfermedad de Alzheimer. Medicine (Baltimore) 2011; 10(76):5129-5137.
100. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. The Lancet 2016, 388(10043), 505-517.
101. Seima MD, Lenardt MH. Family caregiver burden caring for the elderly with Alzheimer's disease. Textos Contextos 2011; 10(2): 338-398.
102. Söylemez BA. Kademeli olarak azalmış stres eşiği modeline göre yapılan girişimlerin demanslı birey ve ailesinin bakım sonuçlarına etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi 2013, Dokuz Eylöl Üniversitesi, İzmir.

103. Bottino CMC, Carvalho IAM, Alvarez AMMA, Avila R, Zukauskas PR, Bustamante SEZ, Andrade FC, Hototian SR, Saffi F, Camargo CHP. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease patients: multidisciplinary team report. *Arq. Neuropsiquiatr* 2002;60(1):70-79.
104. Moreaud O, David, D.; Brutti-Mairesse, M.P.; Debray, M.; Memin, A. Aphasia in elderly patients. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2010; 8(1): 43-51.
105. Aging NI. Alzheimer' Disease: Unraveling the mystery. *Nat. Inst. Aging* 2008; 5-7.
106. Gubrium JF. The Social Preservation of Mind: The Alzheimer's Disease Experience. *Symbolic Interaction* 1986; 9(1): 37-51.
107. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: what might be associated brain circuits? *Mol. Aspects Med.* 2015; 43(44): 1-11.
108. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
109. McKhann, GM., Knopman, DS., Chertkow, H., Hyman, BT., Kawas, CH., Klunk, WE., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3): 263-269.
110. Petrella J.R., Coleman R.E. and Doraiswamy P.M. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: A look to the future. *Radiology* 2003; 226: 315-336.
111. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin* 2007;25(3):577- 609.
112. Selekler K. Alzheimer Orta Yaşta Başlar. 2012, ISBN:978-605-106-404-8, Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul.
113. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther* 2006;13(6):516-26.

114. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(9):809-815.
115. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1.baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
116. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trend Neurosci* 1997; 20(4): 154-159.
117. Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen PJ. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann Neurol* 2009;65(6):650-7.
118. Edelberg HK, Wei JY. The biology of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 1996;91(2):95-114.
119. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias; an update meta analysis. *Arch Int Med* 2003; 163(18): 2219-2229.
120. Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer disease. *Turkish J Geriatr* 1998;1(2):63-67.
121. Szekely CA, Breitner JC, Zandi PP. Prevention of Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* 2007;19(6):693-706.
122. Baysal Aİ, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığının Klinik Bulguları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;1(1):1-5.
123. Dos Santos Picanç L, Ozela P, de Fátima de Brito Brito M, Pinheiro A, Padilha E, et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Current Medicinal Chemistry* 2018;25(26):3141-3159.
124. Lane-Donovan C, Herz J. ApoE, ApoE Receptors, and the Synapse in Alzheimer's Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(4):273-284.
125. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18.
126. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron* 2009;63:287- 303.

127. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer's disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet* 2010;19:R4- R11.
128. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews* 2001; 81:701-66.
129. Saka E. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneysel ve Genetik Bulgular. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010; 13(3):21-26.
130. Hardy J: Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trend Neurosci* 1997; 20(4): 154-1 59.
131. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews* 2007; 8:101-12.
132. Cirrito CR, Yamata KA, Finn MB, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo. *Neuron* 2005;48:913-22.
133. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron* 1994; 13:45-53.
134. Chen C, Li X, Gao P, Tu Y, Zhao M, Li J, Zhang S, Liang H (2015) Baicalin attenuates Alzheimer-like pathological changes and memory deficits induced by amyloid beta protein. *Metab Brain Dis* 30(2):537-544.
135. Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res* 2008;192(1):106-113.
136. Tu S, Okamoto S, Lipton SA, Xu H. Oligomeric A β induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2014;9:48.
137. Meraz-Rios MA, Lira-De Leon KI, Campos-Pena V, De Anda-Hernandez MA, Mena-Lopez R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2010;112:1353-67.
138. Kandemir-Erdoğan M, Sütlaş P. Santral Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıklarında BOS Tau Düzeylerinin Bir Belirteç Olarak Kullanımı: Bir Gözden Geçirme Yazısı. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2004; 17(2):126-130.
139. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.

140. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 378.
141. Rissman RA, Poon WW, Blurton-Jones M, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J Clin Invest* 2004; 114: 121.
142. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70(19): 1672-7.
143. Shen Y, Meri S. Yin and Yang: complement activation and regulation in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2003; 70(6):463-472.
144. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.
145. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Kecfe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001;39:381-91.
146. Benevento CE. Mitochondrial dysfunction induced by beta-amyloid peptides. Universidade Estadual de Campinas, 2011.
147. Markesbery WR. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch. Neurol* 1999;56:1449-1452.
148. Gustaw-Rothenberg KA, Lerner A, Perry G, Siedlak SL, Zhu X, & Smith MA. MDA and GSH levels in newly diagnosed Alzheimer's disease patients: A population-based study. *Alzheimer's & Dementia* 2010;6(4):510–511.
149. Behl C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. *Subcell Biochem* 2005; 38: 65-78.
150. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol* 2018; 14: 450–464.
151. Racchi M, Mazzucchelli M, Porrello E, Lanni C, Govoni S. Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules. *Pharmacol. Res.* 2004;50(4): 441-451.
152. Lunardi, P, Nardin P, Guerra MC, Abib R, Leite MC, Gonçalves CA. Huperzine A, but not tacrine, stimulates S100B secretion in astrocyte cultures. *Life Sciences* 2013; 92(12):701–707.

153. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 1. Art. No: CD005593.
154. Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000;163:495-529.
155. Geula C, Nagykerly N, Nicholas A, Wu CK. Cholinergic neuronal and axonal abnormalities are present early in aging and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:309-318.
156. Bartus RT, Emerich DF. Cholinergic markers in Alzheimer disease. *JAMA* 1999; 282(23):2208-2209.
157. Grossberg GT. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int Psychogeriatr* 2002;14(1):27-49.
158. Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 367-415.
159. Choi DW, Koh JY, Peters S. Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists. *J Neurosci*. 1988;8(1):185-196.
160. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*. 1994;330(9):613-622.
161. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 57(4): 1041-1048.
162. Vural H, Sirin B, Yilmaz N, Eren I, Delibas N. Therole of arginine-nitric oxide pathway in patients with Alzheimer disease. *Biol Trace Elem Res* 2009;129(1-3):58-64.
163. Law A, Gauthier S, Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res Rev* 2001;35(1):73-96.
164. Mielke MM, Leoutsakos JM, Corcoran CD, et al. Effects of FDA approved medications for Alzheimer's disease on clinical progression. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(3): 180-187.

165. Glynn-Servedio BE, Ranola TS. AChE Inhibitors and NMDA Receptor Antagonists in Advanced Alzheimer's Disease. *Consult Pharm* 2017;32:511-8.
166. Watkins PB. Hepatotoxic Effects of Tacrine Administration in Patients With Alzheimer's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1994;271(13):992.
167. Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
168. Engelhardt E, Brucki SMT, Cavalcanti JLS, Forlenza OV, Laks J, Vale FAC. Treatment of Alzheimer's Disease: recommendations and suggestions of the Scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian academy of neurology. *Arq. Neuropsiquiatr* 2005;63(4):1104-1112.
169. Giacobini E, Spiegel R, Enz A, et al. Inhibition of acetyl- and butyrylcholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit. *J Neural Transm* 2002;109:1053-1065.
170. Engelhardt E, Bertolucci P, Brito-Marques P. Efficacy of rivastigmine in the cognitive performance of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of the Brazilian arm of an open multicenter study. *Arq. Neuropsiquiatr* 2003;61(1):54-55.
171. Caramelli P, Chaves MLF, Engelhardt E, et al. Effects of galantamine on attention and memory in Alzheimer's disease measured by computerized neuropsychological tests: results of the Brazilian Multi-Center galantamine study (GAL-BRA-01). *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:379-384.
172. Bartolucci C, Perola E, Pilger C, Fels G, Lamba D. Three-dimensional structure of a complex of galanthamine (Nivalin) with acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: Implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. *Proteins* 2001; 42:182-191.
173. Zheng R, Su YF. Research progress of clinical use of Huperzine A. *Pract Pharm Clin Remedies* 2008;11(1):107-8.

174. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu JP. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2013;8(9):e74916.
175. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, Shannon HE, Tollefson GD, et al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1997 Apr;54(4):465-73.
176. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9(7):702-16.
177. Fisher A. Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008;5(3):433-42.
178. Nordberg A. Pharmacological treatment of cognitive dysfunction in dementia disorders. *Acta Neurol Scand* 1996;168(Suppl 168):87-92.
179. Frohlich L, Eckerwall G, Jonas N, Sirocco- Investigators. A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IIB proof-of concept dose-ranging study of AZD3480 and donepezil over 12 weeks in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009;5(4 Suppl 1): 85.
180. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord* 2006;20(1):23-29.
181. Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R, Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid(1-40). *Brain Res* 2002;958(1):210-221.
182. Gordon ML, Kingsley PB, Goldberg TE, Koppel J, Christen E, Keehlisen L, Kohn N, Davies P. An openlabel exploratory study with memantine: correlation between proton magnetic resonance spectroscopy and cognition in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra* 2012;2(1): 312-320.
183. Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. *Drug Saf.* 2008; 31(7):577-585.

184. Soylu Ö, Karalı N. Alzheimer Hastalığı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2017;6(2):94-109.
185. Luo J, Li W, Zhao Y, Fu H, Ma DL, Tang J, Li C, Peoples RW, Li F, Wang Q, Huang P, Xia J, Pang Y, Han Y. Pathologically activated neuroprotection via uncompetitive blockade of N-methyl-D-aspartate receptors with fast off-rate by novel multifunctional dimer bis(propyl)-cognitin. *J. Biol. Chem* 2010; 285(26): 19947-19958.
186. Hu S, Cui W, Mak S, Tang J, Choi C, Pang Y, Han Y. Bis(propyl)-cognitin protects against glutamate-induced neuro-excitotoxicity via concurrent regulation of NO, MAPK/ERK and PI3-K/Akt/GSK3 β pathways. *Neurochem. Int* 2013;62(4): 468-477.
187. Jiang L, Huang M, Xu S, Wang Y, An P, Feng C, Chen X, Wei X, Han Y, Wang Q. Bis(propyl)-cognitin Prevents β -amyloid-induced Memory Deficits as Well as Synaptic Formation and Plasticity Impairments via the Activation of PI3-K Pathway. *Mol Neurobiol.* 2016;53(6):3832-3841.
188. Zhu Y, Xiao K, Ma L, Xiong B, Fu Y, Yu H, Wang W, Wang X, Hu D, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel dual inhibitors of acetylcholinesterase and β -secretase. *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17(4):1600-1613.
189. May PC, Dean RA, Lowe SL, Martenyi F, Sheehan SM, Boggs LN, et al. Robust Central Reduction of Amyloid- β in Humans with an Orally Available, Non-Peptidic β -Secretase Inhibitor. *Journal of Neuroscience* 2011;31 (46):16507-16516.
190. Zhang C. Natural compounds that modulate BACE1- processing of amyloid-beta precursor protein in Alzheimer's disease. *Discov. Med.* 2012;14(76):189-197.
191. Ghosh AK, Brindisi M, Tang J. Developing β -secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2012;120(1):73-81.
192. Park IH, Jeon SY, Lee HJ, Kim SI, Song KS. A β -Secretase (BACE1) Inhibitor Hispidin from the Mycelial Cultures of *Phellinus linteus*. *Planta Med* 2004; 70(2):143-146.
193. Zhu Z, Li C, Wang X, Yang Z, Chen J, Hu L, Jiang H, Shen X. 2,2',4'-Trihydroxychalcone from *Glycyrrhiza glabra* as a new specific BACE1 inhibitor efficiently ameliorates memory impairment in mice. *J. Neurochem.* 2010;114:374-385.

194. Chang Y, Huang WJ, Tien LT, Wang SJ. Ginsenosides Rg1 and Rb1 enhance glutamate release through activation of protein kinase A in rat cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes). *Eur J. Pharmacol* 2008;578(1): 28-36.
195. Ghosh AK, Kumaragurubaran N, Hong L, Kulkarni S, Xu X, Miller, HB, et al. Potent memapsin 2 (beta-secretase) inhibitors: design, synthesis, protein-ligand X-ray structure, and *in vivo* evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008;18(3): 1031-1036.
196. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annual Review of Medicine* 2017;68(1):413-430.
197. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. Psiqu. Clin.* 2005;32(3): 137-148.
198. Pandey MK, DeGrado TR. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3)-Targeted Therapy and Imaging. *Theranostics*. 2016; 6(4): 571–593.
199. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog Neurobiol.* 2001;65:391–26.
200. Gendron TF, Petrucelli L. The role of tau in neurodegeneration. *Mol. Neurodegener.* 2009; 4: 13.
201. Llorens-Maritin M, Jurado J, Hernandez F, Avila J. GSK-3beta, a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:46.
202. Wang Y, Yang R, Gu J, Yin X, Jin N, Xie S, Wang Y, Chang H, Qian W, Shi J, Iqbal K, Gong CX, Cheng C, Liu F. Cross talk between PI3K-AKT-GSK-3 β and PP2A pathways determines tau hyperphosphorylation. *Neurobiol Aging.* 2015;36(1):188-200.
203. Martinez A, Alonso M, Castro A, Perez C, Moreno FJ. First non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3beta) inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2002;45:1292–1299.
204. Martín-Aparicio E, Fuertes A, Pérez-Puerto MJ, Alonso M, Martínez A, Medina M. TDZDs: GSK-3b inhibitors as therapeutic agents for Alzheimer's disease and other tauopathies. IXth International Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, Pennsylvania, 2004.

205. Hongo H, Kihara T, Kume T, Izumi Y, Niidome T, Sugimoto H, Akaike A. Glycogen synthase kinase-3 β activation mediates rotenone-induced cytotoxicity with the involvement of microtubule destabilization. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2012;426(1):94-99.
206. Lovestone S, Boada M, Dubois B, et al. ARGO investigators. A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015;45(1):75-88.
207. Tariot PN, Aisen PS. Can lithium or valproate untie tangles in Alzheimer's disease? *J. Clin. Psychiatry* 2009;70(6):919-921.
208. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001;280(3):720-725.
209. Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Langbaum JB, Aisen PS, Cummings JL, Jack CR, et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77(13): 1263-1271.
210. Onishi T, Iwashita H, Uno Y, Kunitomo J, Saitoh M, Kimura E, Fujita H, Uchiyama N, Kori M, Takizawa M. A novel glycogen synthase kinase-3 inhibitor 2-methyl-5-(3-(4-((S)-methylsulfinyl)phenyl)-1-benzofuran-5-yl)-1,3,4-oxadiazole decreases tau phosphorylation and ameliorates cognitive deficits in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2011; 119(6):1330-1340.
211. Lu J, Maezawa I, Weerasekara S, Erenler R, Nguyen TD, Nguyen J, Swisher LZ, Li J, Jin LW, Ranjan A, Srivastava SK, Hua DH. Syntheses, neural protective activities, and inhibition of glycogen synthase kinase-3 β of substituted quinolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014; 24(15): 3392-3397.
212. Uehara F, Shoda A, Aritomo K, Fukunaga K, Watanabe K, Ando R, Shinoda M, Ueno H, et al. 6-(4-Pyridyl)pyrimidin-4(3H)-ones as CNS penetrant glycogen synthase kinase-3 β inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013; 23(24): 6928-6932.
213. Fukunaga K, Uehara F, Aritomo K, Shoda A, Hiki S, Okuyama M, Usui Y, Watanabe K, et al. 2-(2-Phenylmorpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-ones; a new class of potent, selective and orally active glycogen synthase kinase-3 β inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013; 23(24): 6933-6937.
214. Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy moving from amyloid- β to tau. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9(12): 677-686.

215. Chung JA, Cummings JL. Neurobehavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: characteristics and treatment. *Neurol Clin.* 2000;18(4):829-846.
216. Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology.* 1995;45(8):1441-1445.
217. Merlo S, Spampinato SF, Sortino MA. Estrogen and Alzheimer's disease: Still an attractive topic despite disappointment from early clinical results. *European Journal of Pharmacology* 2017; 817: 51–58.
218. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am* 2004; 39(3):545-559.
219. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation between plasma lipids to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 705-714.
220. Lin FC, Chuang YS, Hsieh HM, Lee TC, Chiu KF, Liu CK, Wu MT. Early Statin Use and the Progression of Alzheimer Disease: A Total Population-Based Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* 2015 ;94(47):e2143.
221. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):10.
222. Shinohara M, Yamada M. Vitamin E and Alzheimer's Disease. *Brain Nerve.* 2015;67(12):1509-1513.
223. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD002854.
224. DeMelo GO, Costa SS. Herbal natural products for the treatment of Alzheimer's disease: Promise and challenge. *Rev. Fitos.* 2005;1(2): 41-47.
225. DaRocha MD, Viegas FP, Campos HC, Nicastro PC, Fossaluzza PC, Fraga CA, Barreiro EJ, Viegas CJ. The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders II: Alzheimer's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2011; 10(2): 251-270.
226. Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, Liu J. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(5):520-8.

227. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 2001; 21: 8370–8377.
228. Tsunekawa H, Noda Y, Mouri A, Yoneda F, Nabeshima T. Synergistic effects of selegiline and donepezil on cognitive impairment induced by amyloid beta (25-35). *Behav Brain Res.* 2008;190(2):224-32.
229. Biran Y, Masters CL, Barnham KJ, Bush AI, Adlard PA. Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med* 2009;13(1):61-86.
230. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimerdisease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-77.
231. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408:982–85.
232. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372:216-23.
233. Butler D, Bendiske J, Michaelis ML, Karanian D, Bahr BA. Microtubule-stabilizing agent prevents protein accumulation-induced loss of synaptic markers. *European Journal of Pharmacology* 2007; 562 (1-2): 20–27.
234. Zhang B, Carroll J, Trojanowski JQ et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *The Journal of Neuroscience* 2012; 32 (11): 3601–3611.
235. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, Zecca C, et al. Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3245935.
236. Fujishiro H, Umegaki H, Suzuki Y, Oohara-Kurotani S, Yamaguchi Y, Iguchi A. Dopamine D2 receptor plays a role in memory function: implications of dopamine acetylcholine interaction in the ventral hippocampus. *Psychopharmacology (Berlin)* 2005;182(2):253:61.

237. Russo O, Cachard-Chastel M, Rivière C, Giner M, Soulier JL, Berthouze M, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new 5-HT₄ receptor agonists: application as amyloid cascade modulators and potential therapeutic utility in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2009;52(8):2214-25.
238. Hirano K, Piers TM, Searle KL, Miller ND, Rutter AR, Chapman PF. Procognitive 5-HT₆ antagonists in the rat forced swimming test: potential therapeutic utility in mood disorders associated with Alzheimer's disease. *Life Sci* 2009;84(15-16):558-62.
239. Medhurst AD, Atkins AR, Beresford IJ, Brackenborough K, Briggs MA, Calver AR, et al. GSK189254, a novel H₃ receptor antagonist that binds to histamine H₃ receptors in Alzheimer's disease brain and improves cognitive performance in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(3):1032-45.
240. Godyń J, Jończyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol Rep.* 2016;68(1):127-38.
241. Yous S, Andrieux J, Howell HE, Morgan PJ, Renard P, Pfeiffer B, et al. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem.* 1992;35:1484–1486.
242. Adam G, Guardiola-Lemaitre B, Yous S, Lesieur D, Morgan P, Howell HE, et al. New naphthalenic ligands of melatonergic receptors. *J Pharm Belg.* 1992;47: 374-380.
243. Tinant B, Declercq JP, Poupaert JH, Yous S, Lesieur D. N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, a potent melatonin analog. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* 1994; 50(6): 907–910.
244. Rao VP, Prabhakar T, Naveen ChR ve ark. Clinical and pharmacological review on novel melatonergic antidepressant: Agomelatine. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2010; 1:446-450.
245. Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: A novel antidepressant. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8:10-14.
246. Eser D, Baghai TC, Möller HJ. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evid.* 2010; 15(4):171-9.
247. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378:621-631.

248. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use Refusal CHMP Assessment Report for Valdoxan - EMA Reports, London, 2006. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/87018/2006. https://www.ema.europa.eu/en/emaredirect?redirect_type=document&lang=en&doc_id=WC500070527&doc_ext=pdf erişim tar:23/03/19.
249. Manikandan S. Agomelatine: a novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1:122-123.
250. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306:954-964.
251. San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2008;23:396-402.
252. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:275-86.
253. Şener G. Karanlığın Hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi*. 2010;14: 112-120.
254. Atasoy ÖB, Erbaş O. Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2017;3(1):52-62.
255. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-63.
256. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1167-91.
257. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, et al. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:287–304.
258. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:563–576.
259. Jakovljević M. Agomelatine as chronopsychopharmaceutics restoring circadian rhythms and enhancing resilience to stress: a wishful thinking or an innovative strategy for superior management of depression? *Psychiatr Danub*. 2011;23(1):2-9.

260. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):616-26.
261. Kennedy SH, Emsley R . Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93-100.
262. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:135-144.
263. Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C, Picarel-Blanchot F, de Bodinat C. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25-50 mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(2):378-389.
264. Bertaina-Anglade V, Drieu-La-Rochelle C, Mocaer E et al. Memory facilitating effects of agomelatine in the novel object recognition memory paradigm in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 98:511-517.
265. Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR et al. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol* 2011;25:1159-1167.
266. Ladurelle N, Gabriel C, Viggiano A, Mocaër E, Baulieu EE, Bianchi M. Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC. *Psychopharmacology* 2012; 221:493-509.
267. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic- Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(3):10-21.
268. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):537-42.
269. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, Connemann BJ. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2014;15(7):694-702.

270. Freiesleben SD, Furczyk K.A. Systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry*. 2015;3(1):4.
271. Valdoxan (agomelatine): summary of product characteristics [online]. Servier Laboratories Ltd., 2009. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_en.pdf Erişim tarihi:06.04.2019.
272. Uzbay İT. Psikotrop İlaç Etkileşimleri Gebelik ve Emzirmede Psikotrop İlaç Kullanımı. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi 2004 .
273. Imboden C, Hatzinger M. Agomelatine-induced akathisia with concomitant duloxetine medication: A case report. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(4):162-3.
274. Štuhec M. Excessive sweating induced by interaction between agomelatine and duloxetine hydrochloride: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(17-18):703-6.
275. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):109-20.
276. Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(6):305-14.
277. Lemoine R, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723-32.
278. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, Olivier V, Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1002-8.
279. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(5):526-537.
280. Demyttenaere K. Agomelatine: A narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:703-709.

281. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, et al. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:575-9.
282. Fornaro M. Switching from serotonin reuptake inhibitors to agomelatine in patients with refractory obsessive-compulsive disorder a 3 month follow-up case series. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10(1):5.
283. Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Moschetta FS, Conti CM, Conti P, Di Giannantonio M. A case of obsessive-compulsive disorder successfully treated with agomelatine monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:289-90.
284. Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C. Agomelatine Bipolar Study Group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2007;9:628-35.
285. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:243-51.
286. Fornaro M. Agomelatine in the treatment of panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry* 2011; 35:286-7.
287. Huijbregts KM, Batelaan NM, Schonenberg J, et al. Agomelatine as a novel treatment option in panic disorder, results from an 8-week open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:336–338.
288. Levitan MN, Papelbaum M, Soares G, et al. Agomelatine in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(4):395-6.
289. Salardini E, Zeinoddini A, Kohi A, et al. Agomelatine as a Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26(6):513-9.
290. Plasencia-García BO, Romero-Guillena SL, Quirós-López A, Ruiz-Doblado S. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2015; 5 (4): 243-245.
291. Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT_{2c} receptor antagonist agomelatine (valdoxan). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2011;111:32-36.

292. Berardis D, Serroni N, Marini S, Moschetta FS, Martinotti G, Di Giannantonio M. Agomelatine for the treatment of posttraumatic stress disorder: A case report. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24:241-2.
293. Bruno A, Zoccali RA, Abenavoli E, Pandolfo G, Scimeca G, Spina E, Muscatello MR. Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(4):491-4.
294. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, Bello J. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(6):719-23.
295. Conboy L, Tanrikut C, Zoladz PR, et al. The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neural cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009;12(3):329–41.
296. Eagle AL, Wang H, Robison AJ. Sensitive Assessment of Hippocampal Learning Using Temporally Dissociated Passive Avoidance Task. *Bio Protoc.* 2016;6(11):1821.
297. Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 2003; 463:3-33.
298. Leger M, Quiedeville A, Bouet V, Haelewyn B, Boulouard M, Schumann-Bard P, Freret T. Object recognition test in mice. *Nat Protoc.* 2013;8(12):2531-7.
299. Hlinák Z, Vinsová J, Kasafirek E. Effect of alaptide, its analogues and oxiracetam on memory for an elevated plus-maze in mice. *Eur J Pharmacol.* 1996;314(1-2):1-7.
300. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:223-50.
301. Ighodara OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 2018;54(4):287-293.

302. Celi P. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33: 233-240.
303. Elçioğlu HK, Yılmaz G, İlhan B, Karan MA. Alzheimer Hastalığında Deneysel Hayvan Modelleri. *Nobel Med* 2018; 14(1): 5-13.
304. 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-3 β . *Eur J Pharmacol.* 2018;841:28-32.
305. Moosavi M, SoukhakLari R, Moezi L, Pirsalami F. Scopolamine-induced passive avoidance memory retrieval deficit is accompanied with hippocampal MMP2, MMP-9 and MAPKs alteration. *European Journal of Pharmacology* 2018; 819: 248–253.
306. Hlíák Z, Krejčí I. Oxiracetam prevented the scopolamine but not the diazepam induced memory deficits in mice. *Behav. Brain Res.* 2002;133:395-399.
307. Chintoh A, Fulton J, Koziel N, Aziz M, Sud M, Yeomans JS. Role of cholinergic receptors in locomotion induced by scopolamine and oxotremorine-M. *Biochemistry and Behavior* 2003; 76: 53-61.
308. Han RW, Zhang RS, Xu HJ, Chang M, Peng YL, Wang R. Neuropeptide S enhances memory and mitigates memory impairment induced by MK801, scopolamine or A β ₁₋₄₂ in mice novel object and object location recognition tasks. *Neuropharmacology.* 2013;70:261-7.
309. Hong SW, Yang J, Joh EH, Kim HJ, Kim DH. Gypenoside TN-2 ameliorates scopolamine-induced learning deficit in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2011; 134(3): 1010–1013.
310. Jung IH, Jang SE, Joh EH, Chung J, Han MJ, Kim DH. Lancemaside A isolated from *Codonopsis lanceolata* and its metabolite echinocystic acid ameliorate scopolamine-induced memory and learning deficits in mice. *Phytomedicine* 2012; 20(1): 84–88.
311. Hancianu M, Cioanca O, Mihasan M, Hritcu L. Neuroprotective effects of inhaled lavender oil on scopolamine-induced dementia via anti-oxidative activities in rats. *Phytomedicine* 2013; 20(5): 446-452.

312. Shabani S, Mirshekar MA. Diosmin is neuroprotective in a rat model of scopolamine-induced cognitive impairment. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1376-1383.
313. Hashimoto T, Hatayama Y, Nakamichi K, Yoshida N. Procognitive effect of AC-3933 in aged mice, and synergistic effect of combination with donepezil in scopolamine-treated mice. *European Journal of Pharmacology* 2014; 745: 123–128.
314. Gumuslu E, Mutlu O, Sunnetci D, Ulak G, Celikyurt IK, Cine N, et al. The Antidepressant Agomelatine Improves Memory Deterioration and Upregulates CREB and BDNF Gene Expression Levels in Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS)-Exposed Mice. *Drug Target Insights.* 2014;8:11-21.
315. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Agomelatine-induced modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rat hippocampus. *Life Sci.* 2018; 210:177-184.
316. Yucel A, Yucel N, Ozkanlar S, Polat E, Kara A, Ozcan H, Gulec M. Effect of agomelatine on adult hippocampus apoptosis and neurogenesis using the stress model of rats. *Acta Histochem.* 2016;118(3):299-304.
317. Akaras N, Bal T, Atilay H, Selli J, Halici MB. Protective effects of agomelatine on testicular damage caused by bortezomib. *Biotech Histochem.* 2017;92(8):552-559.
318. Chumboatong W, Thummayot S, Govitrapong P, Tocharus C, Jittiwat J, Tocharus J. Neuroprotection of agomelatine against cerebral ischemia/reperfusion injury through an antiapoptotic pathway in rat. *Neurochem Int.* 2017;102:114-122.

9.ÖZGEÇMİŞ



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Aysel	Soyadı	ÇELEBİ
Doğum Yeri	Batman	Doğum Tarihi	10.11.1994
Uyruğu	T.C.	Tel	5438143334
E-posta	aysel.celebi72@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi	
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Anadolu Üniversitesi	2017
Lise	Bismil Anadolu Lisesi	2011

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Mesul müdür	Hira Eczanesi (Batman)	Ekim-Kasım 2018
Mesul müdür	İlhan Eczanesi (Batman)	Aralık 2018- Ocak 2019
Mesul müdür	Selçuk Ecza deposu (Batman)	Şubat-Nisan 2019

Yabancı Dil Sınav Notu

ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
61,25	73,75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	79,82428	72,94223	76,94995

10.EKLER

Ek 1

10.1.Etik Kurul İzin Formu

ETİK KURULU KARARI				
TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	TOPLANTI SAYISI		
27.10.2018	4	7		
KARAR				
Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji AD Prof. Dr. Öğr. Prof. Dr. Necati FİRDINCİ'nin yöneticisi olduğu ve Dr. Ayşe ÇELİBİ, F. Z. Emre ÜNŞER, Doç. Dr. İhsan AKKOÇ, Doç. Dr. İsmail KİLİLE'nin yardımıyla araştırma için klinik verildiği " Farelere skopolamin ile oluşturulan demans modelinde onsepetil ve agomelatin kombinasyonu ile etkilerinin araştırılması " başlıklı ve 2018/19 protokol numaralı çalışmaya				
İsme	Tarih	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
Hayvanın	Fare	Erkek	10	8-12 Haftalık 3-4 aylık
Gerekli önlemler yapılarak hayvanın kontrolü sonrası uygun olarak değerlendirilmesine karar verildiği				
HAZIRLAYANLARIN				
UNVANI	ADI SOYADI	GÖREVI	İMZA	
Prof. Dr.	İsmail YOKUŞ	(BAŞKAN)		
Prof. Dr.	İLİZ ACUN KAYA	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Şevket DUNIK	(ÜYE)		
Doç. Dr.	İbrahim AKGÖR	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Özge MIŞE	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Barışcan Dİ MİRRE	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Mehmet İbrahim AKAYIL	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)		
Yrd. Doç. Dr.	Fatih MUTAN	(ÜYE) RAPORTÖR		
Yrd. Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	(ÜYE)		
Yrd. Doç. Dr.	İsmail YSAI	(ÜYE)		
Yrd. Doç. Dr.	Ali Vahit ÖZKURT	(ÜYE)		
Yrd. Doç. Dr.	Ali Rıza ÖZPAZ	(ÜYE)		
Uzman Hekim	Özge ALAN	(ÜYE)		
Uzman	Abdullah YAVUZ	(ÜYE)		
Uzman	Ali Yılmaz KIRALAN	(ÜYE)		

KYK-FRM-327/00

Hizim: DÜBEAM Sımsız Zemin Kat. DÜSAM Laboratuvarları (Hünyar) Etiler Kağırsı 21280 Sırsız DÜZARİ KSKR
E-posta: ducosm@du.edu.tr / Sekreteryar: 412 248 8430 / 7958 / Vet.Hec. İar: 0 412 2488001-16 / İar: 4423

	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TEZ İNTİHAL FORMU
ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Aysel ÇELEBİ
ÖĞRENCİ NO	17856001
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2018-2019
YARIYIL	<input type="checkbox"/> Güz <input checked="" type="checkbox"/> Bahar
ANABİLİM DALI	Tıbbi Farmakoloji
PROGRAM	Yüksek Lisans
TEZ KONUSU	Farelerde Skopolamin ile Oluşturulan Demans Modelinde Agomelatin'in Etkilerinin Araştırılması
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	75
BENZERLİK ORANI	%9
RAPORLAMA TARİHİ	15/07/ 2019
<p>Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 75 sayfalık kısmına ilişkin, 15/07/2019 tarihinde tez danışmanım tarafından <i>Turnitin</i> adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %9'dur.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kabul/Onay sayfaları hariç, <input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç <input type="checkbox"/> Alıntılar hariç/dâhil <input type="checkbox"/> Diğer</p> <p>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.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">Aysel ÇELEBİ 16.07.2019</p>	
Prof. Dr. Meral ERDİNÇ Tez Danışmanı 16.07.2019	Prof. Dr. Meral ERDİNÇ Anabilim Dalı Başkanı 16.07.2019

11.ORJİNALLİK RAPORU

FARELERDE SKOPOLAMİN İLE OLUŞTURULAN DEMANS MODELİNDE AGOMELATİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%9 BENZERLİK ENDEKSİ	%5 İNTERNET KAYNAKLARI	%2 YAYINLAR	%7 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------	-------------------------------

İRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	%1
2	Submitted to Birla Institute of Technology and Science Pilani Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
5	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
7	geriatri.dergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
8	dergipark.ulakbim.gov.tr	