



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BORUN SKOPOLAMİNLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER TİPİ  
DEMANS SIÇAN MODELİNDE ÖĞRENME VE BELLEK  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Araş. Gör. Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR

VAN-2021

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BORUN SKOPOLAMİNLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER TİPİ  
DEMANS SIÇAN MODELİNDE ÖĞRENME VE BELLEK  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Araş. Gör. Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR

VAN-2021

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından VAN YYÜ-BAP / TYL-2020-8798 nolu proje olarak desteklenmiştir

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Araş. Gör. Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU tarafından hazırlanan “*Borun skopolaminle oluşturulan Alzheimer tipi demans sıçan modelinde öğrenme ve bellek üzerine etkisi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/01/2021

Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Fazilet AKSU  
Çukurova Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Gökhan OTO  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha Dede  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Borun skopolaminle oluşturulan Alzheimer tipi demans sıçan modelinde öğrenme ve bellek üzerine etkisi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU

Tarih:

İmza:

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesi sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini esirgemeyen ve araştırma faaliyetlerimde bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR'e, Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana tecrübelerini aktaran, değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen ve tez çalışmam süresince akademik açıdan yetişmemde katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Gökhan OTO'ya, katkılarından dolayı bölüm hocamız Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU'na, tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında yorulmadan benimle beraber koşturarak, içten desteği ve özverili yardımlarından dolayı Laborant Emel KESKİN'e, tez çalışmam boyunca bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen ve sabırla beni dinleyen Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman EKİCİ'ye, istatistiksel analizleri yürüten Dr. Öğr. Üyesi Sadi ELASAN'a, çalışmamın deneysel uygulama aşamasında bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Özlem ERGÜL ERKEÇ'e, tecrübesi ve yardımlarını benden esirgemeyen Barış ÇELİK'e, maddi destekleri ile çalışmayı mümkün kılan Van YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığına, hayatımın her aşamasında, verdiğim en zorlu kararlarda, büyümemde, yetişmemde bana yol gösteren, ayakta tutan, varlıklarıyla kendimi güçlü hissettiğim değerli aileme, hayatıma girdiği günden beri bir an olsun beni yalnız bırakmayan, en büyük destekçim, en büyük şansım ve en değerli varlığım olan eşime teşekkür ederim.

## ÖZET

**Temelli Göçeroğlu R. Borun skopolaminle oluşturulan Alzheimer tipi demans sıçan modelinde öğrenme ve bellek üzerine etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı (Tıp), Yüksek Lisans Tezi, Van, 2021.** Bu çalışma, sıçanlarda Alzheimer tipi demans oluşturularak borun bu demans şekli üzerinde tedavi etkinliğini araştırmak için tasarlandı. Çalışmada 250-300 gram canlı ağırlığa sahip 56 adet dişi Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 8 adet olacak şekilde 7 gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol grubu, (herhangi bir madde ve girişime maruz kalmadı) Grup 2: %0,9 NaCl-çözücü grubu, demans oluşturulmadı. Grup 3: demans grubu, sıçanlara 1 mg/kg dozunda skopolamin davranış deneylerinden 30 dakika önce uygulandı. Grup 4: Bor 5 mg/kg + skopolamin grubu, 5 mg/kg/gün bor uygulanan sıçanlara davranış deneylerinden 30 dakika önce 1 mg/kg dozunda skopolamin verildi. Grup 5: Bor 10 mg/kg + skopolamin grubu, 10 mg/kg/gün bor uygulanan sıçanlara davranış deneylerinden 30 dakika önce 1 mg/kg dozunda skopolamin verildi. Grup 6: Bor 20 mg/kg + skopolamin grubu, 20 mg/kg/gün bor uygulanan sıçanlara davranış deneylerinden 30 dakika önce 1 mg/kg dozunda skopolamin verildi. Grup 7: Galantamin + skopolamin grubu, 1,5 mg/kg/gün galantamin uygulanan sıçanlara davranış deneylerinden 30 dakika önce 1 mg/kg dozunda skopolamin verildi. Demans oluşturmak için sıçanlara spesifik testlerdeki davranış deneylerinden 30 dakika önce skopolamin uygulandı. Yükseltmiş artı-labirent testinde açık kollarda harcanan zaman ve açık kollardaki girişlerin sayısı, kontrol grubuna göre demans grubunda anlamlı derecede düşüktü. Bu değerlerden açık alanda geçirilen süre borun tedavi gruplarından Bor 20 mg/kg grubunda, açık kollardaki girişlerin sayısı da Bor 5 mg/kg grubunda arttı. Morris su tankı testinde demans grubunda, platform bulma süresi kontrole göre önemli ölçüde arttı. Bu değerler demans grubuna göre tedavi gruplarında azalmalar gösterdi. Y labirent testi sonuçlarının gruplararası karşılaştırmalarında fark bulunamadı. Bu çalışmanın sonuçları; skopolaminle demans modeli oluşturulabileceğini, borun anksiyolitik etkiler gösterebileceğini; demans nedeniyle gelişebilecek öğrenme ve bellek hasarları üzerine etkisinin doza bağlı olarak değişebileceğini ve borun kısa dönem hafıza üzerine etkinliğinin olmadığını göstermektedir. Borun organizmalar üzerindeki çoklu etkileri göz önüne alındığında daha ileri çalışmalarla hem bu etkilerin moleküler temelleri aydınlatılabilecek hem de borun insanlardaki hasarlı patofizyolojik durumlardaki yararlı yeni etki mekanizmaları ortaya çıkarılabilecektir.

**Anahtar sözcükler:** Alzheimer, Bor, Demans, Skopolamin, Sıçan.

## ABSTRACT

**Temelli Göçeroğlu R. The effect of boron on learning and memory in an Alzheimer type dementia rat model induced by scopolamine. Van Yuzuncu Yil University Institute of Health Sciences, M. Sc. Thesis in Department of Pharmacology (Medicine), Van, 2021.** This study was designed to investigate the effects of boron on Alzheimer type dementia by inducing Alzheimer's-type dementia in rats. Fifty six Wistar female rats with weight of 250-300 grams were used in the study. The rats were divided into 7 groups of 8 rats in each group. Group 1: control group, was not exposed to any substance or interference. Group 2: % 0,9 NaCl-solvent group, was not exposed to demetia. Group 3: dementia group, rats were administered scopolamine at a dose of 1 mg/kg 30 minutes before behavioral experiments. Group 4: Boron 5 mg/kg + scopolamine group, 5 mg/kg/day boron treated rats were given scopolamine at a dose of 1 mg/kg 30 minutes before behavioral experiments. Group 5: Boron 10 mg/kg + scopolamine group, 10 mg/kg/day boron treated rats were given scopolamine at a dose of 1 mg/kg 30 minutes before behavioral experiments. Group 6: Boron 20 mg/kg + scopolamine group, 20 mg/kg/day boron treated rats were given scopolamine at a dose of 1 mg/kg 30 minutes before behavioral experiments. Group 7: Galantamine + scopolamine group, 1,5 mg/kg/day galantamine treated rats were given scopolamine at a dose of 1 mg/kg 30 minutes before behavioral experiments. The time spent in the open arms and the number of entries in the open arms in the elevated plus-maze test were significantly lower in the dementia group than in the control group. From these values, the time spent in the open field increased in the Boron 20 mg/kg group, and the number of entries in the open arms increased in the Boron 5 mg/kg group. In the morris water maze, the time to find the platform increased significantly in the dementia group compared to the control. These values showed reductions in the treatment groups compared to the dementia group. No difference was found in the Y maze test results between groups. The results of this study indicate that; dementia model can be created with scopolamine, boron may have anxiolytic effects; the effect of boron on learning and memory damage that may develop due to dementia may vary depending on the dose and boron has no effect on short-term memory. Considering the multiple effects of boron on organisms, both the molecular basis of these effects will be elucidated and new beneficial mechanisms of action of boron in damaged pathophysiological conditions in humans will be revealed with further studies.

**Key words:** Alzheimer, Boron, Dementia, Scopolamine, Rat.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	III
ETİK BEYAN .....	IV
TEŞEKKÜR .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VII
İÇİNDEKİLER .....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	X
ŞEKİLLER .....	XIV
TABLolar .....	XV
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Alzheimer hastalığı .....	3
2.1.2. Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi .....	5
2.1.3 Alzheimer hastalığının etiyojisi .....	5
2.1.4. Alzheimer hastalığının risk faktörleri .....	7
2.1.5. Alzheimer hastalığının evreleri .....	8
2.1.6. Alzheimer hastalığının tanısı .....	10
2.1.7. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi .....	12
2.1.8. Alzheimer hastalığının tedavisi .....	29
2.2. Demans .....	39
2.3. Skopolamin .....	42
2.4. Bor .....	43
2.4.1. Bor ve bitkiler .....	48
2.4.2. Bor ve mikroorganizmalar .....	49
2.4.3. İnsan ve hayvan sağlığında bor .....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	74
3.1. Gereç .....	74
3.1.1. Deney hayvanları .....	74
3.1.2. Kullanılan kimyasallar .....	74
3.1.3. Kullanılan cihazlar ve malzemeler .....	74



3.2. Yöntem .....	75
3.2.1. Çalışma yeri ve şartları .....	75
3.2.2. Deney gruplarının oluşturulması ve deneyin yapılması .....	75
3.2.3. Demans modeli .....	76
3.2.4. Yükseltilmiş artı labirent testi .....	76
3.2.5. Öğrenme testi (morris water maze) .....	77
3.2.6. Y- labirent testi .....	79
3.3. İstatistiksel analizler .....	80
4. BULGULAR .....	81
4.1. Anksiyete değerlendirilmesi .....	81
4.2. Öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesi .....	84
4.3. Uzamsal bellek değerlendirilmesi .....	87
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	89
KAYNAKLAR .....	96
ÖZGEÇMİŞ .....	118
EKLER .....	119
EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi	119
EK 2. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	120
EK 3. Tez Orjinallik Raporu .....	121

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACh</b>	: Asetilkolin
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AH</b>	: Alzheimer hastalığı
<b>AI</b>	: Otoindükleyici
<b>APOE</b>	: Apolipoprotein E
<b>APP</b>	: Amiloid prekürsör protein
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>A<math>\beta</math></b>	: Amiloid $\beta$
<b>A<math>\beta</math>1-42</b>	: $\beta$ amiloid 42
<b>B</b>	: Bor
<b>B(OH)<sub>3</sub></b>	: Borik asit
<b>B(OH)<sub>4</sub><sup>-</sup></b>	: Tetrahedral borat anyonu
<b>BACE 1</b>	: APP'yi $\beta$ -konumlu parçalayan enzim 1
<b>BNCT</b>	: Bor Nötron Yakalama Tedavisi
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>Cu<sup>+2</sup></b>	: Bakır
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikulumun
<b>FAD</b>	: Flavin adenin dinükleotid
<b>FAH</b>	: Familial Alzheimer hastalığı
<b>FDA</b>	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
<b>FDG</b>	: F-florodeoksiglukoz
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	: Demir
<b>g/mol</b>	: gram/mol
<b>GSK-3<math>\beta</math></b>	: Glikojen sentez kinaz 3 $\beta$
<b>H<sup>+</sup>/Ca<sup>+2</sup></b>	: Hidrojen/kalsiyum iyonları
<b>H</b>	: Hidrojen radikali

<b>H<sub>2</sub></b>	: Moleküler hidrojen
<b>H<sub>2</sub>O</b>	: Su
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HBB</b>	: Hafif bilişsel bozukluk
<b>HDI</b>	: Histon deasetilaz inhibitörleri
<b>HIF</b>	: Hipoksi-indüklenebilen faktör
<b>HNE</b>	: 4-hidroksinonenol
<b>HPV</b>	: İnsan papilloma virüs
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>KBB</b>	: Kan beyin bariyeri
<b>kcal</b>	: Kilokalori
<b>kJ/mol</b>	: Kilojoule/mol
<b>LTD</b>	: Uzun süreli depresyonu
<b>LTP</b>	: Uzun süreli potansiyasyon
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mg/L</b>	: Miligram/litre
<b>miR-689</b>	: MikroRNA-689
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>mmol/L</b>	: Milimol/litre
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Mesajcı RNA
<b>Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+2</sup></b>	: Sodyum/kalsiyum iyonları
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>NAD</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NADP</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>NFT</b>	: Nörofibriler yumaklar

<b>NK</b>	: Doğal öldürücü
<b>nM</b>	: Nanomolar
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NO<sup>·</sup></b>	: Nitrik oksit radikali
<b>O<sub>2</sub></b>	: Moleküler oksijene
<b>O<sub>2</sub><sup>·-</sup></b>	: Süperoksit anyon radikali
<b>ONOO<sup>-</sup>/ONOO<sup>·</sup></b>	: Peroksinitrit anyonunu /peroksinitril radikali
<b>OS</b>	: Oksidatif strese
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama
<b>ppm</b>	: milyonda bir
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>PSEN1</b>	: Presenilin 1
<b>PSEN2</b>	: Presenilin 2
<b>R<sup>·</sup></b>	: Organik radikal
<b>RG II</b>	: Ramnogalakturonan II
<b>RNS</b>	: Reaktif nitrojen türlerinin
<b>RO<sub>2</sub><sup>·</sup></b>	: Peroksil radikali
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T<sub>4</sub></b>	: Tiroksin
<b>TNF</b>	: Tümör nekroze edici faktör
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Zn<sup>+2</sup></b>	: Çinko
<b><math>\mu</math>g/kg</b>	: Mikrogram/kilogram
<b><math>\mu</math>M</b>	: Mikromolar
<b><math>\mu</math>g/g</b>	: Mikrogram/gram
<b><math>\mu</math>g/mL</b>	: Mikrogram/mililitre
<b><sup>·</sup>OH</b>	: Hidroksil radikali

**25[OH]D<sub>3</sub>** : 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>  
**5-HT<sub>6</sub>** : 5-hidroksitriptamin 6  
**8-OHdG** : 8-hidroksi-2 deoksiguanozin



## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b>	Alzheimer hastalığının patolojik gelişimi	3
.....		
<b>Şekil 2.</b>	Hastalık sürecinde Alzheimer hastalığı ilerleyişi ve tanı hedeflerinin zaman çizelgesi	10
<b>Şekil 3.</b>	Alzheimer hastalığının patofizyolojisi	14
.....		
<b>Şekil 4</b>	Reaktif türlerin üretim yolları	24
.....		
<b>Şekil 5</b>	ROS aracılı nöroinflamasyon ve nöronal hücre ölümü	24
.....		
<b>Şekil 6.</b>	Sinaps yapısı	27
<b>Şekil 7</b>	12 Şubat 2019 itibarı ile AH klinik çalışmalarındaki bileşikler	35
.....		
<b>Şekil 8</b>	Borik asitin kimyasal yapısı	44
.....		
<b>Şekil 9</b>	Borik asit (A), borat anyonu (B) ve onların diol esterlerinin (C, D) kimyasal yapıları	50
<b>Şekil 10</b>	Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze) düzeneği	77
.....		
<b>Şekil 11</b>	Morris su tankı düzeneği	78
.....		
<b>Şekil 12</b>	Y labirent Düzeneği	79
<b>Şekil 13</b>	Açık alanda geçirilen süre (sn)	82
.....		
<b>Şekil 14</b>	Açık alana girme sayısı	83
.....		
<b>Şekil 15</b>	Sıçanların platformu bulma süreleri (sn)	86
.....		
<b>Şekil 16</b>	Platformlu alanda geçirilen süre (sn)	87
<b>Şekil 17</b>	Y labirent testi analiz sonuçları	88

.....



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b>	Dünya	genelinde	bor	rezervleri	47
.....					
<b>Tablo 2.</b>	Açık	alanda	geçirilen	süre (sn)	81
.....					
<b>Tablo 3.</b>	Açık	alana	girme	sayısı	82
.....					
<b>Tablo 4.</b>	Sıçanların	platformu	bulma	süreleri (sn)	84
.....					
<b>Tablo 5.</b>	Platformlu	alanda	geçirilen	süre (sn)	86
.....					
<b>Tablo 6.</b>	Y-labirent	testi	analiz	sonuçları	87
.....					



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH); ilerleyici, geri dönüşümsüz, tedavisi olmayan, nörodejeneratif bir hastalıktır (Zverova, 2018) ve en yaygın demans şeklidir. Genellikle 60 yaş üzerinde görülmeye başlar ve hastalık 8 ya da 12 yıl kadar sürebilir. Bu hastalığın neden olduğu devamlı ve yavaş bozukluklar; bilişsel bozukluk, fonksiyonel bağımsızlığın kaybı, davranışlardaki değişiklikler ve bakım ihtiyacının artması şeklinde karakterize edilir. Alzheimer hastalığının yavaş ilerlediği ve hastalık belirtilerinden yıllar önce patolojik değişimlerin uzun sürede geliştiği, uzun bir süreci kapsadığı düşünülmektedir. AH, insanlık için en sorunlu ve pahalı bir hastalık olmakla beraber, ayrıca ‘sessiz tehdit’ olarak da bilinmektedir (Zverova, 2019).

Alzheimer hastalığı, yaşlılıkta en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıktır. Dünya genelinde 26 milyon insanı etkilemektedir ve bu sayı giderek artmaktadır. AH için denenen bütün ilaç tedavileri herhangi bir etki göstermekte başarısız olmuştur. Bu nedenle AH’ın ilerlemesini önleyecek ya da yavaşlatacak tedavilere olan ihtiyaç büyüktür (Cao ve ark., 2018).

Bor, birçok biyolojik süreçte önemli rolü olan esansiyel bir mineraldir. Bor bitki, hayvan ve insanların büyümesi için gerekli bir maddedir. Bu yapı maddesinin çeşitli etkilerinin gösterildiği sayısı giderek artan kanıtlar vardır. Bu etkiler, değişik vücut sistemlerini düzenleyen antiinflamatuvar etkiden antioksidan etkiye kadar uzanan etkilerdir. Son birkaç yıldaki çalışmalarda değişik türlerde borun hastalık ilişkili polimorfizm göstermesi, bilim insanlarının borun sağlıktaki önemine dikkat etmelerini sağlamıştır. Düşük bor düzeyi; immun sistem fonksiyonlarının azalmasıyla, ölüm riskinin artmasıyla, osteoporosizle ve bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Bor beyin fonksiyonu için önemlidir çünkü eksikliğinin santral sinir sistemi üzerinde muhtemel olumsuz etkileri vardır (Khaliq ve ark., 2018). İnsan ve hayvanlardaki beyin aktivite çalışmaları, diyetteki bor eksikliğinin beyindeki elektriksel aktivitenin azalmasına neden olduğunu göstermiştir (Penland, 1998). 63 gün boyunca yaklaşık 0.25 mg bor/2000 kcal’ lik diyetle beslenen ve kontrollü beslenme ile bor takviyesinin yapıldığı (3 mg/gün) deneklerde, elektroensefalogramı düşük frekansta daha düşük aktivite, yüksek frekansta daha büyük aktivite şeklinde baskın frekans spektrumunu değiştirdiği

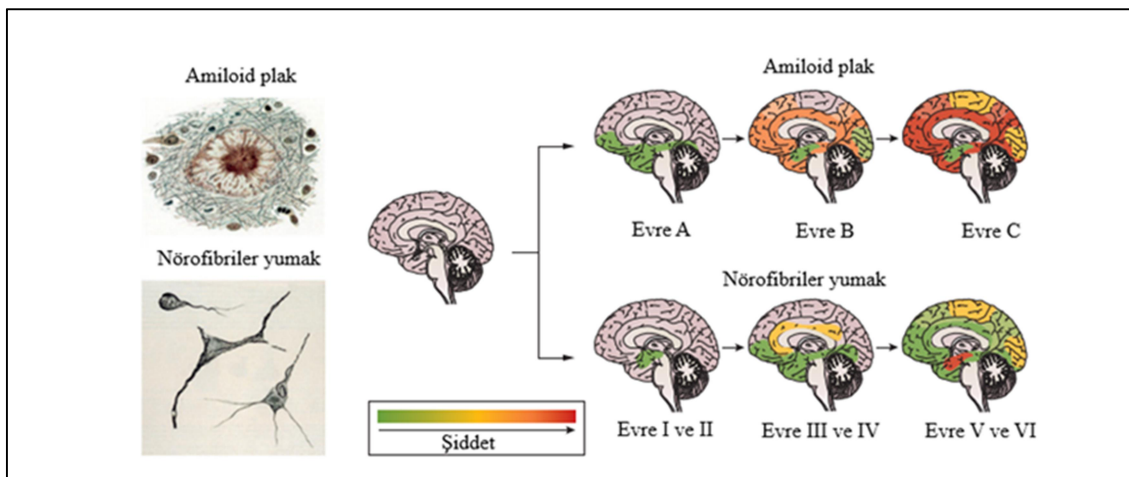
belirlenmiştir (Soriano-Ursua ve ark., 2014). Bununla beraber, gıdalara bor takviyesinin, psikomotor yeteneklerin düzelmesini, uyusukluğun azalmasını, kısa dönem hafızada iyileşmeyi, mental uyanıklığı ve yaşlı kadın ve erkeklerde dikkatin artmasını sağladığı; benzer etkilerin sıçanlarda da gözlemlendiği bildirilmektedir. Düşük frekansta artmış aktivite rahatlama durumunu tanımlar ve davranışsal aktivasyon psikomotor işlevlerde azalmış performansla ilişkilidir. Borun eksik olduğu deneklerde yüksek frekanstaki azalma hafızadaki bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Penland, 1995; Penland, 1998). Bor eksikliğini gidermek amacıyla yapılan bor takviyesi psikomotor hız ve yeteneğin gelişmesini, hafıza ve dikkatte kısa dönem bilişsel işlevlerin artmasını sağlar (Khaliq ve ark., 2018).

Bor ile yapılan bir çalışmada sıçanlara diyetle bor uygulaması yapılmış ve anksiyete, hafıza, oksidatif stres ve bazı vitaminlerin serum düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada borun mekânsal hafızayı geliştirdiği, beyin aktivitesinde çeşitli etkileri olduğu, oksidatif stres için olumlu etkileri bulunduğu, vücuttaki vitamin ve mineral düzenlenmesinde rolü olduğu bulunmuştur (Özdemir ve ark., 2019). Bu çalışmamızda sıçanlarda Alzheimer tipi demans modeli oluşturup, borun hafıza, bellek, motor aktivite, anksiyete ve öğrenme davranışları üzerine olan etkileri incelenecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), nörodejeneratif bir hastalıktır ve yaşlıları etkileyen en yaygın demans şeklidir (San Tang, 2019). AH, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir halk sağlığı önceliği olarak tanınır (Lane ve ark., 2018). Alzheimer hastalığı, davranışsal değişiklikler gibi giderek ilerleyen bilişsel ve fonksiyonel eksiklikle karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır ve beyinde amiloid ve tau birikimiyle ilişkilidir. AH'nin bilişsel belirtileri arasında en sık olarak; kısa dönem hafızadaki bozukluklar, yönetsel, görsel-uzamsal ve uygulamalardaki fonksiyon bozuklukları yer alır (Apostolova, 2016). AH, plak şeklinde ekstrasellüler beta amiloid birikimi, nörofibriler yumaklar şeklinde intrasellüler hiperfosforile tau proteini birikimi, ilerleyici nöronal kayıp ve serebral atrofiyle karakterize edilir. AH, genel olarak başlangıçta hafızayı etkiler AH, en sonunda kortikal fonksiyonlara da yayılarak ilerler bu da günlük yaşam aktivite yönetiminde güçsüzlüğe neden olur. Ayrıca AH, hem hasta hem de hasta yakınlarını önemli ölçüde sıkıntıya sokan bir dizi psikolojik ve davranışsal değişimlere de yol açar (Joe ve Ringman, 2019). AH, serebral korteks ve hipokampüste geniş alanları etkiler. Anormalliklere ilk olarak frontal ve temporal lobları içeren beyin dokusunda rastlanır ve sonrasında bireyler arasında büyük ölçüde değişebilen oranlarda neokorteksin diğer alanlarına yavaşça ilerler (Masters ve ark., 2015) (Şekil 1).



Şekil 1. Alzheimer hastalığının patolojik gelişimi (Masters ve ark., 2015).

Alzheimer hastalığı, zamanla ağırlaşan dejeneratif bir beyin hastalığıdır. Kişiyi etkileyen farkedilmeyen beyindeki küçük değişikliklerle AH'nın 20'li yaşlarda ya da belirtilerin ortaya çıkmasından çok daha önce başladığı düşünülmektedir. Beyindeki değişikliklerden yıllar sonra bireyler hafıza kaybı ve dil problemleri gibi farkedilebilir belirtiler yaşar. Belirtilerin ortaya çıkmasının nedeni; düşünme, öğrenme ve hafıza (bilişsel fonksiyonlar) işlevlerinin yürütüldüğü beyin bölgesindeki nöronların hasar görmüş ya da yok olmuş olmasıdır. AH'lı bireyler yıllarca hastalıkla yaşarlar. Yıllar sonra belirtiler artar ve bireysel günlük aktiviteleri engeller. Bu aşamada hastaların AH ya da Alzheimer demansı kaynaklı demans yaşadıkları bildirilmektedir (Association, 2019).

Demans; günlük yaşamdaki basit aktivite ya da alet kullanım yeteneğinin kaybına neden olan, hafıza, dil, yönetim ve görsel-uzamsal fonksiyon, kişilik ve davranışı da içeren iki ya da daha fazla kognitif alandaki ilerleyici azalmayla karakterize edilen klinik bir sendromdur (Weller ve Budson, 2018). AH, demansın en sık karşılaşılan nedenidir ve demans teşhislerinin % 80'ini oluşturur (Crous-Bou ve ark., 2017).

Hastalık ilerledikçe beyindeki nöronlar hasar görür ya da yok olur. Aile içi planlar yapmak ya da spor yapmak gibi bireysel aktiviteler artık daha fazla mümkün olmayabilir. Sonunda yürüme ve yutkunma gibi kişinin ana vücut fonksiyonlarına imkân sağlayan beyindeki nöronlar etkilenir. AH'nın son dönemlerinde hastalar yatağa bağımlıdır ve bakıma muhtaçtır. AH sonuçta ölümcüldür (Association, 2019).

Alzheimer hastalığına neden olan patolojik değişimler arasında, kolinerjik nöron değişimi, tau protein ve amiloid  $\beta$  birikimi gibi değişimler vardır. Çalışmalar, beyinde asetilkolindeki (ACh) azalmanın bilişsel bozuklukla bağlantılı olacağını göstermiştir. Ayrıca; ACh parçalanmasından sorumlu bir enzim olan asetilkolin esteraz seviyelerindeki artış AH olan hastalarda gözlenmiştir. AH'nın yaygın belirtileri; hafıza kaybı, planlamada, problem çözmede, konuşmada, yazmada ve iyi bilinen işleri tamamlamada zorluklar, çevreyi tanımama ve anksiyete ve depresyon gibi davranışlardaki değişimlerdir (Association, 2014). Hastalığın ilerlemesiyle semptomlar kötüleşir. AH tanısı; birkaç gün ya da haftada, hastanın tıbbi ve aile hikâyesi alınmasıyla, davranış ve düşünme yeteğinde değişimlerin gözlenmesiyle, bilişsel testlerle, fiziksel ve nörolojik muayeneyle, kan testleri ve beyin görüntüleme ile konur

(Association, 2017). Hafıza bozukluğunun erken evresi hipokampus ve serebral korteks bölgelerindeki kolinerjik eksiklikle ilişkili olabilir. Depresyon, apati, agresyon ve psikoz gibi nöropsikiyatrik semptomlar kendilerine özgü patojenik süreçlerle beraber AH ile benzer patojenik süreçleri paylaşır (Jafarian ve ark., 2019).

### **2.1.2. Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi**

Meydana gelme düzeyinde en yaygın demans şekli olan Alzheimer hastalığı, vakaların %60-70' ini oluşturur. Yaşla beraber görülme sıklığı artar ve 65 yaş ve üstü insanların %10'unu, 85 yaş ve üstü insanların da %50'sini etkiler (Zverova, 2019). Nadiren 20'li yaşlardaki (sıklıkla genetik anormalliklerden kaynaklı) gençlerde de Alzheimer hastalığı görülebilmektedir (Zverova, 2018).

Alzheimer hastalığı, geniş kitlelerde hızla yayılmaktadır çünkü dünya genelinde diğer yaş dilimleriyle karşılaştırıldığında 65 yaş ve üstü insanlar daha hızlı büyümektedir. 1997 ve 2050 yılları arasında daha yaşlı olarak tanımlanan 65 yaş ve üstündeki insanların Amerika'daki sayıları 63 milyondan 137 milyona, Afrika'da 18'den 38 milyona, Avrupa'da 113'ten 170 milyona, Asya'da 172'den 435 milyona erişecektir (Apostolova, 2016).

Dünya genelinde 60 yaş üstü 40 milyon insanda demans olduğu tahmin edilmekte ve bu sayının 2050 yılına kadar her 20 yılda bir iki katına çıkacağı öngörülmektedir (Scheltens ve ark., 2016). 2050 yılında dünya genelinde etkilenen insanların büyük çoğunluğunun orta ve az gelirli ülkelerde olacağı Alzheimer'lı hastaların sayısının 131 milyona erişeceği beklenilmektedir. AH, yıllık sağlık harcamaları kardiyovasküler hastalıklarla ve kanser harcamalarının daha fazlasıyla ilişkili en sorunlu ve en pahalı hastalıklardan biri olmaktadır. AH, 4. – 5. ölüm nedenidir. Şu zamana kadar hastalık seyrini değiştiren etkili bir tedavi yoktur (Zverova, 2019).

### **2.1.3. Alzheimer hastalığının etiyolojisi**

Hastalık süresi ortalama 8-10 yıldır fakat klinik semptomatik fazlardan önce tipik olarak yirmi yılı aşkın süren preklinik ve prodromal aşamalar gelir. Sporadik AH hastalığın en yaygın şeklidir ve ortalama 80'li yaşlarda başlar. En temel nedeni beyin

dokusundan amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) peptidinin atılımının eksikliğidir. Ayrıca tanıyı ve hastalık yönetimini zorlaştıran serebrovasküler hastalıklar ve hipokampal sklerosis gibi komorbiditiler bu yaşta yaygındır (Masters ve ark., 2015). AH'nin meydana gelişi büyük çoğunlukla sporadik temelli olarak, amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) gibi üç gendeki mutasyon nadir görülen (<5%) AH'nin ailesel şekline (Familyal Alzheimer hastalığı-FAH) neden olur. Semptomlar genellikle 30 ve 50'li yaşlar arasında, sporadik AH'tan daha önce gelişir (Bateman ve ark., 2011). Karakteristik geç başlangıçlı AH, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklanıyor olabilir. Günümüzde hastalık riskinin %70'inin genetik faktörlere dayandığı düşünülür (Verghese ve ark., 2011). Apolipoprotein E (APOE), AH gelişimindeki en güçlü genetik risk faktörüdür. Trigliseritten zengin proteinlerin normal katabolizmalarında yer alır. APOE ve AH patolojisinin bağlantılı olduğunu belirten ilk raporlardan biri, AH'nin karakteristikleri olan  $A\beta$  birikimindeki ve nörofibriler yumaklardaki APOE immunreaktivitesidir. Ayrıca APOE'nin transkripsiyonel düzenleme bölgesindeki polimorfizmler AH ile ilişkili bulunmuştur (Masters ve ark., 2015). e2, e3 ve e4 şeklinde 3 varyantı bulunan APOE geni sporadik AH'nin tek başına en büyük risk faktörüdür. e4 allelini taşımayanlarla karşılaştırıldığında heterozigot e4 allelinin homozigotlara göre AH riski açısından 3 kattan 12 kata kadar yükselen bir oranı vardır (Verghese ve ark., 2011). Genom bazlı çalışmalarda inflamasyon içerikli, kolesterol metabolizması ve endozomal vezikül geri dönüşüm yolaklı 20 farklı genetik risk faktörü tanımlanmıştır (Karch ve Goate, 2015). Özellikle, beta amiloid birikimine cevaben oluşan mikroglyal aktivasyonunun, AH patogenezinde anahtar bir rolünün olduğu kabul edilmektedir. Bu göreceli yaygın riskli genlerin her biri çok küçük oranlarda artmış riskler taşır fakat poligenik durumda birleştiklerinde risk oranı tahmin edilenin hemen hemen iki katına çıkabilir (Escott-Price ve ark., 2015). Genetiğe odaklanmış yaklaşımlar ve gelecek nesil dizilimleri kullanan çalışmalar da, AH patogenezinde yer alabilecek hastalık için yüksek risk taşıyan diğer düşük frekanslı bir dizi genin varlığını ortaya çıkarmışlardır (Lane ve ark., 2018).

Epidemiyolojik kanıtlar eğitim ve fiziksel aktivitenin AH'a karşı koruyucu olabileceğini, orta yaş hipertansiyon ve diyabetin riski olumsuz etkilediğini belirtmektedir (Xu ve ark., 2015). Obezite demans ve AH için uzun süredir risk olarak düşünülmüştür fakat bu son zamanlarda sorgulanmaktadır. Vasküler risk faktörlerinin

hangi mekanizmalarla AH'ı etkileyebildiği açık değildir. Vasküler risk faktörleri serebral hasarla beraber AH'ın klinik riskini arttırabilir ya da vasküler hasar AH patolojisi gelişimini doğrudan etkileyebilir (Lane ve ark., 2018).

#### **2.1.4. Alzheimer hastalığının risk faktörleri**

Yaşlanmanın kontrol edilemeyen bir risk faktörü olduğu AH'ın risk faktörleri hem kontrol edilebilir hem de kontrol edilemeyebilir (Grabher, 2018). Birçok insana 65 yaş ya da 65 yaşın üstüdeyken teşhis konulmaktadır. Başka bir kontrol edilemeyen risk faktörü de aile hikâyesidir. Birinci derece yakınlar (kardeş ya da ebeveyn) birinci derece yakın olmayanlara göre hastalık daha sık gelişebilir ve birinci derece yakınlık dışında hastalıkla daha çok bağı bulunanlar daha yüksek risk taşır (Association, 2018). Genetik ayrıca diğer bir kontrol edilemeyen risk faktörüdür. Erken başlangıçlı AH için üç gen mevcuttur ve dördüncü gen olan apolipoprotein E geni geç başlangıçlı AH ile ilişkilidir (Grabher, 2018). Kontrol edilemeyen son faktör de cinsiyettir. AH ve diğer demans türlerine kadınlar erkeklerden daha yatkındır. Alzheimer'lı Amerikalıların üçte ikisi kadındır. Ayrıca 71 yaş ya da 71 yaş üzerindeki kadınların %16'sında erkeklerin ise %11'inde AH ya da diğer demans türleri görülmektedir (Association, 2018). Kadınların erkeklere oranla neden daha çok Alzheimer hastası olduklarını ve diğer demans türlerinin neden erkeklere nazaran kadınlarda daha sık görüldüğünü açıklayan birkaç muhtemel sebep vardır. En muhtemel sebep kadınların erkeklerden ortalama olarak daha uzun yaşamasıdır ki daha büyük yaş AH için en büyük risk faktörüdür (Grabher, 2018). Kadınların erkeklerden daha uzun yaşaması bir neden oluşturmasına rağmen tek başına aradaki bu farklılığı açıklayamaz. Genetik, hormonal ve sosyal faktörlerin de (70 ve 80'li yaşlarda erkeklere kıyasla kadınlardaki düşük eğitim seviyesi ve mesleki kazanım gibi) önemli rolü vardır (Apostolova, 2016). AH için kontrol edilebilir riskler arasında; yüksek kolesterol seviyesi, yüksek kan basıncı, düzenli egzersizlerin eksikliği ve sosyal aktivite azlığı sayılabilir (Grabher, 2018).

Alzheimer hastalığının meydana gelmesinde yaş en büyük risk faktörü olsa da; AH'ın oluşmasında yaşlılık tek başına yeterli değildir. Diğer büyük risk faktörleri arasında; bir ya da daha fazla APOE4 allelinin varlığı, düşük eğitim ve mesleki kazanım, AH'ın olduğu aile hikâyesi, orta ya da şiddetli beyin travması ve kardiyovasküler risk faktörleri yer alır (Apostolova, 2016).

Alzheimer hastalığının patojenik süreçleri hastalığa kanıt olan klinik belirtilerinden olasılıkla 20 ya da 30 yıl önce başlar; bireysel temel risk, muhtemelen kalıtsal çekirdek ya da mitokondriyal olarak kodlanmış genler tarafından belirlenir. Çevresel faktörlerden olan hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, inflamatuvar süreçler, metabolik sendrom ve orta yaş obezitesi büyük ihtimalle bu temel riski değiştirmektedir (Zverova, 2019).

### **2.1.5. Alzheimer hastalığının evreleri**

Son çalışmalarla AH'nin üç evresi olduğu belirtilir: prelinik AH, AH'a bağlı hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve AH'a bağlı demans (Jack Jr ve ark., 2011; Sperling ve ark., 2011). Son iki aşamada belirtiler vardır fakat dereceleri farklıdır (Association, 2019). Hala araştırılan prelinik evrede, bireylerde AH'nin erken belirtilerini gösteren kan ve beyin omurilik sıvısı gibi AH'nin biyobelirteçlerinin beyinde ölçülebilir değişiklikleri vardır fakat hafıza kaybı gibi belirtiler henüz gelişmemiştir (Bennett ve ark., 2006). AH kaynaklı hafif bilişsel bozuklukta insanlarda Alzheimer bağlantılı beyin değişikliğini (örneğin; beta amiloid seviyesi artışı) gösteren biyobelirteç kanıtı görülür ve insanlarda yaşlarına göre beklenenden daha fazla kognitif azalma vardır fakat bu azalma günlük aktiviteleri önemli ölçüde engellemez. Hafif bilişsel bozuklukta, düşünme yeteneğindeki değişiklikler aile üyeleri ve arkadaşlar tarafından farkedilebilir fakat diğerleri tarafından farkedilmeyebilir. AH kaynaklı demans, günlük yaşam fonksiyonlarındaki kişisel becerilerin bozulduğu farkedilebilir hafıza, düşünme ve davranışsal belirtilerle karakterize edilir ayrıca Alzheimer ilişkili beyin değişiklikleri vardır (Association, 2019).

Çok hafif ya da hafif Alzheimer demanslı bireyler, çeşitli fakat belirgin değişiklikler ve kognitif, fonksiyonel ve davranışsal alanlarda hafif bozukluklar gösterir. Değişim yolakları çakışabilir fakat farklı yaşların ortaya çıkardığı gibi normal bilişsel yaşlanmanın parçası değildir ve AH bilişsel iletişim ağlarını etkiler (Chhatwal ve ark., 2018). Normal yaşlanmada bireyler tipik olarak; girişim, motivasyon, sosyallik, empati, heyecan ve davranış düzeylerinin dahil olduğu eski kişiliklerini ve alışkanlıklarını sürdürür. AH değişimleri yaşlılıkla benzer değildir (Atri, 2019). Geçmişe bakıldığında; duygu durum değişikliği, anksiyete ve uyku değişiklikleri gibi erken belirtilerin bazısı klinik demans teşhisi almadan yıllar öncesinde görülür.



Anksiyete, depresif belirtiler, apati ve ie kapanıklıktaki artış prelinik AH evresinde aşırı yaygındır (Farlow ve Cummings, 2007). Daha sonraki evreye ilerlemede bozuk muhakeme, disoryantasyon ve konfüzyon, agresyon ve ajitasyon gibi ana davranışsal değişimler ve delüzyon ve halüsinasyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar gibi belirtiler tanımlanamayabilir ve teşhise kadar tedavi edilemeyebilir (Atri, 2019).

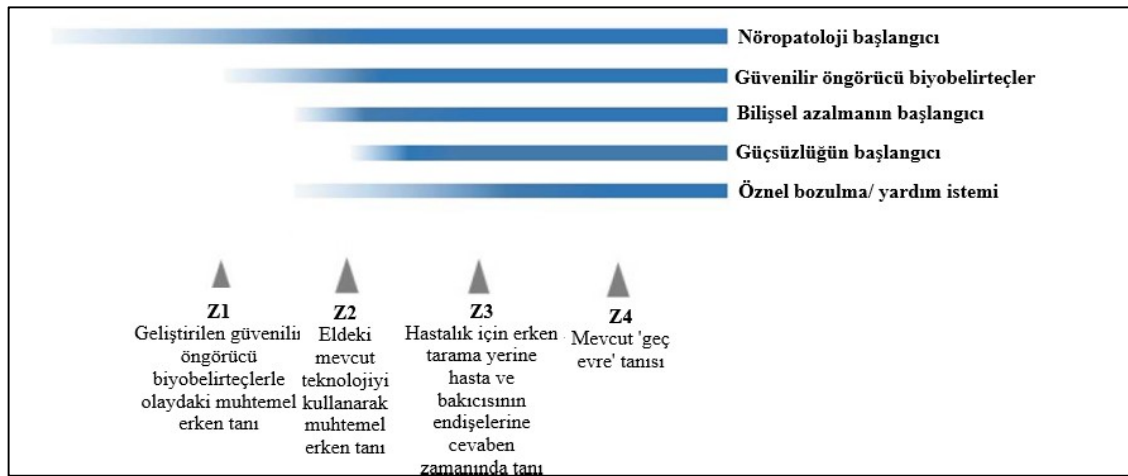
Alzheimer hastalığı için tanımlanan diğer evreler ise; hafif (erken), orta ve şiddetli evrelerdir. Hafif evrede Alzheimer hastalıklı bireyler uzak geçmişlerini ya çok az ya da hiç hatırlamazken yakın geçmişlerini hatırlamada zorluk yaşarlar. AH'ta genel bir erken belirti olan dil bozukluğu genelde hafiftir. Görsel-mekânsal becerilerdeki yavaş azalma benzer şekilde demansın başlangıç evresinde ortaya çıkar, yönetimsel bozukluk predemans evresinde başlar. Bu bozukluklar hastalık süresince kötüleşir. Çalışan ve anlamsal bellek hastalık süresi sonuna kadar tutulur. AH'ın erken evresinde birey bağımsız yaşayabilir, hala çalışabilir ve sosyal çevrede aktif olabilir. Etkilenen kişiye yakın kişiler; hafızada ve konuşmada artan sorunları, nesnelerin yanlış yere konulmasında ya da kaybedilmesinde, plan yapma ya da düzenlemedeki sorunları farkedebilir (Association, 2017). AH'ın hafif evresinde anksiyete, apati, irritabilite ve depresyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar bulunabilir. Hastalık hakkında farkındalık sıklıkla yoktur. Bu evrede nörolojik bulgular normaldir (Zverova, 2019). Orta Alzheimer evresi, hastalığın uzun bir aşamasıdır ve yıllar sürebilir. Hastaların eylemsel belleklerinde sorun vardır fakat hastalar kendi hayatlarıyla ilgili önemli detayları hala hatırlayabilir. Kognitif fonksiyon tüm yönleriyle etkilenir. Alzheimer hastalıklı bireyler sıklıkla daha fazla bakıma muhtaçtır. Diğer insanlar, olaylar hakkında unutkanlığı ya da kendi kişisel geçmişi, ruh hali ve davranışsal değişimleri özellikle de zorlayıcı durumlarda (anksiyete, şüphecilik ve delüzyon, kompulsif, tekrarlayıcı davranış, dalgınlık gibi) farkedebilir (Moscoso ve ark., 2007). Hastalar, adreslerini ya da telefon numaralarını hatırlamaz ve sıkça durum ve tarih konusunda yanılırlar. Hasta bakıcıların onlara uygun kıyafet seçimi, banyo yapma ya da yemek hazırlama gibi günlük ve kişisel akvitelerde yardımcı olması gerekir. Bu aşama nöropsikiyatrik semptom çeşitleri ve uyku düzeninde değişme gösterebilir (Zverova, 2019). Şiddetli AH evresinde (geç) hastalar günlük aktivite ve kişisel bakımlarında genellikle yoğun yardıma ihtiyaç duyar. Bütün yetenekler kötüleşmeye devam eder. Bireyler, içinde buldukları şartları ve yürüme ve oturma gibi hareketlerini yönetme yeteneklerini kaybeder. Hastalar genelde

sessiz, iradesiz ve yatalak olur. Hareketsizlik, derin ven trombozu, beslenme bozukluğu, yemeyi aspire etme riski ve enfeksiyon gibi çoğunlukla ölümün asıl nedeni haline dönüşen çoklu komplikasyonlar, bu hastalık süresince ortaya çıkar (Apostolova, 2016).

### 2.1.6. Alzheimer hastalığının tanısı

Alzheimer hastalığı, demansın ve güçsüzlüğün en yaygın nedenlerinden biri olarak sunulur. Genellikle belirtiler hafif hafıza zorluklarıyla başlar ve bilişsel bozukluğa, kompleks günlük aktivitelerde fonksiyonsuzluğa ve bilişselliğin diğer bazı hallerine dönüşür. AH'nin klinik olarak teşhis edildiği zamana kadar, beynin birçok bölgesinde nöronal kayıp ve nöropatolojik lezyonlar meydana gelir. Olası hasarların durdurulmasındaki en önemli rol, AH'nin hafif semptomatik şekle dönüşümü öncesinde nöron koruyucu tedavilerin zamanında alınmasıdır (Mantzavinos ve Alexiou, 2017).

Alzheimer hastalığının muhtemel teşhisi kliniksel ölçütlere dayanmaktadır. Bu ölçütlere göre AH'nin tanımlayıcı tanısı özgün nöropatolojik değişimlerin (nörotik plakların ve hiperfosforile tau proteinlerinden oluşan nörofibriler yumakların birikimi) ölüm sonrasında doğrulanmasına ihtiyaç duyar (Dubois ve ark., 2016) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Hastalık sürecinde Alzheimer hastalığı ilerleyişi ve tanı hedeflerinin zaman çizelgesi (Dubois ve ark., 2016).

Hafıza bozukluğu AH'nin en yaygın özelliğidir. Hafıza dışı hasarlar (afazi, yönetimsel fonksiyonsuzluk, apati ya da kişilik değişimi) erken evrede ortaya çıkabilir ve hatta temel özellikler olabilir, genelde hafızadaki zayıflık başlangıç belirtisi olarak düşünülür. Özellikle kelime bulmada zorluklar gibi dildeki hasarlar AH'ta yaygın bir

erken belirtidir fakat genellikle hafiftir. AH'la ilişkili nöropsikiyatrik belirtiler; apati, anksiyete ve iritabilitedir. Hafiften ortaya depresif belirtiler erken evrede sıklıkla görülür. İştah ve uyku bozukluğu, algı (halüsinasyon) ve düşüncede (delüsyon) değişiklik genellikle demansın son evresinde görülür (Apostolova, 2016).

Alzheimer hastalığı, bu yüzyılda karşılaşılan en büyük sağlık problemlerinden birini temsil eder; dünya genelinde büyüyen oranlarda yayılma gösterir ve bu ölümcül hastalık için henüz etkili bir tedavi geliştirilmemiştir. Hastalığın klinik olarak uzun bir sessiz nörodejenerasyon sürecinden sonra geç bir dönemde ortaya çıkmasından dolayı, değiştirilebilir risk faktörlerinin ve biyobelirteçlerin uygulanmasının, hastalığın birincil olarak önlenmesinde ve AH'ın belirtiler öncesi ortaya çıkarılmasında önemlidir (Hickman ve ark., 2016). AH için olası hastalık modifiye edici ilaçların son zamanlardaki başarısızlıkları, klinik çalışmalarda katılımcıların klinik yarar sağlaması için zaten çok gelişkin oldukları gerçeğini etkileyebilir. Bu nedenle AH'ın klinik öncesinde erken belirlenmesi ve kesin tanısında iyi valide edilmiş (iyi bir geçerlilik kazanmış) biyobelirteçler ilaçlardaki gelişme için çok önemli olacaktır (Counts ve ark., 2017).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), bilişsel olarak normal insanlarla AH'lı hastaları ayırmak için, temporal, pariyetal ve posterior kortekste AH'ın bilinen ekstrasellüler A $\beta$  plaklar ve tau'dan oluşan intrasellüler nörofibriler yumaklar gibi patolojik karakteristik özelliklerini değerlendirme yaklaşımıdır (Zetterberg, 2006; Shokouhi ve ark., 2014). F-florodeoksiglukoz (FDG) diğer bir özel PET belirteçidir ve AH'ı diğer demans türlerinden yüksek hassasiyet ve özgüllükle ayırır. Serebrospinal sıvı (beyin omurilik sıvısı-BOS), doğrudan beynin ekstrasellüler alanıyla bağlantısının olması ve biyokimyasal değişiklikleri saptama becerisinin olmasından dolayı, AH'ın teşhise yönelik belirteç araştırmalarının odağı olmuştur. Üç biyobelirteç:  $\beta$  amiloid 42 (A $\beta$ 1-42), fosforile tau ve total tau, birçok çalışmada değerlendirilmiştir ve beyinde sinaptik ve aksonal dejenerasyon, plak birikimi ve yumaklara dönüşen hiperfosforilasyon gibi patojenik süreçleri gösterir (Tariq ve Barber, 2018).

Biyobelirteçler, AH'ın altında yatan patolojileri (nöron içi hiperfosforile tau yumakları ve nöron dışı amiloid  $\beta$  plakları) saptamada yardımcı olabilir (Ljubenkov ve Geschwind, 2016). Serebrospinal sıvı (beyin omurilik sıvısı-BOS) gibi biyolojik

sıvılardan elde edilen biyobelirteçlerle, ileri moleküler görüntüleme ve nöropsikolojik testlerin birleşimsel kullanımı; tanısal hassasiyeti ve ilaç modifikasyonunun büyük olasılıkla mümkün olduğu hastalığın erken evresindeki insanları belirlemek için gerekli özgünlüğü zamanla başarabilir. Bu amaçla; pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülenmesinde pozitif amiloid ve tau izleyici retansiyon, amiloid- $\beta$  1-42 peptidinin düşük BOS konsantrasyonları, toplam tau ve fosforile taunun yüksek BOS konsantrasyonları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) medial temporal lob atrofisi ve 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinde temporopariyetal hipometabolizma ya da hipoperfüzyon, AH ilerleyişinde biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır (Counts ve ark., 2017).

### **2.1.7. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi**

Alzheimer hastalığı, ekstraselüler beta amiloid plaklar ve intraselüler yığılan nörofibriler yumaklarla (NFT) karakterize edilir. NFT'ler tau proteinin hiperfosforilasyonu ile oluşan çift filament sarmallarındır. Beta amiloid, amiloid beta peptidinin birikmiş şeklidir. Hiperfosforile tau, taunun birikimini kolaylaştıran faktör olarak bilinir ve mikrotübüllerin dengesini bozar, dejenerasyon ve nöronal hasara neden olur (Calsolaro ve Edison, 2016).

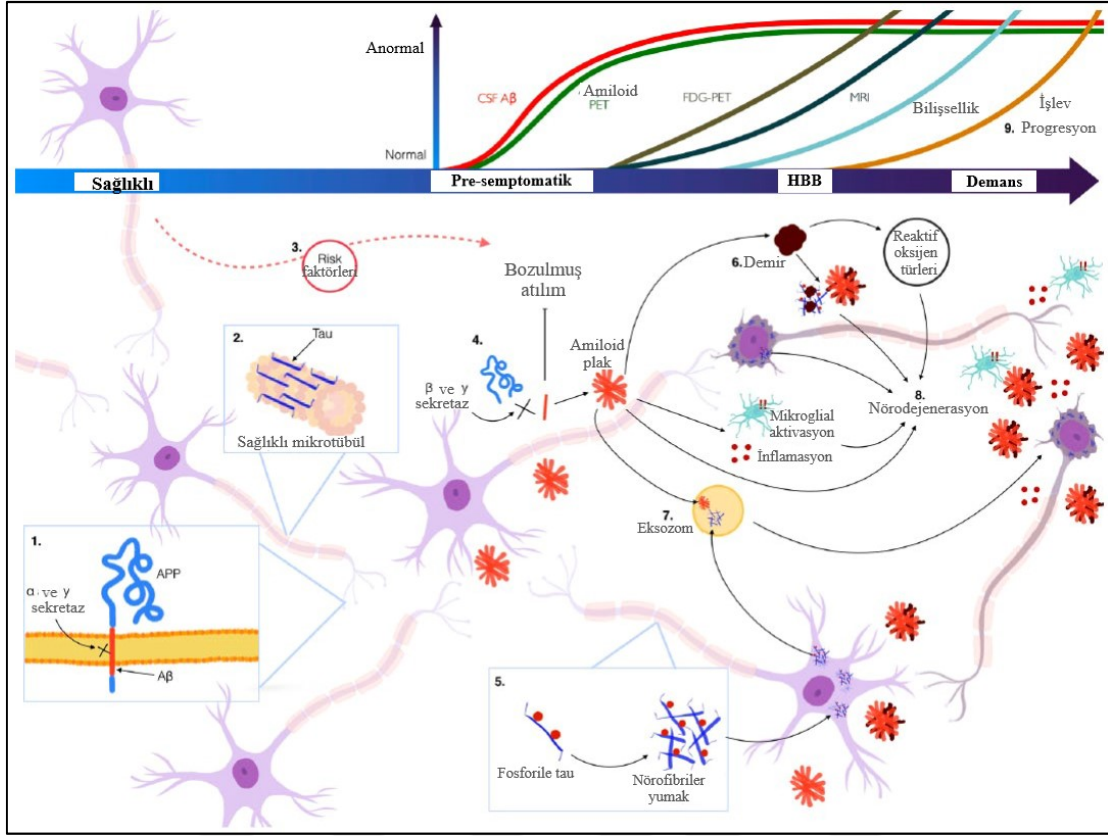
Alzheimer hastalığı iki şekilde görülebilir. Bunlardan ilki genetik olarak belirlenen familyal-ailesel- (erken başlangıçlı) AH ve çevre, genetik ve epigenetik faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan (Jouanne ve ark., 2017), patolojisi multifaktöriyel olan daha fazla yaygın olanı sporadik (geç başlangıçlı) AH'dır. AH vakalarının %5'ten daha azı kalıtsaldır ve semptomlar 65 yaştan önce başlar. Erken başlangıçlı vakaların yarısında hastalık, üç ana gendeki nadir mutasyonlar sonucu gelişir ki bu genlerden biri amiloid prekürsör proteini (APP) kodlayan gen, diğer ikisi APP metabolizmasındaki proteinleri kodlayan genlerdir (Jouanne ve ark., 2017). İki şekilde de hastalık, aşırı bilişsel azalmayla ve son aşamada tamamen fonksiyonların yok olmasıyla sonuçlanır. Sporadik şekliyle AH yaşlılıkta en yaygın demans nedenidir. Vakaların %95'ini oluşturur ve dünya genelinde yaklaşık 40 milyon insanı etkiler (Mravec ve ark., 2018).

Bir psikiyatrist ve nöropatolojist olan Alois Alzheimer, Auguste D. isimli hastayla ilk kez 1901 yılında karşılaştı. Hastayı, paranoya, agresyon, konfüzyon ve

hafıza kaybının eşlik ettiği benzersiz ve ilerleyici bir hastalığı olan 50 yaşında bir kadın olarak tanıttı. 5 yıl sonra hasta öldü ve otopsisinde Alzheimer, beyin küçüldüğünü, beyinde plak ve nörofibriler yumaklar şeklinde adlandırdığı normal olmayan birikimlerin olduğunu gözlemledi. ‘Alzheimer’ın Hastalığı’ Alzheimer’ın meslektaşı olan Emil Kraepelin tarafından 1908’de kendisinin ünlü ders kitabı Psychiatrie’nin 8. baskısında (Hippius ve Neundörfer, 2003) bu süreci tanımlamak üzere ilk kez kullanıldı. Bizlerin şimdi AH olarak adlandırdığımız hastalığın ve AH’ın nöropatolojik ayrıcalık özelliklerinin ilk tanımları bunlardır. O zamandan beri AH’ın en baskın patofizyolojik modeli ‘amiloid kaskad’ hipotezidir. Otozomal dominant ailesel AH çalışmaları bu hipotez için en güçlü kanıtları sunar. Karmaşık ve çoklu nedenli demans için aşırı miktarda kanıt olmasıyla birlikte AH’ın karmaşık etkileşimli süreçleri üzerine ilgi ve vurgu vardır (Eratne ve ark., 2018) (Şekil 3).

Hastalığın etiyojisi hala belirsizdir fakat AH’nın nörodejeneratif bir beyin hastalığından çok daha fazlası olduğunu ileri süren bilgiler mevcuttur. Belirtilerin kanda ve periferal dokularda inflamasyon, metabolik, oksidatif ve diğer biyokimyasal mekanizmalarla ortaya çıktığı sistemik bir hastalıktır (Zverova, 2018). Beyin patolojisi beyinde özellikle medial temporal lobda görülebildiği gibi beyin herhangi bir alanında da görülebilir. Bu patolojide kognitif bozukluğa dönüşen nöronal kayıp, nörogenezde bozukluk ve sinaptik hasar vardır (Zverova, 2019).

Alzheimer hastalığının başlangıcını açıklamaya çalışan birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlar arasında; beta amiloidin aşırı üretimi ve parçalanması, asetilkolin eksikliği, tau hipotezi, beyin derive nörotrafik faktör eksikliği, mitokondriyal fonsiyon bozukluğu ve nöroenerjili hipotez, sinir büyüme faktörü eksikliği ve diğerleri yer alır. AH’nın hastalığa özgü patolojileri; ekstraselüler nörotik plakları (amiloid prekürsör proteinin (APP) parçalanarak oluşturduğu 40 ve 42 amino asitlik ( $A\beta_{40}$  ve  $A\beta_{42}$ ) ürünleri de içeren çeşitli beta amiloid ( $A\beta$ ) peptitlerden oluşur), intraselüler nörofibriler yumak yapıları (tau proteinin normal olmayan bir fosforilasyonunu içerir), nöronal sinaps kaybını, mikroglia aktivasyonu ve beyindeki pramidal nöronların kaybını içerir (Zverova, 2019).



Şekil 3. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi (Eratne ve ark., 2018).

### Beta amiloid ve Alzheimer hastalığı patogenezi

Amiloid beta ( $A\beta$ ), nöron tarafından üretilir, kana ve serebrospinal sıvıya (BOS) geçer ve  $A\beta$ ,  $A\beta$  için mevcut organizmal atılım mekanizmaları sayesinde fizyolojik olarak depo edilmez. Buna rağmen biriken çözünür  $A\beta$  oligomerleri sinaptik bağlantıya zarar verebilir ve nöron hasarına neden olabilir (Haass ve Selkoe, 2007). Patolojik durumda,  $A\beta$ 'nin üretim ve atılım oranı arasındaki dengesizlik,  $A\beta$ 'nin çökmesine, tau proteinini toksik hale getirerek AH'ı oluşturmasına, intraselüler kalsiyum dengesinin ve kolinerjik sinir sisteminin bozulmasına, NFT oluşumuna neden olur (Chen, 2018).

Alzheimer hastalığı için yapılan araştırmalar, kognitif azalmanın eşlik ettiği nöronal ve sinaptik kayıplarda amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların rolü üzerine yoğunlaşır. Ekstrasellüler amiloid plakların başlıca yapısı APP'nin parçalanması ile oluşan amiloid  $\beta$  40-42'dir. APP ailesi proteinler ve onlardan salgılanan proteolitik parçalar, transkripsiyonun düzenlemesinden sinaptik işlevlere kadar uzanan bir dizi kompleks aktiviteler ortaya koyar (Müller ve ark., 2017). Tip 1 membran glikoproteini

olan APP; nöronal gelişim, sinyal, hücre içi geçiş ve nöronal homeostazinin diğer yönlerini içeren bir dizi biyolojik aktivitede rol alır (Chen ve ark., 2017). APP tarafından işlenen fizyolojik olaylar sırasındaki en etkili roller  $\alpha$  ve  $\gamma$  sekretaza aittir fakat APP'nin  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretaz tarafından parçalanması baskın olursa, amiloid  $\beta$  40-42 proteini üretilir. Bu protein sonra birikerek amiloid plakların esasını oluşturacaktır (Mravec ve ark., 2018).

Geniş bir ekstrasellüler etkinlik alanlı (glikozile N terminali (Chen ve ark., 2017)) ve kısa bir sitoplazmik kuyruklu (C terminali (Chen ve ark., 2017)) APP ailesi proteinleri, tip 1 tek geçişli transmembran proteinleridir (Müller ve ark., 2017). En iyi prekürsör protein olarak bilinen APP, 37-49 amino asitlik peptit kalıntıları oluşturmak üzere  $\beta$ -sekretaz ve  $\gamma$ -sekretaz tarafından parçalanır (Nunan ve Small, 2000), bu da Alzheimer hastalarının beyninde bulunan amiloid plakların ana bileşenleridir. İnsanda APP iki alternatif yolla işlenebilir: amiloidojenik yol ve amiloidojenik olmayan yol. APP ilk olarak membrana bağlı  $\alpha$ - ya da  $\beta$ -C terminal fragmanı üreten  $\alpha$ -sekretaz (amiloidojenik olmayan yol) tarafından ya da  $\beta$ -sekretaz tarafından (amiloidojenik yol) parçalanır.  $\alpha$ -sekretaz tarafından APP'nin parçalanmasıyla hücre yüzeyinden çözünür APP fragmanları salınır ve 83 amino asitlik C terminali APP fragmanı ayrılır. Nöronal aktivitenin  $\alpha$  sekretazın APP'yi parçalamasını arttırdığını belirten, çözünür APP kısımlarının oluşumu, elektriksel aktiviteye ve muskarinik asetilkolin reseptörlerine cevabı arttırır (Kahle ve De Strooper, 2003; Iwatsubo, 2004). İleriki işlemler, A $\beta$  peptidini serbest bırakan intramembran  $\alpha$ - ya da  $\beta$ -C terminal kısımlarının  $\gamma$  sekretazla parçalanmasını içerir. APP' nin amiloidojenik süreci, A $\beta$ 'nin N ve C terminallerinden sırasıyla  $\beta$ - ve  $\gamma$  sekretazla ardışık parçalanmasını içerir (Joshi ve Wang, 2015).  $\beta$  sekretaz tarafından parçalanmasıyla üretilen APP'nin 99 amino asitli C terminal kısmı içselleştirilebilir ve 43, 45, 46, 48, 49 ve 51 amino asitlik parçalanmış kısımlar çoklu bölgelerin  $\gamma$  sekretaz tarafından işlenmesiyle oluşur. Bunlar son başlıca A $\beta$  şekilleri olan 40 amino asitlik A $\beta$ 40 ve 42 amino asitlik A $\beta$ 42'ye endositik kompartmanda parçalanır (Chen ve ark., 2017). Kısaca; glikozillenmiş geniş bir membran proteini olan APP (amiloid prekürsör protein), sekretazlar tarafından iki proteolitik bölünme geçirir: önce  $\alpha$  sonra  $\gamma$  ya da önce  $\beta$  sonra  $\gamma$ .  $\beta$  sekretaz sonrası  $\gamma$  sekretazla parçalanmasıyla A $\beta$  40-42 amino asit kalıntısı oluşur; bu fragmanlardan en büyük olanı A $\beta$  40'dır. Küçük olan

A $\beta$  42 en fazla amiloidojenik olandır ve fibrillerde çökmeye ve yaşla beraber birikmeye meyillidir (Varnum and Ikezu 2012).

Bir plazma membran proteini olan APP'deki değişen parçalanmalar amiloid patogenezi başlatır.  $\beta$ -sekretaz (BACE1) ve  $\gamma$ -sekretaz tarafından APP parçalanarak çözünmeyen A $\beta$  fibrillerini oluşturur. Sonrasında oluşan A $\beta$  oligomerleri, sinaptik aralığa difüze olur ve sinaptik sinyalleri engeller (Chen ve Yan, 2010; Crews ve Masliah, 2010). Sonuçta, çözünmeyen polimerize amiloid fibriller oluşur ve plak şeklinde birikir. Bu polimerizasyon kinazları aktive eder. Kinazların aktivasyonu mikrotübüllerle ilişkili tau proteininin hiperfosforile olmasına ve taunun polimerizasyonu sonucunda çözünmeyen nörofibriler yumakların (NFT) oluşumuna neden olur. Plakların ve yumakların birikimiyle mikroglia plakları çevreler. Bu durumda mikroglia aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtlar başlar ve nörotoksisite oluşur (Tiwari ve ark., 2019).

### **Nörofibriler yumaklar ve Alzheimer hastalığı patogenezi**

İntraselüler nörofibriler yumaklar AH'nin diğer bir ayırıcı özelliğini belirtir (Tonnie ve Trushina, 2017). Tau; tübülünlerin birleştirilmesi ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda önemli bir rol oynayan ve bu sayede nöronların normal işlevlerinin yürütülmesini sağlayan, normal, katlanmamış, yüksek oranda çözünür bir proteindir. AH' da özellikle taunun hiperfosforilasyonu gibi birkaç translayon sonrası değişikliğin, mikrotübüllerin birleştirilmesine ve taunun birikimine etki ederek kilit bir rolü olduğuna inanılmıştır. Taunun hiperfosforilasyonu sırasında, tau monomeri oligomere dönüşerek şekilsel değişikliğe uğrar ve bunun sonucunda taunun sarmal filament çifti olarak birikimi uyarılır. Bu da nörofibriler yumak (NFT) oluşumuna neden olur (Chong ve ark., 2018). Nörofibriler yumaklar normal olmayan tau proteinlerinden oluşur. Tau mikrotübül ilişkili bir proteindir ve nöronal sitoskeletonun stabilizasyonunda önemli bir rolü vardır. Fizyolojik olaylar sırasında taunun işlevi, bu proteinin fosforilasyonunun derecesini belirleyen protein kinazlar ve fosfatazlar tarafından düzenlenir; fakat tau proteini hiperfosforile olursa birikebilir ve nörofibriler yumak şeklini alabilir (Mravec ve ark., 2018). Bilimsel kanıtlar NFT'nin nörotoksisitede tek başına yer alamayabileceğini gösterir fakat bir ara form olan tau oligomerinin taunun en toksik şekli olduğu ve AH' taki sinaptik bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir. Bununla



beraber in vivo ve in vitro çalışmalarda tau patolojisinin beyin farklı yerlerine yayıldığı da gösterilmiştir (Chong ve ark., 2018). Deneysel çalışmalarda tau birikiminin taunun uyardığı toksisitede önemli olduğunu gösterir. Tau birikimi; çözünür işlevsel tau düzeyini azaltabilir, diğer hücre bileşenlerini ayırabilir ya da aksonal transportu engelleyebilir ve bunun sonucunda da nörodejenerasyon gerçekleşir (Gao ve ark., 2018).

Amiloid ve tau patolojileri AH patogenezi için çok önemliken, bu ikisinin mekanik olarak nasıl bağlantılı olduğu belli değildir. Bir dizi kanıt, doğal bağışıklık sisteminin AH patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve bu bağlantıyı sağlayabileceğini gösterir (Calsolaro ve Edison, 2016). Ölüm sonrasında aktive mikroglialar ve amiloid plaklar beraber bulunur. CR1 (complement receptor 1), CD33 ve TREM2' yi içeren bir dizi AH riskli geni immün sistem yolaklarında yer alır. Pozitron emisyon tomografisi (PET)'le yapılan ve aktive mikrogliaya bağlı klinik çalışmalarda, AH'ta nöroinflamasyonun rolü için ileri in vivo kanıtlar sunar. Asıl soru, nöroinflamasyonun koruyucu ya da zararlı olup olmadığı ya da ne zaman koruyucu ya da zararlı olduğu ya da belki hastalık aşaması ve genotipine bağlı olarak hem koruyucu hem zararlı olup ya da olmadığıdır ve bu soru tamamiyle aydınlatılabilecek şekilde devam etmelidir (Lane ve ark., 2018).

### **Kolinerjik hipotez ve Alzheimer hastalığı patogenezi**

Alzheimer hastalığı, nöronal ölümle beraber öğrenme ve bellekteki ilerleyici kayıpla tanımlanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bellek işlevinden sorumlu beyin ana bölgesi olan hipokampus, kolinerjik düzenlemeden etkilenir (Konishi ve ark., 2015). Nörotransmitter değişikliğiyle ilgili en iyi tanımlanan anormallikler, Meynert'in nükleus basalisindeki kolinerjik nöronların dejenerasyonu ve neokorteks ve hipokampusteki kolinerjik girişlerin kaybıdır. Birkaç çalışmada; ölüm sonrası AH beyinlerinin hipokampus ve serebral korteksinde, nikotinik ve muskarinik reseptör sayısındaki azalmayla beraber kolin asetiltransferazda, asetilkolin salınımında azalmalar belirtilmiştir (Tata ve ark., 2014). Mevcut AH tedavisinde onaylanan sadece iki sınıf ilaçtan biri olan asetilkolin esterase inhibitörleri, asetilkolinin sinapslarda biyoyararlanımını artırır. Ne yazık ki; bu ilaçlardan hiçbiri ne AH sürecini değiştirebilir ne de hastalık ilerleyiş oranını gözle görülür derecede yavaşlatabilir (Wallace ve

Bertrand, 2013). Klinik etkileri büyük ölçüde palyatiftir yine de hastalıkta kullanılan diğer ajanlarla beraber kombinasyon tedavilerindeki olası kullanımları göz ardı edilmemelidir (Folch ve ark., 2016).

Asetilkolin; korteks, bazal gangliyon ve ön beyinde etkinlik gösteren beyindeki ana nörotransmitterdir (Hampel ve ark., 2018). Asetilkolin kolinerjik nöronlar tarafından kullanılan; dikkat, öğrenme, hafıza, stres cevabı, uyanıklık ve uyku, duyuşsal bilgileme gibi ciddi fizyolojik olaylarda yer alan önemli bir nörotransmitterdir. Kolinerjik nöron hasarının AH'daki kognitif bozuklukla ilişkilendirilen ciddi bir patolojik değişiklik olduğu düşünölmüştür (Du ve ark., 2018).

Kolinerjik hipotez, Alzheimer hastalığı araştırma alanında, tanımlayıcı nöropatoloji alanından modern sinaptik nörotransmisyon kavramına taşınarak devrim yarattı. Bu hipotez, üç önemli dönüm noktasına dayanır: serebral kortekste tükenmiş presinaptik kolinerjik göstergelerin keşfi, AH'taki şiddetli nörodejenerasyona maruz kalan kortikal kolinerjik inervasyonun kaynağı olan bazal ön beyindeki Meynert'in nukleus bazalisinin keşfi ve kolinerjik agonistler zıt etkiliyken kolinerjik antagonistlerin hafızayı bozduğunun gösterilmesi. Kolinesteraz inhibitörlerinin Alzheimerlı hastalarda önemli semptomatik iyileşmeyi sağladığının gösterilmesiyle bu hipotez çok güçlü bir geçerlilik kazandı (Hampel ve ark., 2018).

Kolinerjik nöron hasarının ciddi bir AH patolojisi olduğunun düşünölmesiyle, kolinerjik hipotez ilk olarak AH tedavisinde kolinesteraz inhibitörleriyle denenmiştir. 2012'de şiddetli yan etkileri nedeniyle pazardan çekilmiş olmasına rağmen kolinesteraz inhibitörü olan Takrin, AH'a karşı klinikte kullanılan ilk ilaçtır. Kolinesterazın inhibe edilmesi az yararlı semptomatik bir tedavi olmasına rağmen, Alzheimer hastalarına bir umut ışığı veren mevcut durumdaki en uygun klinik tedavidir (Du ve ark., 2018).

## **Alzheimer hastalığındaki diğer patogeneşler**

### **Nöroinflamasyon**

Amiloid plaklar ve NFT'ler dışında mikroglia aktivasyonunun nörojenerasyonda belirgin bir rolü vardır. Vücuttaki inflamasyonun koruyucu olması hedeflense de aşırı inflamasyon cevapları doku hasarına ve hastalık patolojilerine neden olabilir (Lyman ve

ark., 2014). Nöroinflamasyon denildiğinde, santral sinir sistemindeki (SSS) nöronal saldırıya ikincil inflamatuvar cevaplar kastedilir. Astrosit ve mikroglia hücreleri santral sinir sisteminde inflamatuvar cevaptaki asıl hücre tipleridir. Mikroglialar SSS'deki yerleşik makrofajlardır; SSS popülasyonunun %10'unu temsil eder ve sadece nörodejenerasyon, nöronal plastisite ve rejenerasyonda değil ayrıca herhangi bir beyin hasarında immun savunmanın ilk hattı gibi çok önemli rolleri vardır. Toksik ürünleri fagosite etme yetenekleri vardır, sitotoksik faktörler salarlar ve antijen sunucu hücreler olabilirler (Morales ve ark., 2014).

İnflamasyon; diyabet, ateroskleroz, romatoid artrit, multiple skleroz ve ayrıca nörodejenerasyon hastalıkları gibi çok sayıda hastalıkta önemli bir faktördür. Son 10 yıldaki kanıtlar nörodejenerasyonun, birkaç nörolojik ve nörodejeneratif hastalıktaki inflamasyon varlığıyla bağlantılı olduğunu belirtir. Bu durum, kontrolle karşılaştırıldığında Alzheimerli hastaların beyin dokusu ve kanında bulunan tümör nekroze edici faktör (TNF) ya da interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artmasıyla doğrulanır. AH'ta serebral korteksteki amiloid plakları çevreleyen mikroglia hücrelerinin varlığı, T-hücrelerindeki A $\beta$  birikimi ve Alzheimerli hasta beyinlerindeki aktive olmuş mikroglia ve reaktif astrositler daha ileri kanıtlar sunar (Sastre ve ark., 2006). AH, Parkinson, Huntington Hastalığı ve multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöroinflamasyonun rolü önemlidir ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yüksekliğiyle ilişkilidir (Morales ve ark., 2014). Doğrudan bir nörotoksik etkinin dışında, aktive olmuş mikroglia ve astrositler A $\beta$  birikimine neden olabilir: fare modelleriyle yapılan birkaç çalışmada amiloid birikiminin inflamatuvar süreçlerin varlığında arttığı gösterilmiştir (Guo ve ark., 2002). Dahası; sitokinler,  $\beta$  sekretaz mesajcı RNA (mRNA) proteinini ve nöronal A $\beta$  oluşumundaki anahtar enzim olan BACE1'in enzimatik aktivite işlevini arttırıcı şekilde düzenleyebilir ve bu enzimin transkripsiyonunun, artmış A $\beta$  üretimiyle sonuçlanan TNF- $\alpha$  aktive nükleer faktör kappa B (NF-kB) sinyalleriyle arttırılabileceği görülür (Calsolaro ve Edison, 2016).

Mikroglia aktivasyonunun ve sonrasında proinflamatuvar faktörlerin salınımının nöronal hasarda önemli bir rol oynadığı belirtilir (Varnum ve Ikezu, 2012). Beyinde akut bir inflamasyon oluştuğunda doku hasarını onarmak üzere ilk savunmada glia hücreleri yer alır. Eğer uyarı devam ederse kronik inflamatuvar koşul gelişir bu durum

santral sinir sistemi için zarar oluşturur, nöronal hasar ve kayıplara neden olur. Alzheimerlı hasta beyinlerinin ölüm sonrası analizlerinde amiloid plaklarla beraber reaktif mikrogliaların varlığı gösterilmiştir (Calsolaro ve Edison, 2016).

Astrositler, birkaç işlevi olan makroglia hücreleridir. Sinaptogenezde, nörogenezde, nörotransmisyonunda, kan beyin bariyeri (KBB) oluşumu ve devamlılığında aktif rol alırlar ve ayrıca metabolik düzenleme, iyon dengesi için önemlidirler ve sinaptik nörotransmisyonunda yer alırlar. AH, amyotrofik lateral sklerosis, multiple skleroz ve epilepsi gibi birçok nörolojik hastalıkta patolojik astrositler belirlenmiştir. Astrogliosis, Alzheimerlı hastaların ölüm sonrası beyin dokularında tanımlanmış ve kognitif azalmayla bu değişikliğin derecesi arasında bağlantı bulunmuştur bununla beraber astrogliazis A $\beta$  patolojisi olmadan da bulunabilir (Calsolaro ve Edison, 2016). Astrositlerin kemokinler ve inflamatuvar sitokinler için reseptörleri olduğu bilinir, örneğin; interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve TNF- $\alpha$  astrositleri aktive edebilir (Morales ve ark., 2014). Amiloid patolojisi varlığında plaklarda lokalize edilen C terminalinde 100 amino asitli  $\beta$ APP, astrogliazise ve nöronal ölüme neden olabilir (Sastre ve ark., 2006). Fagositik mikroglia A $\beta$ 'yi içine aldığı ve parçaladığı için astrositler A $\beta$  atılımı ve parçalanmasında önemlidir (Phillips ve ark., 2014). A $\beta$ 42 birikimli Alzheimerlı hastaların entorinal korteksinde astrositlerin varlığı gösterilmiştir (Nagele ve ark., 2003).

Alzheimerlı hastalar ve hayvan modelleri, nöroinflamasyon oluşturan ve nöron ölümüne neden olan mikroglia ve astrositlerde aşırı aktivite sergiler. Mikroglia aktivasyonunun inhibisyonu A $\beta$  plaklarını azaltabilir. Nöroinflamasyonun AH'ın oluşumu ve ilerlemesinde yer aldığını gösteren artan sayıda çalışma vardır. Mikroglialar, santral sinir sisteminin özelleşmiş makrofajlarıdır ve işlev ve köken olarak periferik mononükleer fagositik sisteme benzemektedir (Prinz ve ark., 2014). Megalofajlar, immün cevapta antagonistik fenotipler olan iki şekilde farklılaşır. Bunlar; doku hasarına sebep olan M1 fenotipi ve dokuda iyileşme sağlayan M2 fenotipidir. AH inflamasyonunda mikrogliaların rolü, önceki ifadeye benzer. Mikroglialar A $\beta$  plak etrafında M1 fenotiptedir ve mikroRNA-689 (miR-689), miR-124 ve miR-155 etkisi altında inflamatuvar ya da sinir toksisite fenotipi şeklinde aktive edilmiştir. Aynı anda mikrogliaların M2 fenotipi inhibe edilir. M1 mikrogliaların A $\beta$ 'yi fagosite etmedeki etkisi

zayıftır, aynı anda sinir sistemi dejenerasyonunu indükleyebilir ve sinir hasarını şiddetlendirebilir (Chen, 2018).

### **Oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğu**

Oksidatif stres; artrit, kanser, otoimmün hastalıklar, yaşlanma, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (Islam, 2017). Mitokondriyal işlev bozukluğu ve oksidatif stresin AH patogenezinde önemli rolleri olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) ana kaynaklarından biri mitokondridir ve mitokondriyal bozukluk AH'nin patogenezi ve patofizyolojisinde bulunur. ROS/RNS'nin aşırı üretimiyle sonuçlanan mitokondri işlev bozukluğu AH'la ilişkili oksidatif strese (OS) neden olur. Hem oksidatif stres ve hem de mitokondriyal bozukluk, AH patogenezinde ve AH'nin ilerlemesinde yer alır (Tobore, 2019). Yaşlanma, genetik ve çevresel risk faktörleriyle oksidatif-redoks sistemi dengesiz olur ve ROS ve RNS seviyeleri artar (Islam, 2017).

Ökaryotik hücrelerde serbest radikaller devamlı üretilir ve redoks homeostazını sağlamak üzere antioksidan savunma ile dengelenmek zorundadır. Zararlı reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlik, oksidatif hasara yol açan oksidatif strese neden olur. Beyinde redoks dengesi bozulduğunda, oksidatif stres bir dizi hasara yol açar ve bu da nörodejeneratif hastalıklarla uyumlu olarak nöronal kayba neden olur. ROS, örneğin; nükleik asit kopmalarına, enzimlerde aktivite kaybına, polisakkarit depolimerizasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve diğer birçok yıkıcı sürece neden olabilir. Genellikle ROS, bütün biyomoleküllere zarar verir ve sonuçta eğer aşırı miktarı söz konusu ise hücre ölümü gerçekleşir (Yan ve ark., 2013).

Yaşlılık, artan sayıda yaşlı insanı etkileyen nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalık için öncelikli bir risk faktörüdür (Niccoli ve Partridge, 2012). AH'ı da içeren patolojik durumlar; nöron kaybının ilerlemesi, motor ve bilişsel fonksiyonun zayıflaması ve anormal yığılan proteinlerin birikimiyle karakterize edilir. Artan sayıda kanıt, yaş arttıkça beyinde redüksiyon-oksidasyon dengesindeki değişiklikler gibi biyoenerjik bozuklukların altını çizer. Beyin yüksek oranda farklılaşan hücrelerden oluşur ki bunlar farklı anatomik bölgelerde bulunur ve bu hücreler kendi işlevleri için

vücudun yaklaşık %20'lik bazal oksijenine ihtiyaç duyar. Bundan dolayı nörodejenerasyona neden olan beynin enerji metabolizmasındaki değişiklikler şaşırtıcı değildir (Cenini ve ark., 2019). Diğer organlarla karşılaştırıldığında beyin genellikle metabolik olarak aşırı etkin hücrel rejenerasyon için düşük kapasiteye sahip bir parçadır (Bhat ve ark., 2015). Bundan dolayı reaktif türlerin bu sistem üzerindeki etkileri önemlidir.

Son zamanlardaki kanıtlar, nörodejeneratif hastalıklarda biyobelirteç olarak davranan lipid peroksidasyon belirteçleri 4-hidroksinonenal ve malondialdehit (MDA) gibi oksidatif ürünlerin substantia nigra'da aydınlatıldığını bununla beraber Parkinson hastalarının neokorteks ve hipokampusunda protein nitrasyon belirteçlerinin (Lewy bodies) aydınlatılmış olduğunu belirtir. Protein nitrasyon belirteçlerinin (sinükleopatiler ve tau proteini ile ilişkili) Alzheimer hastalarının korteks ve hipokampusunda 4-hidroksinonenal ve MDA artışıyla birlikte aynı bölgelerde yükseldiği bulunmuştur (Bhat ve ark., 2015). Bundan dolayı oksidatif türlerin ve mitokondrinin nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynadığına dair şüphe yoktur (Islam, 2017).

Moleküler oksijene ( $O_2$ ) bir elektron aktarımıyla süperoksit anyon radikali ( $O_2^-$ ) oluşur (Miller ve ark., 1990). Bu  $O_2^-$ , ya metabolik işlevler boyunca ya da fizyolojik radyasyon sonrasında diğer moleküllerle etkileşimle sağlanan  $O_2$  aktivasyonu tarafından primer ya da sekonder reaktif türleri oluşturur. Bunlar ya doğrudan ya da yaygın olarak enzimatik ya da metalik katalizör işlevler boyunca gerçekleşebilir (Wu ve ark., 2016). Ayrıca mitokondriyal elektron taşıma zincirinde enerji transdüksiyonu boyunca az sayıda elektron oksijenin erken formu olan  $O_2^-$ 'e geçer (Valko ve ark., 2004; Kovacic ve ark., 2005). Uyarılabilen enzim nitrik oksit sentaz (iNOS), biyolojik dokularda nitrik oksit radikalinin ( $NO$ ) sentezine neden olur (Ghaffourifar ve Cadenas, 2005). Özellikle, su ( $H_2O$ ) hücrenin büyük bir kısmını (yaklaşık olarak %80) oluşturur.  $H_2O$ 'nun enerjistik radyasyon boyunca maruz kaldığı radyoliz sonucu hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), moleküler hidrojen ( $H_2$ ) ve hidroksil ( $OH$ ) ve hidrojen ( $H$ ) radikalleri gibi serbest radikaller oluşur. Sırasıyla, sonuncusu hızla süperoksit/perhidroksil ( $O_2^- /HO_2$ ) radikallerine dönüşür (Sterniczuk ve Bartels, 2016). Ayrıca, sırasıyla hidrojenin ayrılması ve  $O_2$ 'le gerçekleşen hızlı reaksiyonla organik radikaller ( $R$ ) ve peroksil radikalleri ( $RO_2$ ), oluşur (Amorati ve ark., 2016). Sonuç ürün olarak MDA'nın oluştuğu, MDA'nın endoperoksit

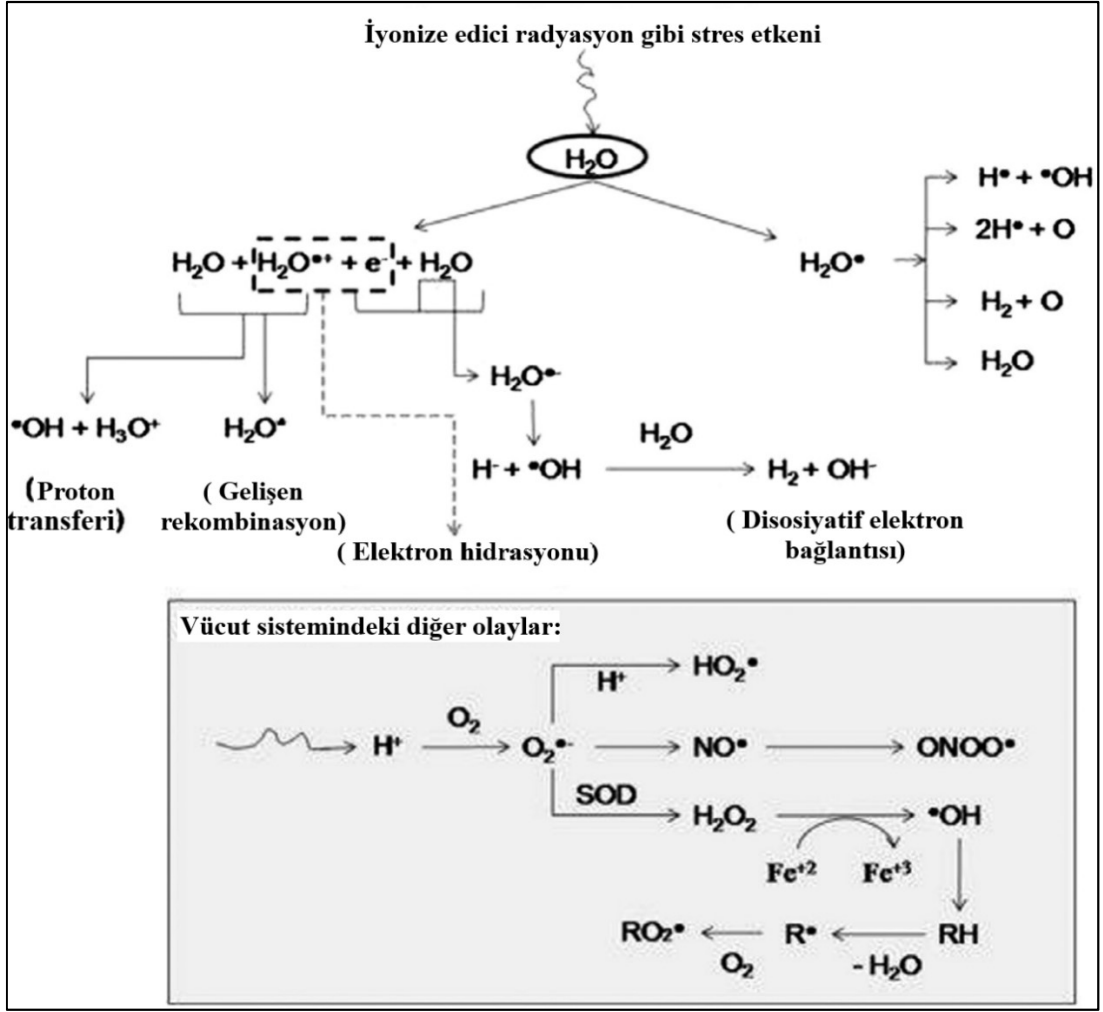
öncülerinin siklizasyonu ile peroksil radikalleri ( $RO_2$ ) yeniden düzenlenebilir (Mao ve ark., 1999; Marnett, 1999). Ayrıca serbest nitrik oksit (NO),  $O_2^-$  ile etkileşerek peroksinitrit anyonunu ya da peroksinitril radikalini oluşturur ( $ONOO^-/ONOO$ ) (Esch ve ark., 2002).

Nitrik oksit, bazı fizyolojik işlevlerde önemliyken süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) bir dizi patofizyolojik olaydan sorumludur. NO ayrıca, yüksek seviyelerde nitrozatif etkiler meydana getirir. Proteinleri yapısal bozukluğa uğratan ve normal fonksiyonlarını engelleyen nitrozilasyon reaksiyonları bu sürecin belirgin özelliğidir.  $RO_2$  ile oluşturulan H ayrılması, lipid peroksidasyonuna ve protein moleküllerinin etkinliklerinin kaybına neden olur. Lipid peroksidasyonu ile oluşan MDA hücrelerde meydana gelen mutasyon için kanıttır. Diğer taraftan OH, ONOO gibi radikaller, lipidler, tioller, proteinler ve deoksiribonükleik asit (DNA) bazılarını içeren geniş ölçüdeki hücresel hedeflere saldırmaya uygun aşırı reaktif radikallerdir (Islam, 2017) (Şekil 4).

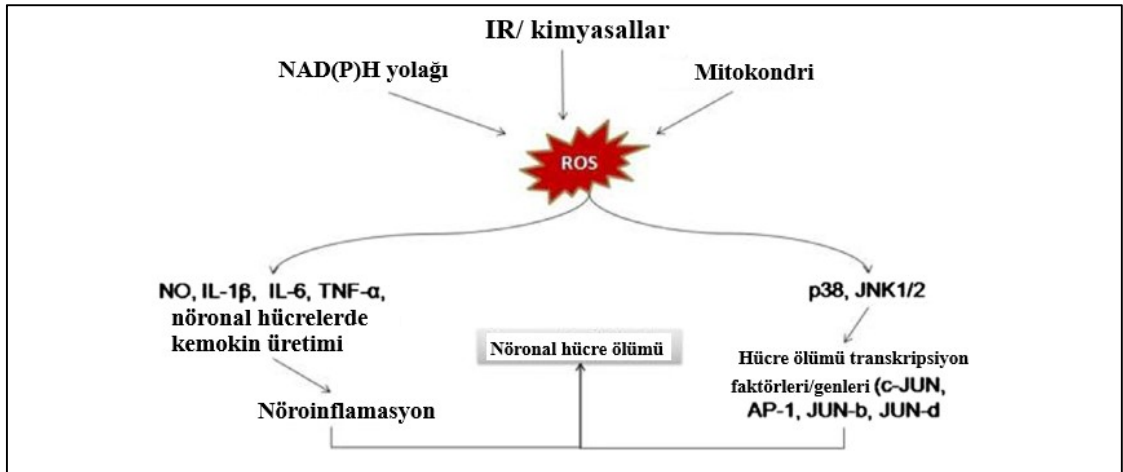
Mitokondriyal işlev bozukluğu ve reaktif türlerin birikimi redoks dengesizliğini ve beta amiloid ya da tauunun indüklediği toksisiteyi geliştirir. Genel olarak amiloid beta üretimi ve birikimindeki artış, tauunun polimerizasyon ve fosforilasyonunu ve dolayısıyla AH'nin oluşumunu kolaylaştırır (Zhao ve Zhao, 2013). Azalmış serebral kan akışı, bozulmuş kan beyin bariyeri ve serebral amiloid anjiyopatiyi içeren vasküler fonksiyon bozukluğu da AH'da belirtilir. Katyonların hızlı birikimini, sodyum/kalsiyum ( $Na^+/Ca^{+2}$ ) ya da hidrojen/kalsiyum ( $H^+/Ca^{+2}$ ) iyonlarının değiş tokuşunu kontrol eden mitokondrideki sitozolik anormal  $Ca^{+2}$  seviyesindeki artış tetikler.  $Ca^{+2}$ , normal nörotransmisyon, kısa ve uzun dönem plastisite ve gen transkripsiyonunun (Wojda ve ark., 2008) düzenlenmesi için önemlidir ve  $Ca^{+2}$  dengesindeki herhangi bir bozulma eksitotoksitenin yoğunluğunu artırır (Islam, 2017). Ayrıca ROS seviyesindeki artış, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu uyarır ve IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin ve kemokinlerin salınımı nöroinflamasyona neden olur. (Şekil 5). Kronik nöroinflamasyon, nöron kaybıyla beraber bağışıklık hassasiyetinden sorumludur. Diğer taraftan inflamatuvar reaksiyonlar, sonrasında mikroglia ve astrositleri aktive ederek kronik oksidatif stresin en temel nedeni olan ROS'u büyük oranda üretir. Oksidatif stres ve nöroinflamasyonun birleşen etkisi A $\beta$ 'nin üretimine neden olur. Böylece NFT'lerin

oluşumu, inflamatuvar reaksiyonlar, endoplazmik retikulum stresi, değişen asetilkolinergik nörotransmisyon, artmış oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğunu içeren patolojik olay kaskadının oluşumuyla hücre ölümü ve demans meydana gelir (Benilova ve ark., 2012; Sochocka ve ark., 2013). Bakır ( $\text{Cu}^{+2}$ ), çinko ( $\text{Zn}^{+2}$ ), ve demir ( $\text{Fe}^{+3}$ ) gibi geçiş metallerin  $\text{A}\beta$ 'nin birikimi ve oksidatif streste yer aldığı Alzheimerlı hastalarda bulunmuştur (Deibel ve ark., 1996).  $\text{A}\beta$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  ve  $\text{Fe}^{+3}$ 'nin indirgenmesini katalizleyerek,  $\text{Cu}^{+1}$  ve  $\text{Fe}^{+2}$  metalleri varlığında  $\cdot\text{OH}$ 'a dönüştürülen, böylece lipid peroksidasyonuna ve 4-hidroksinonenol (HNE) gibi belirteçlerin oluşumuna neden olan  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'yi oluşturur (Jiang ve ark., 2009).  $\text{A}\beta$ 'nin ayrıca, tirozin kinaz aktivasyon sinyal yolağına ve mikroglialarda  $\text{O}_2^{\cdot-}$  üretimine neden olduğu bulunmuştur.  $\text{A}\beta$ 'nin beyinde enzimatik olarak neprilsin, insülin parçalayan enzim, doku plazminojen aktivatörü ve endoteliyal hücreler, perisitler, astrositler, nöronlar ve mikrogliaı içeren çeşitli hücre tiplerindeki matriks metaloproteinleri tarafından parçalandığı gözlenir. Bu tür maddelerin seviyesindeki eksikliğin  $\text{A}\beta$  seviyesinde artışa neden olabileceği görülür (Islam, 2017).





Şekil 4. Reaktif türlerin üretim yolları (Islam, 2017).



Şekil 5. ROS aracılı nöroinflamasyon ve nöronal hücre ölümü (Islam, 2017).

### Sinaptik disfonksiyon

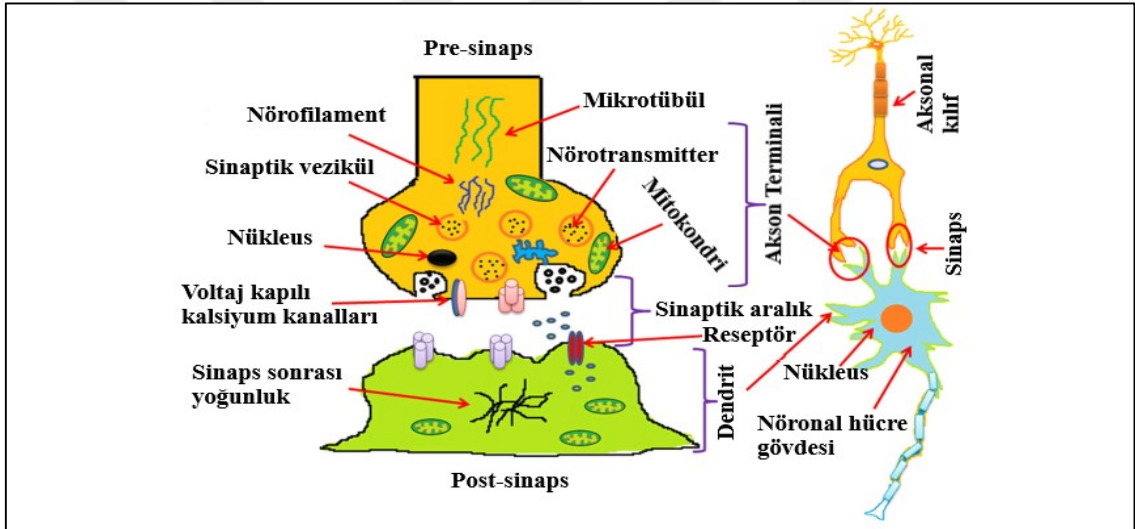
Alzheimer hastalığı, amiloid beta plakların, nörofibriler yumakların ve hiperfosforile taunun birikimiyle karakterize edilen en yaygın nörodejeneratif hastalıktır (Gustafson ve ark., 2007). APP metabolizmasındaki bozukluğun AH'da A $\beta$ 'nin üretimini arttırdığı belirtilmiştir. A $\beta$  üretimindeki aşırılık; yumak oluşumu, nöron kaybı, sinaptik kayıp ve nörotransmisyon disfonksiyonu gibi önemli olaylarla ilişkilidir (Wang ve ark., 2012). İlginç bir şekilde bu değişimler sonuçta AH patolojisiyle sonuçlanan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ve oksidatif stresle bağlantılıdır. Bununla beraber, A $\beta$ 'nin nöronlarda NMDA aracılı Ca<sup>+2</sup> akışımı, eksitotoksiteyi ve stres ilişkili sinyal yollarını tetiklediği bildirilmiştir ve bunlar da, yaşlanmaya bağlı oksidatif strese artışı, enerji metabolizmasında bozukluğu ve Ca<sup>+2</sup> homeostazında eksikliği daha da kötüleştirebilir (Kamat ve ark., 2016).

Sinapslar, hücreden hücreye elektriksel ya da kimyasal bir sinyal geçişini sağlayan nöronlardaki yapısal olarak özelleşmiş bölgelerdir. Nörotransmisyon sırasında, glutamat, asetilkolin, dopamin, ve diğerleri gibi sinyal molekülleri presinaptik nöronun aktif bölgesinden salınır ve postsinaptik nöronun aktif reseptörlerine bağlanırlar (Szule ve ark., 2015). Sinaptik iletimin gücü, sinaptik plastisitenin dinamik doğası olan ve öğrenme ve bellek için ana mekanizmaları temsil eden uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyonu (LTD) içeren nöronal aktivitedeki değişikliklere bağlıdır (Malenka ve Bear, 2004; Neves ve ark., 2008). Nöronal iletim ve sinaptik fonksiyon için önemli olan dendritik omurganın oluştuğu ve devamlılığının sağlandığı nöronların, hücresel yapıları eşsizdir. Sinaptik iletim; kullanılabilirliğinden emin olunan nörotransmitterlerin aminoasitlerden biyosentezi, sağlam mikrotübül alanları ve vezikül aktarım mekanizmalarını gerektiren sinaptik bölgelere nörotransmitter salınımı, ekzositozla nörotransmitterlerin salınımlarını hazırlamak üzere nörotransmitteri içeren sinaptik veziküllerin oluşumu, nörotransmitterin postsinaptik nöron reseptörüne hücresel cevap oluşturmak üzere bağlanması ve salınım sonrası nörotransmitterin sinaptik aralıktan taşınması gibi çoklu hücresel mekanizmalarının ciddi olarak aslına uygunluğuna dayanır (Mattson ve Magnus, 2006). Ayrıca Ca<sup>+2</sup>, temel sinaptik iletime aracılık etmede önemli bir rol üstlenir. Presinaptik membranın aktif bölgesinde toplanan voltaj kapılı Ca<sup>+2</sup> kanalları boyunca Ca<sup>+2</sup> iletiminin artması sinaptik veziküllerden salınımı tetikler. Karışıklığı bilinen nöroiletim mekanizmasının herhangi bir basamağına

etki eden etmenler, nöronlarda sinaptik fonksiyon ve sonuçta bilişsel fonksiyon üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir (Tonnie ve Trushina, 2017).

N-metil-D-aspartat reseptörleri, eksitator sinaptik iletimde, plastisitede, santral sinir sisteminde ve eksitotoksiste de dahil olmak üzere önemli rolü olan nörotransmitter glutamatla kapatılan katyonik kanallardır. NMDA reseptör aktivitesiyle salınan glutamat postsinaptik hücrelere büyük oranda  $Ca^{+2}$  akışına neden olur. Oligomerik A $\beta$ 'nin uyardığı  $Ca^{+2}$  akışı, postsinaptik NMDA reseptörleri boyunca meydana gelir. Ayrıca bu da aşırı ROS oluşumuna ve oksidatif strese neden olabilir (De Felice ve ark., 2007). Sinapslar, iki nöron arasındaki bağlantıyla oluşur ve bu da nöronal bir hücreden başka bir hücreye sinyal iletimine izin verir. Bu kanal genellikle birçok nörodejeneratif hastalıkta ya hasar görür ya da kaybolur (Şekil 6). Toplanan birçok kanıt, sinaptik disfonksiyonun ya da sinaptik bağlantıların kaybının AH'nin ilerleyişinde altta yatan önemli erken bir olay olabileceğini belirtir. AH'taki belirgin sinaps bozuklukları, kognitif fonksiyonların daha da kötüleşmesi, sinaps kaybı ve nöronal hücre ölümüyle karakterize edilir (Rai ve ark., 2014). Sinaptik fonksiyon ve plasitite transgenik fare modellerinde yoğun olarak çalışılmış, bu çalışmalarda anormal sinaptik iletim ve LTP'de bozukluklar gösterilmiş ve bu da sıklıkla A $\beta$  plaklarının oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (Roberson ve ark., 2011). Nörodejeneratif hastalıklar, özel nöron topluluklarındaki ilerleyici hücre kayıplarıyla ve inflamasyon ve oksidatif stresi içeren AH ve yaşlılık nedeni olarak öne sürülen mekanizmalarla karakterize edilir (Kamat ve ark., 2011; Kamat ve ark., 2014). Ayrıca bir çalışmada (Rai ve ark., 2013) yakın zamanda; NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun, aşırı  $Ca^{+2}$  akışının ve serbest radikal üretiminin sinaptik disfonksiyon ve tau fosforilasyonu ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (Kamat ve ark., 2013). Aşırı glutamatın miktarı, geçici  $Ca^{+2}$  akışının yoğunluğuyla bağlantılıdır bu da mitokondri iç membranındaki geçiş porlarının geçirgenliğinin aktivasyonu, sitokrom c salınımı ve adenosin trifosfat (ATP) tüketimiyle ve ROS'un eş zamanlı oluşumuyla karakterize edilen mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına neden olur (Nicholls, 2002). Ayrıca sitoplazmik  $Ca^{+2}$  artışı, ROS seviyesinin yükselmesine ve oksidatif strese neden olan intrasellüler kaskadları tetikler (Farooqui ve ark., 2001). AH'lı beyinlerin analizleri aşırı sinaps kaybının kognitif bozuklukla güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu açığa çıkardı (Serrano-Pozo ve ark., 2011). Ayrıca Alzheimerli hastalardaki kognitif fonksiyon, presinaptik glutamaterjik nöronların ve

postsinaptik nörotoksitenin yoğunluğuyla yakından ilişkilidir (Bell ve ark., 2007). Yapılan bir çalışmada, sinaptik azalmanın hastalığın ilerleyişinde erken meydana geldiği ve hastalık ilerleyişinde nöronal hücre ölümünün tek başına yeterli olmadığı belirtilir (Arendt, 2009). Başka bir çalışmada sinapsların hücre ölümü öncesi seçilerek ortadan kaldırıldığı ve bundan dolayı Alzheimerlı hastalardaki demansın sinaptik bütünlükteki azalmanın ilerleyişine dayandırılacağı belirtilmiştir.(Cooper ve Bear, 2012). Bu nedenle, uygun sinaptik fonksiyon öğrenme ve bellek için önemlidir. Bundan dolayı son gözlemlerden, uygun NMDA reseptörü ve sinaps fonksiyonunun öğrenme ve bellek için gerekli olduğu ve NMDA reseptörü ve sinaps fonksiyonundaki herhangi bir uygunsuzluğun ise AH patogenezinin ilerlemesine neden olabileceği anlaşılır (Kamat ve ark., 2016).



Şekil 6. Sinaps yapısı (Kamat ve ark., 2016).

### Hücre otofajisi

Otofaji yani lizozomal sistem; hem yanlış katlanmış ya da hasarlanmış proteinlerin ve fonksiyonu bozulmuş organellerin temizlenmesini hem de membran biyogenezini ve veziküler geçişi sağlayan karmaşık olaylar zinciridir (Ichimura ve Komatsu, 2010; Kodiha ve Stochaj, 2011). Bu hücrel mekanizma; açlık, oksidatif stres ve nöronal eksitotoksinite gibi çeşitli sinyallerle uyarılır. Bu süreçle hücreler, hasarlı ya da önemsiz bileşenleri ayrıştırabilir ve hücrel homeostazı sürdürmek adına enerji ve hücrenin yeniden şekillenmesi için substratları onarabilir. Bu süreç uzun

ömürlü proteinleri, çökmüş proteinleri ve hasarlı organelleri temizlemek için önemlidir (Zare-Shahabadi ve ark., 2015).

Otofaji nöronlarda önemli bir homeostatik yolaktır (Maday ve ark., 2012). Diğer hücrelere benzer olarak, yaşlılık süreciyle, nöronal hücre, intrasellüler toksikantları ve mitokondri gibi hasarlı organelleri biriktirir ve uygun bir intrasellüler homeostazın devamlılığı için bunların otofajiyile temizlenmesi gerekir. Buna rağmen diğer hücrelerden farklı olarak nöronlar, toksik maddeleri mitozla hiçbir zaman seyreltemeyen post-mitotik hücrelerdir. Bu nedenle, otofaji bağımlı protein ya da organel temizliği nöronlar için daha da önemli olmalıdır (Li ve ark., 2017).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar otofajinin, AH gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneze katılabileceğini göstermiştir. Normalde otofaji nöroprotektif etkilere sahiptir. Otofaji işlevi engellendiğinde; bozulma ve A $\beta$ 'nin önündeki engellerin kaldırılması, depolama ve nöron hasarına neden olur bu da AH'ın ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (Chen, 2018). A $\beta$  birikiminin olduğu PSEN1/APP transgenik fare nöronlarında geniş bir oranda otofajinin olduğu bulunmuş, nöronal otofajik veziküllerin sayısı da 8 haftalık farelerde normal farelere göre 5 kat daha fazla, 9 aylık farelerde en az 23 kat daha fazla bulunmuştur (Rosenberger ve ark., 2016).

Beclin 1, otofagozom oluşumunda anahtar bir etkidir ve Beclin 1'in transkripsiyonel olarak AH'da baskılandığı gösterilmiştir. Patolojik koşullarda apoptosiz yolağının anahtar bileşeni olan Kaspaz 3, Beclin 1 proteinini ayrılabilir ve otofajinin bozulmasına bu nedenle yol açabilir. Beclin 1'in ayrılmış şekli AH patogenezinde yaygın bir in vitro belirteç olarak hesaba katılmıştır (Guo ve ark., 2018).

Presenilin 1 (PSEN1) ve Presenilin 2 (PSEN2) çok geçişli membran proteinleridir ve bu proteinler APP'yi de içeren bilinen 20 üzeri substratın membran içi parçalanmasına aracılık eden  $\gamma$ -sekretazın katalitik merkezi olarak işlev görür. Bu yaygın transmembran proteinlerin wnt sinyal yolunda (hücreler arası etkileşimleri düzenleyen sinyal yollarından biridir), kalsiyum kanalında, regülasyonda, hücre adezyonunda, apoptosizde, nörit büyümesinde ve sinaptik plastisitede çeşitli biyolojik rolü vardır. Bugün bu proteinlerin otofajiye aracılık etmede rol üstlendiğine dair kanıtlar vardır. Presenilinlerin nakavt edilmesinin uzun ömürlü proteinlerin yetersiz atılımlarına

neden olduğu gösterilir. Ayrıca  $\gamma$ -sekretaz inhibitörlerinin otofaji üzerinde ters bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir, bu da presenilin otofajide  $\gamma$ -sekretazdan bağımsız bir rolünün olduğunu belirtir (Zare-Shahabadi ve ark., 2015).

Gen ekspresyon teknikleri, Alzheimerlı hasta beyin dokularında Beclin 1 mRNA ekspresyonunun azaldığını, Beclin 1 hipoproteinemi ve olgun otofaji oluşumunun engellenmesinin otofajik veziküllerin yoğunlaşmasına ve artan A $\beta$  üretimine neden olduğunu belirtir (Yu ve ark., 2005).

Otofaji, tau protein birikimini temizleme görevi üstlenir ve otofajinin bozulması tau proteininin temizlenmesinde problemlere neden olabilir. Bu nedenle Alzheimer hastalarının nöronlarında tau proteini hiperfosforilasyonu ya da polimerizasyonu ile NFT oluşur (Chen, 2018). İki fare embriyonik fibroblast hücreindeki açlık kaynaklı otofajiye dayanarak taunun bozunması ve fosforilasyonu gözlemlenmiştir. Sonuçlar; taunun bozunma oranı ve fosforile taunun otofaji eksikliğinde hücrelerde önemli ölçüde azalmış olduğunu, bunun da otofajinin tau bozunmasını ve fosforilasyonunu destekleyebileceğini ve otofajinin inhibisyonun da tau sitotoksitesini arttırabileceğini gösterir (Cai ve ark., 2015).

### **2.1.8. Alzheimer hastalığının tedavisi**

Alzheimer hastalığı ve diğer yaygın demansların sağaltıcı bir tedavisi yoktur. Mevcut farmakolojik tedavilerin amacı nörokognitif semptomların ve fiziksel zayıflığın ilerleyişini geciktirmektir (Epperly ve ark., 2017). Farmakolojik tedavilerin hiçbiri, günümüzde Alzheimer demansını yavaşlatmakta ya da Alzheimer semptomlarına neden olan ve hastalığı ölümcül kılan nöron hasarı ve yıkımını durdurmakta yararlı değildir.(Association, 2019).

Alzheimer hastalığı, yaşlılarda yüksek oranda sık görülen, mevcut durumda tedavisi olmayan nörodejeneratif bir hastalıktır (Folch ve ark., 2016). AH, bilişsel fonksiyon ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği nörodejeneratif ilerleyici bir hastalıktır (Masters ve ark., 2015; Scheltens ve ark., 2016). AH yaşla ilişkilidir ve dünya popülasyonunun yaşlanmasıyla önemli derecede yaygın hale gelmektedir. 2050 yılında her 85 insandan birinin AH'la yaşayacağı tahmin edilmektedir (Brookmeyer ve

ark., 2007). Yaklaşık, prelinik AH olan insanların sekiz katı kadar hastada semptomatik yani belirtilerin olduğu AH bulunmaktadır ve bu hastalar, hastalığın görülmesinin ilerleyişinde risk altındadır. Hastalık seyrini değiştiren tedavilere yani hastalığı önleyecek ya da hastalığın başlamasını geciktirecek ya da AH'ın ilerleyişini durduracak tedavilere acilen ihtiyaç vardır. 2020 itibariyle hastalığın başlamasındaki 1 yıllık ılımlı bir gecikme, 2050 yılında hastalığın görüldüğü vaka sayısının 9.2 milyon kadar azalmasıyla sonuçlanır. Benzer şekilde, hastalığın semptomatik evrelerinde etkili olarak kognitif iyileşmeyi sağlayan ya da hastaların nöropsikiyatrik belirtilerini düzelten tedavilere hafıza ve davranışı iyileştirmesi için ihtiyaç duyulur (Cummings ve ark., 2018).

Son yıllarda AH klinik çalışmalarındaki başarısızlık istisna yerine kural olmuş ve 2003'ten beri Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından AH için yeni bir ilaç onaylanmamıştır. AH'ın çok yönlü, heterojenik, ilerleyici ve etkileşimli patofizyolojisi; hastalığın bir evresinden diğerine ve hatta bir hastadan diğerine göre farklılaşmaya gereksinim duyan bireyselleşmiş uygun bir kombine tedaviye ihtiyaç olduğunu da gösterir (Hampel ve ark., 2018).

Son 10 yılda AH için yapılan araştırmaların çoğu hastalık semptomlarından çok hastalık seyrini değiştirecek hastalığı modifiye eden tedaviye yönelmiştir bununla beraber bu çalışmalardan doğan hastalık seyrini değiştiren etkili ilaçların eksikliği, hastalık seyrini değiştirmek için olası AH kadar kompleks terapötik bir ajanın geliştirilmesindeki zorlukları yansıtır (Briggs ve ark., 2016).

Alzheimer tedavisi için FDA altı ilacı onaylamıştır: rivastigmin, galantamin, donepezil, memantin, memantin donepezil kombinasyonu ve takrin (günümüzde kullanılmamaktadır). Memantin dışındaki ilaçlar, asetilkolin miktarını beyinde artırarak semptomlarda geçici iyileşme sağlar. Memantin, sinir hücrelerine zarar verebilecek aşırı uyarıyı beyinde belli reseptörlerde bloke eder. Bu ilaçların etkinlikleri kişiden kişiye değişir ve devam süresiyle sınırlıdır (Association, 2019). Kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin, rivastigmin) ve N-metil-D aspartat (NMDA) antagonisti memantin AH için FDA'in onayladığı tedavilerdir ve mutabakat klavuzları ve uygulama parametrelerinde açıkça önerilir. Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin etki

mekanizmaları birbirini tamamlar. Olasılıkla additif etkilidirler ve kabul edilebilir tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri gösterirler (Atri, 2019).

### **Kolinesteraz inhibitörleri**

Asetilkolinin hafıza ve öğrenmeye aracılık etmede önemli bir rolünün olduğu iyi bilinir (Mendiola-Precoma ve ark., 2016). Kolinesteraz inhibitörleri, asetilkolinin asetilkolinesteraz tarafından sinaptik aralıkta fizyolojik yıkımını azaltarak santral kolinerjik aktiviteye olanak sağlar (Atri, 2019).

Takrin, ilk jenerasyon kolinesteraz inhibitörüdür fakat hepatotoksik etkileri nedeniyle kısıtlanmıştır. En sık kullanılan ajanlar; donepezil, rivastigmin ve galantamin arkasından gelmiştir (Briggs ve ark., 2016). Üç kolinesteraz inhibitörü arasındaki etkinlikte belirgin bir farkın olduğunu destekleyen hiçbir veri yoktur (Atri, 2019). Bu farklı ajanların etkinliklerinin aynı gözükmesinden dolayı seçimin maliyet, bireysel hasta toleransı ve doktor tecrübesine göre yapılması gerekir (Briggs ve ark., 2016). Donepezil ve rivastigmin hafif , orta ve şiddetli AH demansı için FDA onaylıyken, galantamin hafif ve orta AH için onaylanmıştır (Atri, 2019).

Bilişsel ve fonksiyonlar üzerindeki ortalama etkileri genelde hafiftir ve cevap oranları farklıdır: hastaların üçte birinde hiçbir yarar göstermez ve küçük bir kısmında (beşte bir oranı civarında) daha büyük fayda gösterir. Yan etkilerinden dolayı hastaların üçte birinin kolinesteraz inhibitörlerini tolere edememesi beklenir (Briggs ve ark., 2016). Ayakta kramp ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi periferik kolinerjik yan etkiler genellikle yaygındır fakat ilaç düşük dozlarla başlandığında ve yavaş yavaş titre edildiğinde çoğunlukla iyi tolere edilir. Bradikardi riskinden dolayı kalp iletim hasarı olan bireylerde asetilkolinesteraz inhibitörlerinden kaçınılmalı ya da dikkatle kullanılmalıdır (Lane ve ark., 2018).

Donepezil FDA tarafından 1996'da onaylanmıştır. AH'ta donepezilin etkinliği için yapılan bir meta analiz ve sistematik derlemede donepezilin günlük 5 miligram (mg) ve 10 mg kullanımı plaseboya göre etkili bulunmuştur. Bu etki demans evrelerinde de devam etmiştir. Dozların ikisi de plaseboyla karşılaştırıldığında günlük yaşamsal aktivitede ve genel değerlendirmede ilave ılımlı yararlar göstermiş fakat davranışsal



semptomlar ya da yaşam kalitesinde sürekli bir yarar sağlamamıştır. Donepezilin günlük 23 mg'lık uzatılmış salım formülasyonu da 2010 yılında FDA onayı almıştır (Joe ve Ringman, 2019).

Rivastigmin kombine bir asetilkolinesteraz ve bütirkolinesteraz inhibitörüdür ve 2000 yılında FDA onayı almayı başarmıştır, oral ve transdermal formları bulunmaktadır. Yarılanma ömrü 1.5 saattir fakat oral kullanımda klinik etki süresi yaklaşık 10 saattir çünkü psödo irreversible doğal inhibisyonu günde iki doz alımını mümkün kılar. Günde bir defa uygulanan uygulama yerinden yavaş salınımlı bantları sonradan geliştirilmiştir (Cummings ve ark., 2007). AH'ta rivastigmin etkinliği üzerine yapılan 3450 hastayı içeren 7 denemeli bir meta analizde, kapsül formundaki 6-12 mg günlük dozunda ve 24 saatte 9.5 mg'lık bantlarıyla kognisyona yararı olduğu bulunmuştur. Plaseboya göre günlük aktivite ve genel değerlendirme üzerinde ılımlı etki gösterdiği bulunmuş fakat davranışsal semptomlar üzerindeki yararı güçlü olmamıştır. Meta analizle ayrıca düşük dozlarda (1-4 mg) kognisyon üzerinde ve genel değerlendirmede ufak bir etkisinin olduğu bulunmuştur. 4.6 mg düşük dozlu bantlarının kognisyonda yararı bulunmamıştır (Joe ve Ringman, 2019).

Galantamin asetilkolinesterazın kompetitif inhibitörüdür ve bundan dolayı teorik olarak düşük asetilkolin seviyeli beyin bölgelerinde daha büyük etkisi vardır (Loy ve Schneider, 2006). Hızlı ve uzatılmış salımlı oral formülasyonları mevcuttur. AH'ta galantaminin etkinliği üzerine yapılan 10 denemeli 6805 hastalı bir meta analizde 16 mg günlük dozun üstünde ek bir kognitif yarar görülmemiştir fakat bu dozun üstünde doz bağımlı advers etkilerde artış olmuştur (Joe ve Ringman, 2019).

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri kendi aralarında değişir. Donepezil ve galantamin için ana eliminasyon yolu hepatik metabolizmayken rivastigmin için karaciğer ve bağırsak metabolizmasıdır. Donepezil ve galantamin selektif ve geri dönüşümlü olarak asetilkolinesterazı inhibe ederken rivastigmin asetilkolinesterazın ve bütirkolinesterazın psödo-geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Donepezilin 70 saatlik uzun bir yarılanma ömrü vardır. Galantaminin yarılanma ömrü 6-8 saattir. Rivastigminin yarılanma ömrü kısadır (1-2 saat oral uygulama ve 3-4 saat transdermal uygulama için) fakat etki süresi daha uzundur çünkü asetilkolinesteraz 8.5 saat ve bütirkolinesteraz 3.5 saat bloke edilir (Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2020).

Kolinesteraz inhibitörlerinin genel olarak yan etkileri arasında; diyare, bulantı, kusma, bradikardi, kas seyirmesi ve kâbuslar yer alır. Dinlenme bradikardisi kolinesteraz inhibitörlerinin kontrendikasyonudur. Ayrıca kolinesteraz inhibitörleri, gastrointestinal rahatsızlık öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Antikolinergik ajanlar kolinesteraz inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır. İki ya da daha fazla kolinesteraz inhibitörü kombinasyon tedavisi henüz denenmemiştir ve bu kombinasyonlardan kaçınılmalıdır (Masters ve ark., 2015).

### **N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti: memantin**

Glutamat aracılı eksitotoksitenin; hücreler üzerinde zararlı etkileri olabilen nitrik oksit üretiminin artışıyla, yüksek seviyede oksidan oluşumuyla ve nöronal apoptozisin açığa çıkmasıyla kalsiyumun aşırı yüklenmesine ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu bilinir. Bu aşırı uyarı, hafif ve orta dereceli AH'da bilişsellikteki düşük yararlı etkisiyle orta ve şiddetli AH tedavisi için FDA tarafından 2003 yılında onaylanan memantin gibi NMDA reseptör antagonistleri tarafından engellenebilir. Memantin, glikojen sentez kinaz 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) aktivitesindeki düşüş yoluyla tau fosforilasyonunu azaltarak nöronları koruyabilir. Kombinasyon tedavisiyle birkaç önemli olumlu değişiklik olabilmesiyle beraber bu yarışmasız glutamaterjik NMDA reseptör antagonisti tek başına ya da asetilkolinesteraz inhibitörleriyle (Wang ve ark., 2015) kombine olarak uygulanabilir (Mendiola-Precoma ve ark., 2016).

Memantin günlük 5 mg dozla başlanır, haftalık 5 mg'lık doz artışlarıyla maksimum dozu 20 mg olur. Genel olarak iyi tolere edilir, kolinesteraz inhibitörlerine göre yan etkileri daha azdır yine de baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, konstipasyon ve hipertansiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca donepezil ile memantin eklenmesi orta seviyede AH ya da bilişsel bozukluğu olanlar için yararlı olabilir. Hafif kognitif yetmezlikte ne memantin ne de donepezil yararlıdır (Briggs ve ark., 2016).

Mevcut tüm terapötiklerin (rivastigmin, galantamin ve donepezil gibi) hedefleri ikincil gözükmekte ve hiçbirinin AH gelişimde nedensellik oluşturdukları düşünülmemektedir. Tedavi başarısızlığı sıklıkla ilaçların elverişsiz farmakokinetik ve farmakodinamiklerinden kaynaklanır. Farmakoterapideki başarısızlık, ilaçların kimyasal yapısının (hidrofobiklik gibi) yetersizliğinin, biyolojik membranlardan absorpsiyonunun

elverişsizliğinin, farmakokinetik parametrelerin (yoğunluk ve plazma metabolizması) elverişsizliğinin, ilaçların kararsızlığının (oksidasyon, hidroliz ya da fotoliz) ve dokulardaki toksisitesinin (hepatotoksosite, nörotoksosite ya da böbrek toksisitesi) bir sonucudur (Tiwari ve ark., 2019).

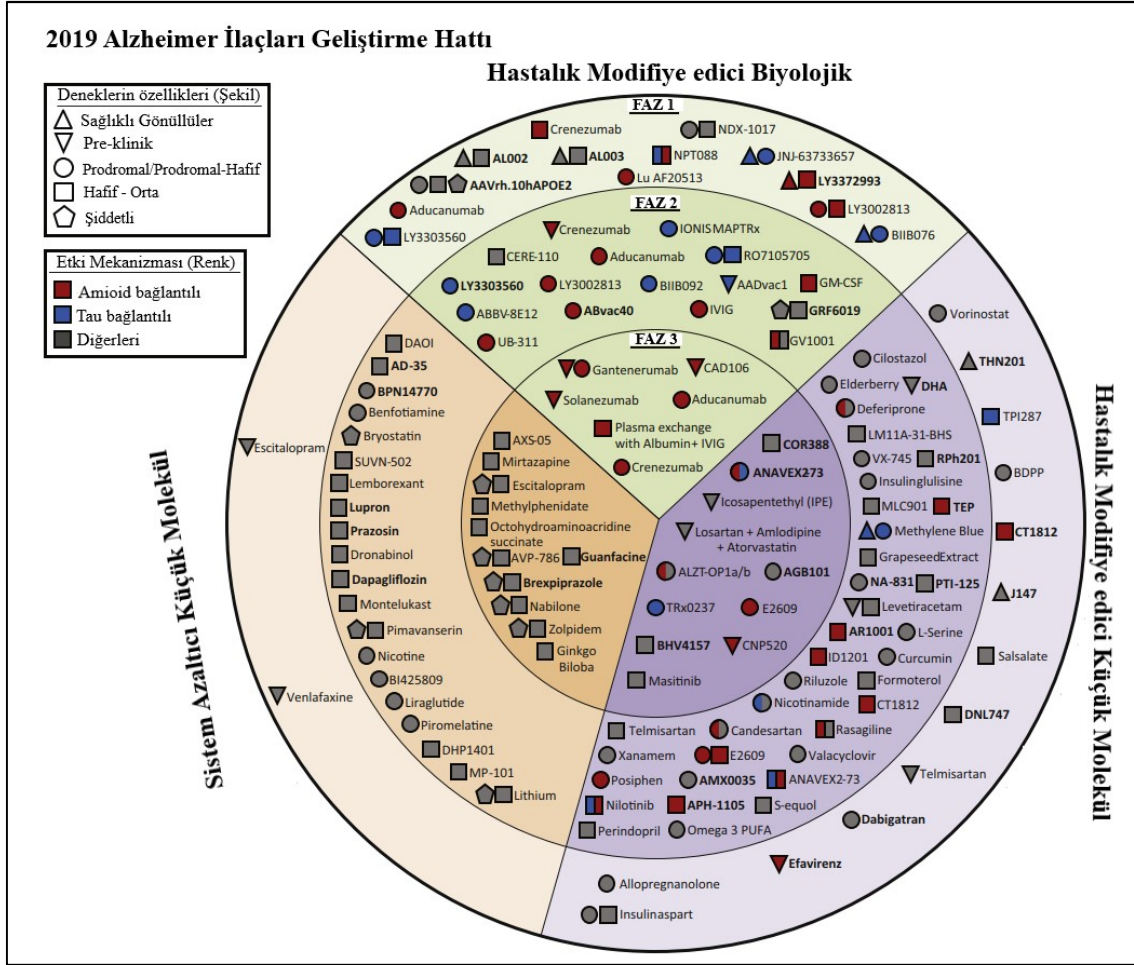
Bu tedaviler AH için mevcut en uygun tedavilerdir, etkileri düşüktür ve altta yatan nörodejeneratif süreci değiştirmezler (Briggs ve ark., 2016).

### **Alzheimer hastalığı tedavisindeki gelişmeler**

Alzheimer hastalığı için ilaç keşfetmek ve geliştirmek oldukça zordur. 2003 yılından beri onaylanan herhangi yeni bir ilaç yoktur ve AH tedavisinde onaylı hastalığı modifiye edici bir tedavi de yoktur (Cummings ve ark., 2019).

Alzheimer hastalığının gelecekteki tedavisine ait araştırmalar, etiyolojik patolojileri, nörofibriler yumakları (taunun oluşturduğu) ve senil plakları (A $\beta$ ) içerir. Tedaviye ne kadar erken başlanması gerektiğiyle birlikte hangi anormalliğin nörolojik zayıflamayı yavaşlatma ya da engellemede en iyi hedef olması hakkındaki tartışmalar yine de söz konusudur (Weller ve Budson, 2018).

12 Şubat 2019 itibarıyla, AH'a karşı tedavileri içeren 156 denemede 132 ajan yer aldı (Şekil 7). Çalışmalardaki 19 ajan (%14) kognitif artışı hedefler ve 14 (%11) ajanın nöropsikiyatrik ve davranışsal semptomları tedavi etmesi planlanır. Hastalığı modifiye etmede başarılı olmanın amaçlandığı 96 (%73) ajan vardır. Bunların 38'inde (%40) amiloid ve 17'sinde (%18) tau ya birincil hedef ya da klinik dışı çalışmalardaki görülen birkaç etkiden biri olarak vardır. Antiamiloid ajanların on sekizi küçük moleküllerdir ve 20'si monoklonal antikorlar ya da biyolojik tedavilerdir. Tau karşıtı ajanların yedisi küçük molekül ve 10'u biyolojiktir. Faz 1'deki 31 denemede 30 ajan vardır. Faz 2 de geniş bir dizi tedavi ve mekanizma yer alır. 83 çalışmada 74 ajan vardır. Faz 3'teki 42 denemede de 28 ajan vardır (Cummings ve ark., 2019).



**Şekil 7.** 12 Şubat 2019 itibarı ile AH klinik çalışmalarındaki bileşikler (Cummings ve ark., 2019).

Amiloid plak, amiloid hipotezini Alzheimer patolojisinde sürdüren nedendir. AH'ın sonraki evreleri, nöroinflamasyon ve nörofibriler yumaklardan kaynaklı patolojilerden oluşmaktadır (Madav ve ark., 2019).

Alzheimer hastalığı patogenezi birçok faktör oluşturmasına rağmen A $\beta$ 'nin homeostaz bozukluğu tedavideki en zorlu hedef olarak ortaya çıkmıştır çünkü AH'ın patofizyolojik özellikleri arasında A $\beta$ 'nin üretimi ve atılımı arasındaki dengesizlik sıklıkla çok erken ve başlangıç etkenidir. Bundan dolayı A $\beta$  üretimindeki azalma ya da atılımındaki artış AH için çok önemli tedavi stratejileridir (Sun ve ark., 2018).

Amiloid A $\beta$ , APP'nin iki membran bağımlı enzim olan  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretaz enzim komplekleri tarafından bölünmesiyle oluşur. Bundan dolayı bu enzimlerdeki A $\beta$  üretimini inhibe etmek üzere yapılan düzenlemeler AH tedavileri geliştirmede büyük bir

hedef olmuştur. APP'yi  $\beta$ -konumlu parçalayan enzim 1 (BACE 1) inhibitörlerinin geliştirilmesi başlangıçta ilaç alım zorluklarından dolayı sınırlanmıştır. Hayvan modellerinde  $A\beta$  üretiminin azalmasında ümit verici etkileri gösteren verilerle sonradan beyine nüfuz eden BACE 1 inhibitörleri geliştirilmiştir. Bununla beraber, bugün denenen BACE 1 inhibitörlerinin çoğu hem etkinlik eksikliği hem de uzun dönem beklenmeyen yan etkilerinden dolayı faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarında başarısız olmuştur (Cao ve ark., 2018).  $\beta$  sekretaz inhibitörleri geliştirmek zordur çünkü APP yanında bu kompleks enzimin birçok substratı vardır. Bir örnek vermek gerekirse; santral sinir sistemi aksonlarının miyelinizasyonda ve sinaptik plastisitede yer alan nörogulin-1,  $\beta$  sekretazın bir hedefidir. Enzim spesifik inhibisyonu başarılsa bile substrat genişliği belirgin yan etkilere neden olabilir (Folch ve ark., 2016).

Amiloidogenezin son aşamasında  $A\beta$  (1-40) ve  $A\beta$  (1-42) üretimine neden olan enzim kompleksi  $\gamma$  sekretazdır. Başlangıçta,  $\gamma$  sekretaz inhibisyonu hastalığı modifiye etmede ümit verici olarak düşünülmüştür. Ancak substrat karışıklığı  $\beta$  sekretaz inhibitörleriyle karşılaşılan sorunların benzerini gösterir (Folch ve ark., 2016).

Nörotransmitterleri hedefleyen tedaviler son zamanlarda çalışılmaktadır (Cao ve ark., 2018). 5-hidroksitriptamin 6 (5-HT6) reseptör antagonistleri, özgün yerleşimleri ve reseptör farmakolojisi sayesinde kognitif artışı sağlamada seçenek olarak ileri sürülmüştür (Sun ve ark., 2018). İki bileşenin: alfa-7-nikotinik asit agonisti, enseniklin ve serotonin 5-HT6 antagonisti, idalopirdinin faz 2 çalışmalarının ilk sonuçları olumlu görülse de idalopirdinin (NCT01955161, NCT02006641, ve NCT02006654) faz 3 çalışmasından son zamanlarda alınan sonuçlar kognitif fonksiyonda yararı olmadığını belirtir (Cao ve ark., 2018). Bir 5-HT6 antagonisti olan intepirdinin faz 2 çalışmaları, hafif ve orta AH hastalarında donepezille kombine verildiğinde kognisyonu ve fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak, 2017'de Axovant intepirdin (NCT02585934) için yapılan faz 3 çalışmalarında ilk etkinliğiyle karşılaşılmadığını duyurmuştur (Sun ve ark., 2018).

İmmunoterapi yolları  $A\beta$  atılımını sağlayarak AH'ta amiloid yüklemeyi azaltmak amacını hedefler. AH'ın transgenik fare modellerinde, hem  $A\beta$  (1-42) (senil plaklarda bulunan baskın form) hem de diğer sentetik kısımlar aktif bağışıklamada

(aşılama) başarılı olarak değerlendirilmiştir. Analizler genellikle B hücrelerinin, T hücrelerinin ve immün cevapta mikroglianın fagositik kapasite aktivitesine dayanır. İnsan çalışmaları başlangıçta ümit versede, ilk jenerasyon aşısıyla (AN1792) tedavi faz 2 çalışmalarının durmasına neden olan bir dizi advers etki ortaya çıkarmıştır. AN1792, QS-21 adjuvanlı  $A\beta(1-42)$ 'nin sentetik peptidinden oluşur. T hücre aracılı otoimmün cevap oluşumuyla hastaların % 6'sında aseptik olabilen meningoensefalite dönüşen serebral inflamasyon gelişmiştir (Gilman ve ark., 2005). İkincil jenerasyon aşılarda uzunluktaki peptitli aşılarda görülen spesifik olmayan immün cevapları önlemek amacıyla daha kısa  $A\beta(1-6)$  peptitler kullanılarak tasarlandı. CAD 106 Novartis tarafından üretilen klinik faza ulaşan ilk ikincil jenerasyon aşısıdır (Wiessner ve ark., 2011). Son zamanlarda tamamlanan faz 2 klinik çalışması, tedavi edilen hastaların %75'inde advers inflamatuvar reaksiyonlara neden olmaksızın spesifik bir  $A\beta$  antikoru göstermiştir. ACC-001 Janssen tarafından geliştirilmiş ve son zamanlarda faz 2 çalışmaları (NCT01284387 ve NCT00479557) tamamlanmıştır ve ek bir faz 2 çalışması (NCT01227564) devam etmektedir fakat ilaç firması bu aşının ileri geliştirilme planlarını terk etmiştir. Diğer aşılardan; lipozomla (ACI-24) yeniden yapılandırılan tetra-palmitoillenmiş  $A\beta(1-15)$ , MER5101 ve AF205 son zamanlarda çeşitli prelinik geliştirme aşamalarda yer alır (Muhs ve ark., 2007; Panza ve ark., 2014).

Birikmiş tau proteininden oluşan nörofibriler yumaklar, AH'ı karakterize eden diğer bir özelliktir.  $A\beta$ 'yi hedefleyen tedavilerin günümüze kadar başarısız olmasından dolayı tau birikimi AH için rasyonel bir terapötik yaklaşım olarak düşünülmüştür (Sun ve ark., 2018). Hiperfosforile taunun patolojide yer alması ve AH semptomlarının doğrudan nedenini oluşturması bu protein yükünü azaltan ilaçların da geliştirilmesini sağlamıştır. Hayvan modellerinde birçok tau aşısı güvenlik ve etkinlik göstermiş ve son zamanlarda yapılan küçük bir çalışmada tau karşıtı bir ilaç iyi bir güvenlik profili göstermiştir ve ayrıca hastalarda pozitif immün cevap oluşturmuştur. Diğer birkaç erken faz çalışmalarında tau proteinini hedefleyen ilaçlar çalışılmaktadır ve sonuçlar henüz yayınlanmamıştır (Weller ve Budson, 2018). Amiloid merkezli çalışmalara alternatif bir yaklaşım olarak tau merkezli tedaviler tau proteinin fosforilasyon ve birikimini engellemeyi hedefler. Ayrıca mikrotübül stabilize edici ilaçlar AH'ta hastalığı modifiye edici bir yöntem olarak kullanılabilir. Son yıllarda tau birikintilerinin atılımında etki sağlamak için uygun bir seçenek olarak immunomodulasyon önerilmiştir (Folch ve ark.,

2016). Ne yazık ki; tauyu hedefleyen tedaviler de şimdiye kadar başarısızdır (Sun, Li et al. 2018).

Apolipoprotein E'yi hedefleyen farklı tedaviler, in vitro ve in vivo prelinik hayvan modellerinde denenmiştir. Bu denemeler; küçük peptit kısımlarıyla A $\beta$ -ApoE etkileşimini, ApoE seviyelerinin değişimini (ApoE ekspresyonunu uyarmak ya da azaltmak için ilaç tedavilerini), ApoE2'nin viral olarak alımını, ApoE antikorlarını, yapısal modifiye edici ajanları, lipidasyonu destekleyen bileşikler ve ApoE mimetik peptitleri içerir (Cao ve ark., 2018).

Alzheimer hastalığı patogeneğinde nöroinflamasyonun ve mikroglialının varlığı giderek artan bir şekilde tanımlanmış ve genetik çalışmalar, veri madenciliği ve çok ölçekli ağ analizlerini içeren geniş bir miktardaki kanıtla desteklenmiştir (Zhang ve ark., 2013; Heneka ve ark., 2014). Mikroglia modeli, pre-semptomatik AH evresi boyunca mikroglialının proinflamatuvar mediyatörler tarafından aktive edildiğini (Perry ve Holmes, 2014) ve sonrasında astrositlerin nöronal hasarı büyüten proinflamatuvar bir fenotip edindiğini ileri sürer. (Tuppo ve Arias, 2005; Mathur ve ark., 2015). Sinaptik disfonksiyona ve nöronal ölüme neden olan glial disfonksiyon hastalığın erken evresinde A $\beta$  ve tau varlığından bağımsız olabilir (Sudduth ve ark., 2013). Bundan dolayı, mikroglia ve astrositlerin fizyolojik fonksiyonlarını düzenleyen moleküller AH tedavisi için yeni yönler önerebilir. Sitokinlerin gen ekspresyonunu azaltmak, sitokin salınımını inhibe etmek, sitokinlerin reseptörlerine bağlanmasını önlemek gibi nöroinflamasyonda immun hücre fonksiyonlarını modüle eden yöntemler geliştirilmektedir (Von Bernhardi ve ark., 2015). Antiinflamatuvar özellikleri olan minosiklin gibi moleküllerin astrositlerden sitokin salınımını azalttığı gösterilmiştir ve bundan dolayı AH fare modellerinde kognitif eksikliği gidermiştir (Garwood ve ark., 2010; Parachikova ve ark., 2010). İlginç olarak; GSK3 $\beta$  gibi tau fosforilasyon kinazların inhibe edilmesiyle hayvan modellerinde, nöroinflamasyonun düzenlenmesinde tatmin edici sonuçların elde edildiği de bulunmuştur (Green ve Nolan, 2012). Oksidatif hasarın azaltılması başka bir nöroprotektif yaklaşımdır. Örneğin; siklooksijenaz-2'nin ve indüklenbilir nitrik oksit sentazın inhibe edilmesinin in vitro ve in vivo hayvan çalışmalarına dayanan olumlu sonuçları vardır (Cao ve ark., 2018).

Diğer bir taraftan insülin rezistansının AH'ta görülmesi, insülin ve insülin duyarlılaştıran ajanların etkilerinin değerlendirilmesinin temelidir (Freiherr ve ark., 2013; Dineley ve ark., 2014). Hafif kognitif bozukluk ve AH'lı bireylerdeki insülin tedavisi içeren pilot çalışmalarda kognitif fonksiyonlarda yararlı etkiler görüldü. Hafif kognitif bozukluk ve hafif semptomlu Alzheimerlı hastalarının yer aldığı devam eden faz 2 ve 3 klinik denemelerde kognitif azalma, beyin hacmindeki kayıp ve beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerindeki değişimde nazal insülinin etkileri denenmektedir. Metformin ve bir peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR $\gamma$ ) agonisti olan pioglitazon gibi insülin duyarlılaştıran ajanlar AH klinik denemelerinde gelişme kaydetmiştir. Daha ileri klinik etkinlik değerlendirmelerine ihtiyaç duyulur (Cao ve ark., 2018).

Amiloid  $\beta$ 'ye karşı bir antikör olan Bapinezumab (Prins ve Scheltens, 2013), hafif ve orta Alzheimerlı hastaların olduğu 2007'den 2012'ye kadar süren bir faz 3 çalışmasında yer aldı. ApoE taşıyıcılarının amiloid birikim oranlarında azalma gösterildi fakat hedefinde olmasına rağmen kognitif ya da fonksiyon sonuçlarında tedavi edici bir etki göstermedi (Salloway ve ark., 2014). Başka bir monoklonal antikör olan solanezumab, 2012'de faz 2 denemesini tamamladı fakat hafif ve orta AH hastalarında hedeflenen sonuçlara erişmede başarısız oldu. Adukanumab, prelinik ve hafif Alzheimerlı hastalarda ümit vadeden sonuçlar göstermiştir. Prelinik ve hafif evreli Alzheimerlı 165 hastanın yer aldığı faz 1b çalışmaları beyindeki A $\beta$ 'de doza bağımlı azalmalarla beraber zihinsel durum muayenesi ve klinik demans oranlarında bir yılda doza bağımlı yavaşlama göstermiştir ve faz 3 çalışmaları yakın zamanda başlayacaktır (Briggs ve ark., 2016).

## **2.2. Demans**

Demans sıklığı yaşla beraber artar bu da demansı yaşlı popülasyon için büyüyen yaygın bir olay haline getirir. Belirtilerin doğası, demanslı insanların hem sosyal hem de fiziksel ve mental sağlık açısından daha çok bağımlı ve hassas oldukları, topluma ve sağlık hizmeti sistemlerine gelişen zorluklar sundukları anlamına gelir (Cunningham ve ark., 2015).



Demans sıklıkla, bağımsız işlevlerin kaybına neden olan ilerleyici bilişsel hasar olarak tanımlanır (Ljubenkov ve Geschwind, 2016).

2015 yılında 47 milyon insanda demans bulunmuştur ve 2030 yılında bu sayının 66 milyona, 2050 yılındaysa 115 milyona çıkacağı öne sürülür (Livingston ve ark., 2017).

Demans, genellikle, bilişsel birçok alanı etkileyen ilerleyici nörodejeneratif bir durum olarak tanımlanır ve işlevleri bozar. Demans; hafızada, öğrenmede, düşünmede, kavramada, karar almada ve davranışlarda bozuklukla ilişkilidir. Tanımdan da anlaşılacağı üzere demans günlük işlerin yapılma yeteneğinde kayba neden olur. Demansın farklı genetik ve moleküler etiyojijili birkaç alt tipi vardır İlerleyici kognitif azalma kaynaklı yeni işlevsel bağımlılıkla karakterize edilen demansın klinik belirtileri, altta yatan çeşitli patofizyolojik süreçler nedeniyle ortaya çıkabilir (Wahl ve ark., 2019). Bunların en yaygını AH'dır (%50-70), bunu vasküler demans (%20), Levy cisimli demans (%5) ve frontotemporal lobar demansı (%5) takip eder (Cunningham ve ark., 2015). Hafif kognitif bozukluğun, normal bilişsellik ve demansın arasında olduğu düşünülmektedir ve demansla ortak çeşitli moleküler ve patolojik özellikleri paylaşabilir. Görüntüleme tekniklerinden birkaçı klinikte demansın teşhisine yardımcı olmak ve demans alt tiplerini belirlemek için kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) genellikle, tüm yüzeyel kortikal gri ve alttaki beyaz maddedeki daralmayı ve temporal lob, frontal korteks ve hipokampüsteki ileri atrofiyi demans alttipi ne olursa olsun gösterir. PET görüntülemesiyle alınan flurodeoksiglukoz ölçümüyle nöronal glukoz alımında azalma olur ve bu durum demansın şekline bağlı olarak bölgeye özel olabilir. PET görüntüleme özellikle geç başlangıçlı AH demansında büyük oranda ortaya çıkan amiloid birikintilerini ve tau protein birikimini saptayabilir (Wahl ve ark., 2019).

Vasküler demans demansın en yaygın ikinci şekli olarak geniş bir şekilde dikkate alınır (Kalaria, 2018). Vasküler demans, hafıza ve bilişsellik için önemli olan beyindeki dolaşımı engelleyen tek bir inmeden ya da çoklu inmelerden meydana gelebilir. Subkortikal vasküler demansın duyuşsal motor belirtileri göstermeksizin fakat kişilikte, ruh halinde, davranış ve kognisyonda ilerleyici değişikleri olan çok sinsi bir karakteri vardır (Tariq ve Barber, 2018).

Levy cisimli demans, Levy cisimlerinin intranöronal birikimlerinin kortekse difüze olması ve substantia nigraya geçmesiyle ortaya çıkan bir klinik tablo sunar (Ljubenkov ve Geschwind, 2016). Levy cisimleri, AH'tan sonraki ikincil olarak demansın yaygın nöropatolojik bulgusudur. Levy cisim ilişkili patoloji, Levy cisimli demansta, idiyopatik Parkinson hastalığında ve çoklu sistem atrofisinde görülür. Klinik özellikleri; halüsinasyonlar, kognitif dalgalanmalar ve parkinsonizm olarak bilinen ekstrapiramidal motor bozukluklardır (Gomperts, 2016).

Frontotemporal demans, frontol ve anterior temporal lobların ilerleyici dejenerasyonundan kaynaklı klinik sendromlarla ilgilidir. Hastaların; erken davranışsal bozukluk, empatinin erken kaybı, erken apati (ilgisizlik) ve uyuşukluk, obsesif/kompulsif davranış, diyetsel değişimler, yönetsel fonksiyon bozukluğu gibi özelliklerden en az üçüne sahip olması demansın belirteçidir: Agresiflik ve irritabilite ortaya çıkabilir fakat; sıklıkla görülen kişiliklerindeki en belirgin değişiklikler kararsızlık ve hareketsizliktir (Ljubenkov ve Geschwind, 2016).

Hastalığı modifiye eden (hastalık seyrini değiştiren) mevcut tedaviler yokken demans başlangıcını geciktirmek en yaşlı bireyde de fayda sağlayacaktır. Demansların; kardiyovasküler, serebrovasküler, metabolik ve psikiyatrik faktörler, diyet, yaşam şekli ve eğitimi içeren bazı risk faktörleri imkan dahilinde değiştirilebilir. Demans heterojendir ve risk faktörleri değişir ayrıca farklı demans tiplerinde aynı anda bulunur. İnme ve mikrovasküler infarktüs gibi vasküler beyin hasarları sadece vasküler demansa neden olmaz ayrıca AH'lı yaşlı insanlarda daha yaygın olarak ortaya çıkar ve demansı olmayan bazı insanlarda da görülür. Hem nöropatolojik AH hem laküner infarktüsleri olanlarda kognitif bozukluk, bu tür infarktüsleri olmayanlara göre daha şiddetlidir. Hepsinde kognitif azalmanın geliştiği, mikrovasküler infarktüslerle beraber plakların ve yumakların görüldüğü AH ya da daha az sıklıkla Levy cisimli bu hastalara bazen karışık demans tanısı konur (Livingston ve ark., 2017).

Değiştirilebilir risk faktörleri demansın önlenmesinde önemlidir. Tüm demans tiplerinde yaş değiştirilemeyen en büyük risk faktörüdür. Demans genellikle ileri yaşlarda görülür, 65 yaş ve üstünde vakalarda hızlı bir artış olur. Tüm demansların %80'ninde insanlar 75 yaş ve üstündeki yaşlardadır ve yaş, nöropatoloji, komorbidite ve klinik gösterim arasında bir etkileşim olabilir. Diğer risk faktörleri ve komorbiditeler

göz önüne alındığında yaş; tek başına daha az güçlü bir risk faktörü olabilir fakat özellikle yaşam beklentisi artmaya devam ettiği için hala önemli bir husus olmaya devam etmektedir (Livingston ve ark., 2017).

Demans; genellikle kognisyon, hafıza ve diğer düşünmeyle ilgili yeteneklerle ilişkili mental becerilerdeki azalmayı tanımlamada kullanılan bir terimdir. Bu bozulma en sonunda mesleki işlevleri ve sosyal aktiviteyi engeller. AH, demansın en genel şeklidir ve ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hafıza kaybıyla karakterize edilir buna davranışsal hasarlar eşlik eder bundan dolayı da günlük aktiviteleri etkiler. AH dünya genelindeki demansların yaklaşık %70'ini oluşturur (Jafarian ve ark., 2019).

Hafıza kaybı, konfüzyon, halüsinasyon, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomlar nörodejenerasyon ile bağlantılı olabilir ve her birey ve herkes için belirli özellikler gösteren demansın yaklaşık olarak bütün tiplerinde yaygındır (Balmus ve Ciobica, 2017).

Klinikte Alzheimer hastalarının hafıza kaybı anlamına gelen demansları hep vardır (Schonberger ve ark., 2001; Brookmeyer ve ark., 2007). Yaşlı insanlarda demans çok yaygındır. Alzheimerli hastalarının beyinlerinde şiddetli kolinerjik fonksiyon kaybının olduğu son çalışmalarda ortaya çıkarılmış (Schliebs ve Arendt, 2011) ve bazı kolinerjik antagonistlerden özellikle skopolaminin sıçanlarda hafıza bozukluğunu uyardığı gösterilmiştir (Haam ve Yakel, 2017). Bunun aksine donepezil gibi bazı asetilkolinesteraz inhibitörleri klinikte AH tedavisi için geliştirilmiştir. Ancak; klinikteki mevcut inhibitörlerin diyare, uykusuzluk, bulantı gibi çeşitli advers etkileri vardır ve etkileri iyi değildir. Bundan dolayı AH demansını tedavi edecek yeni terapötik ajanların geliştirilmesine olan ihtiyaç çok fazladır (Sheng ve ark., 2018).

### **2.3. Skopolamin**

L-(-)-skopolamin; *Scopola carniolica*, *Hyoscyamus niger*, and *Datura stramonium* gibi Solanaceae familyasının birkaç türünde yer alır. L-(-)-skopolamin [L-(-)-hiyosin] alkaloidi, asetilkolin için muskarinik reseptörleri kompetitif olarak inhibe eder ve hem periferik antimuskarinik özellikleri hem de santral sedatif, antiemetik ve amnestik etkileri oluşturan selektif olmayan muskarinik bir antagonist olarak davranır.

Atropine yapısal olarak çok benzeyen parasempatolitik skopolamin, öncelikle göz, gastrointestinal sistem, kalp, tükürük ve bronşiyal sekresyon bezleri ve santral sinir sistemindeki özel durumlar üzerindeki etkisi için parasempatik aktivitenin azaltılması gereken durumlarda kullanılır. Bundan dolayı skopolamin anestezi öncesinde ve antiemetik etkileri olduğu için premedikasyona çok uygundur. Bu alkaloid, hareket hastalığını önlemede en etkili tek ajandır (Renner ve ark., 2005).

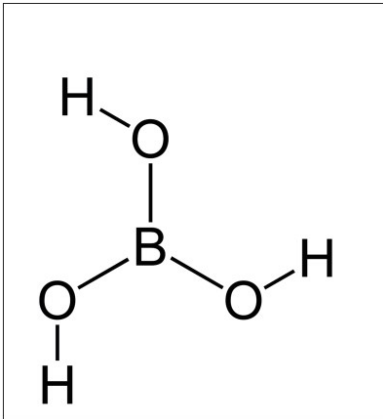
Skopolamin, nöropsikofarmakolojide standart bir ilaç olarak yaşlanma ve sağlıklı insanlarda ve hayvanlarda demans ilişkili kognitif eksikliği uyararak için kullanılmıştır. Skopolamin kullanımı geriatrik hafıza fonksiyon eksikliğinde kolinerjik hipotezin kabul edilmesinden sonra kolinerjik amnezide farmakolojik bir model olarak popüler hale gelmiştir. Bu hipotez, yaşla ilgili kognitif fonksiyon eksikliğinin büyük bir çoğunlukla kolinerjik nörotransmisyon bütünlüğünün azalmasıyla ilişkili olduğunu varsaymaktadır. Kolinerjik sinyalin engellenmesi yoluyla uyardığı amneziden dolayı skopolamin, yaşlanma ve Alzheimer demansı ile bağlantılı kognitif eksikliği modellemek için kullanılmıştır (Klinkenberg ve Blokland, 2010).

İşleyen belleğe; akıl yürütme, anlama ve öğrenme gibi kompleks kognitif ilişkili aktivite performanslarında ihtiyaç duyulur. İşleyen bellek eksikliği bilinen bir AH özelliğidir. Skopolaminin, birçok nörodavranışsal çalışmada özellikle kısa dönem hafıza ve öğrenme olmak üzere insanda ve kemirgenlerde hafıza fonksiyonlarını bozabildiği gösterilmiştir. Skopolamin, AH için terapötik hedeflerin aydınlatılması ve karakterize edilmesi için sayısız çalışmada kullanılmıştır (Tang, 2019). Skopolamin modelinin avantajlarından biri yeni ilaçların kognisyonu arttıran özelliklerini denemek için basit ve hızlı bir yol sağlamasıdır (Klinkenberg ve Blokland, 2010). Skopolaminle indüklenen amnezinin AH gibi demans ilişkili hastalıkları çalışmada mükemmel bir model olmasına rağmen, AH ilişkili hücrel ve moleküler değişimleri çalışmada farmakolojik bir model olarak skopolaminin uygunluğu belirsizliği devam etmektedir (Tang, 2019).

#### **2.4. Bor**

Periyodik tablonun beşinci elementi, atom numarası 5, atomik kütlesi 10.811 gram/mol (g/mol), kimyasal sembolü B olan bor (Uluişik ve ark., 2018); IIIA grubunun tek metal olmayan elementidir fakat karakteri metal ve ametal arasındadır. Dış

yörüngesindeki üç elektronla küçük bir atom olan bor bu yörüngesindeki elektronları tamamlamak için kovalent bağları kullanır. Bor (B) birkaç elementle bağlanır. Oksijene karşı güçlü bir çekimi vardır bu da borat ve okso bileşenlerini oluşturur. Bor dört oksijen atomuyla birleşince tetrahedral borat anyonu ( $B(OH)_4^-$ ) oluşur. Üç oksijenle birleşirse trigonal ortoborik asit oluşur ( $B(OH)_3$ ) (Devirian ve Volpe, 2003). B-O bağları içeren organik bileşenler yani ortoboratlar ( $B(OR)_3$ ,  $(RO)B(OR')_2$  ve  $(RO)B(OR')(OR'')$ ) ve polihidrik alkollerin ortoboratları organobor olarak tanımlanır. Organoborlar B-N bağları içerir çünkü B-N C-C ile izoelektroniktir. Organobor kompleksleri bitkide, daha çok hayvan ve insan dokusunda bulunur. Bugüne kadar yapılan deneysel çalışmalar bu organobor komplekslerinin hem OH hem de amin gruplarıyla etkileşim sonucu oluştuğunu belirtir (Hunt, 1998). Ortoboratlar gibi B-O ya da B-N bağları içeren organobor kompleksleri biyolojik sistemler için önemlidir. Bu organobor kompleksleri bitki, hayvan ve insan dokularından şekillenir. Borik asit pKa' sı 9.25 olan zayıf bir Lewis asididir. Bu pKa değeri, bor şekilleri ligandlarıyla kovalent bağlar kurduğunda azalır ve negatif yüklenerek tetrahedral borat anyonu  $B(OH)_4^-$  haline gelir (Uluişik ve ark., 2018). Bor, nötral pH'a yakın biyolojik sıvılarda öncelikle yüksüz borik asit-  $B(OH)_3$  (Şekil 8) (yaklaşık %96) olarak ve küçük bir miktarda borat anyonu- ( $B(OH)_4^-$ ) olarak bulunur (Bolanos ve ark., 2004).



**Şekil 8.** Borik asitin kimyasal yapısı (Pizzorno, 2015).

Boroesterler, B okso bileşenleri ve belirli mono ya da polihidriksil bileşenlerinin özel organobor komplekslerini oluşturmak üzere reaksiyona girmesiyle oluşan kimyasal yapılardır. Boroesterler uygun pozisyonlarında bir ya da daha çok hidroksil grubu içeren büyük miktardaki biyokimyasallar oldukları için muhtemelen en fazla biyolojik özellik

gösteren B türleridir. Borik asit, uygun dihidroksil bileşenleriyle borik asit monoesterlerini oluşturmak için reaksiyona girer. Biyolojik ligandlı borik asit ve borik asit benzeri yapılar, borattan büyük olasılıkla daha aktif türlerdir çünkü bir diol için borik asit ya da borik asit benzeri yapılardaki gevşek bağlı su molekülünün yerine geçmek muhtemelen borat ya da borat benzeri yapılardaki hidroksil iyonunun yerine geçmekten daha kolaydır (Hunt, 1998).

Bor okso bileşenleriyle boroester oluşturmak üzere komşu cis-hidroksil grupları taşıyan ligandlar büyük olasılıkla daha çok reaksiyona girer ve borik asidin ligandlarla reaktivitesi genellikle cis gruplarının sayısı arttıkça yükselir. Bor kompleksleri için cis-diol ilişkili yapılar, birkaç biyolojik olarak önemli şekerlerde ve bunların derivelerinde (şeker alkoller, -onik ve -uronik asitler) ve bazı polimerlerde vardır (Hunt, 2003). Hem borik asit hem de borat, komşu cis-hidroksil grupları içeren riboflavin, adenosin monofosfat, pridoksin, pirimidin nükleotidleri, askorbik asit ve riboz, apioz ve polisakkaritler gibi beş karbonlu şeker molekülleri gibi biyomoleküllerle tersinir etkileşimler kurar. Borat ayrıca hayvanlarda nikotinamid adenin dinükleotide (NAD<sup>+</sup>) bağlanır ve fonksiyonunu etkiler. Bu tür bir yatkınlık borik asidin biyolojik etkilerinden sorumlu olabilir (Uluişik ve ark., 2018). Bor moleküler düzeyde, çeşitli hayvan, bitki, hücre kültürü ve işlenmiş kimyasal reaksiyon sistemlerinde incelenen en az 26 enzimin (çoğu sıklıkla inhibitör yolakta olan) aktivitesini etkiler. Bunu, kofaktörlere (NAD gibi) ya da substratlara bağlanıp enzimi doğrudan etkileyerek bununla beraber diğer şimdilik belirsiz mekanizmalarla yapıyor gözükmektedir (Power ve Woods, 1997). Piridine (NAD<sup>+</sup> ya da NADP (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat)) ya da flavin (örneğin FAD (flavin adenin dinükleotid)) nükleotidlerine ihtiyaç duyan oksidoredüktaz enzimleri borat ya da deriveleri tarafından kompetitif olarak inhibe edilir çünkü bor, NAD ya da flavin kofaktörü için yarışır. Bir element için önemli bir rol olarak geri dönüşümlü enzimatik inhibisyon alışılmadık değildir yine de borun birçok metabolik yolu yüksek bitkilerde inhibe ettiği ya da etkisini azalttığına dair kesin kanıtlar vardır (Hunt, 2003).

Bor (B); kayada, toprakta ve suda yaygın bulunan bir elementtir. Topraktaki ortalama bor miktarı 10 ppm (parts per million-milyonda bir) ve 20 ppm'dir. Kayalardaki bor konsantrasyonu, bazalıtta 5 ppm, kıltaşında 100 ppm ve yer kabuğunda

ortalama 10 ppm arasında dağılım gösterir. Toprağın bor konsantrasyonu 2 ppm ile 100 ppm arasındadır. Tuzlu sular ortalama 4.6 ppm bor içerirken dağılımı 0.5-9.6 arasında değişmektedir. Tatlı sulardaki oran topraktaki bor seviyesi yüksek olan bölgelerde daha yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere normalde <0.01'le 1.5 ppm arasındadır. Yüksek konsantrasyonlu ekonomik büyüklükte oksijene bağlı formda bor mineral depoları nadirdir ve genellikle volkanik ve hidrotermel bir aktivite geçmişi olan kurak bölgelerde bulunur. Bu tür depolardan Türkiye, ABD ve diğer birkaç ülkede yararlanılmaktadır (Woods, 1994).

Bor, yeryüzünde elementel şekilde bulunmaz, organizmalardaki fizyolojik olarak önemli şekilleri olan, daha çok sodyum ve oksijenle beraber organobor kompleksleri şeklinde (Uluşık ve ark., 2018) boraks, borik asit, kernit, uleksit, koleminat ve diğer borat bileşenlerinde bulunur. Volkanik kaynak suları bor bazlı asitleri (borik asit, metaborik asit, tetraborik asit ve piroborik asit gibi) içerir (Scorei, 2012). Bor kompleksleri yüzyıllardır tanımlanmış olsa da çeşitli izotopları olmuştur; bunlardan <sup>10</sup>B ve <sup>11</sup>B en fazla değişmez olanlarıdır. Toprakta, kayalarda ve suda bulunur ve dünyanın ana B üreticileri Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yerleşmiştir (Tanaka ve Fujiwara, 2008). Besinsel organobor kaynakları bitkiseldir (meyve, sebze ve kuruyemiş). Bakır ve çinko gibi diğer gerekli elementlerin miktarlarıyla karşılaştırıldığında B, önemli miktarda gıdada bulunur. Çoğu durumda etli ve zarlı kabuksuz meyveler, ananas ve turunçgil gibi meyveler B için zengin kaynaklardır. Bunun yanında yapraklı bitkiler, kuru meyve ve kabuklu yemişlerde olağanüstü seviyede B bulunur (Abdelnour, Abd El-Hack et al. 2018).

Boratın ana kaynağı Tibet olarak görülür ve Himalaya'lardan Hindistan'a aktarılır (Woods, 1994). Türkiye kalsiyum borat olarak boratı 1865'te üretime başladı ve Nevada ve Kaliforniya'da aynı zaman diliminde keşfetti. Bununla beraber Türkiye Avrupa'nın borik asit üreticisi olarak yıllarca borat dağıtımını yapmıştır. Sonuç olarak Türkiye şu anda dünyada B'nin en büyük üreticisi olarak tanınmaktadır (Abdelnour ve ark., 2018). Dünyanın en büyük bor yatakları, Akdeniz ülkelerinden Kazakistan'a kadar olan topografik bir bölgede bulunur (Tablo 1) (Khaliq ve ark., 2018). Borun en büyük depoları Türkiye ve ABD'dir ve ayrıca Arjantin, Şili, Rusya, Çin, Peru, Mısır, Irak, Libya, Fas ve Suriye'de de bulunur (Uluşık ve ark., 2018).

**Tablo 1.** Dünya genelinde bor rezervleri (Khaliq ve ark., 2018).

Ülke	Total rezerv (milyon ton)	Dünyanın paylaşım yüzdesi
Arjantin	09	01
Bolivya	19	02
Şili	41	05
Çin	36	04
Kazakistan	15	02
Peru	22	02
Rusya	100	11
Türkiye	563	64
ABD	80	09

Bor, doğada yaygındır ve yetişkin Amerikanlar molar bazda boru bakır, manganez ve molibden gibi birçok esansiyel iz elementten daha çok tüketir (Hunt ve Meacham, 2001). Bor tüketimi bireyler ya da cinsiyet-yaş grupları arasında önemli ölçüde değişir. Örneğin; 0-6 aylık bebekler için bor alımı  $0.75 \pm 0.14$  mg/gün, 51-70 yaş arası erkekler için  $1.34 \pm 0.002$  mg/gün, emziren kadınlar için  $1.39 \pm 0.16$  mg/gün şeklindedir. Cinsiyet-yaş grubunda diyetle bor alım oranları çeşitli faktörlerden meydana gelir. Örneğin; hayvansal kaynaklı ürünlerle kıyaslandığında bitkisel kaynaklı ürünler diyetel bor açısından çok daha zengindir. Ayrıca, meyve, sebze, kök, ve baklagilleri içeren Dicotyledoneae alt sınıfındaki birçok bitki türünde özellikle buğdaygiller türlerinden pirinç, mısır, arpa ve buğdayı içeren Monocotyledoneae alt sınıfındaki türlere göre daha yüksek konsantrasyonlarda bor yer alır (Hunt, 2012).

Değişik hayvan türlerinin sağlıklı dokularında bor kıyaslanabilir konsantrasyonlarda bulunur. Örneğin; insan plazması (0.017–0.191) (Ferrando ve ark., 1993; Wallace ve ark., 2002), siçan (0.038–0.039) (Vaziri ve ark., 2001), piliç (0.047–0.152), inek (0.052–0.153), kuzu (0.163), domuz (0.126) ve atlarda (0.227) bor



konsantrasyonlarının ( $\mu\text{g/mL}$  (mikrogram/mililitre)) benzer olduğu belirtilmiştir. Karaciğer bor konsantrasyonu (mikrogram/gram ( $\mu\text{g/g}$ ); kuru ağırlık) insanda (1.1–5.4), piliçte (1.01–4.4) ve inekte (3.3) benzerdir (Hunt, 2012).

Borik asit ve borun sodyum tuzları (boraks, disodyum tetraborat) genellikle antiseptik, bakterisid, sabun ve deterjan gibi bir temizlik ajanı, koruyucu, yangın geciktirici, gőbre, insektisid ve herbisid olarak kullanılır. Bor ayrıca cam őrutemi, camlif yalıtımı, porselen emaye, seramik sır ve metal alaşımı gibi birçok endőstriyel uygulamada kullanılır (Uluşık ve ark., 2018).

Eser mineral bor metabolizmada çeşitli ve son derece őrneli rolleri olan bir mikrobesindir bu da onu bitki, hayvan ve insan sağlığı ve muhtemelen dőnya őrzerinde yaşamın gelişimi için gerekli kılar (Pizzorno, 2015).

#### **2.4.1. Bor ve bitkiler**

Bor; filogenetik alemde, Viridiplantae' nin (yeşil bitkiler) tőm damarlı bitkileri ve Eubacteria, Stramenopila ve Animalia'daki (hayvanlar) en azından bazı organizmalar için esansiyeldir (Hunt, 2012).

Birçok bitkinin normal gelişimi için ihtiyaç duyulan sekiz esansiyel mikrobesinden biri olan B ayrıca iz element olarak adlandırılır. Bitki mikrobelerini arasındaki tek ametaldir. Borun bitkiler için esansiyel olduğu, ilk olarak yirminci yőzyılın başlarında tanımlanmıştır. Esansiyel iz element olarak keşfiyle ziraat kimyasalı olarak borun őrneli hızla artmıştır. Bitki aleminde bora olan gereksinim őrneli derecede farklıdır. Tek ve çift çenekli bitkiler, kozalaklı ağaçlar, eğrelti otları için esansiyeldir fakat mantar ve birçok alg tőrő için değildir. Gramineae'den (buğdaygiller) bazısı örneğin; buğday (*Triticum aestivum* L.) ve yulaf (*Avena sativa* L.) gibi monokotiledonların (tek çenekli bitki) bor gereksinimleri dikotiledon (ift çenekli bitki) bitkilerden ya da mısır gibi diğer monokotiledon bitkilerden daha dőřőktür (Gupta, 2016).

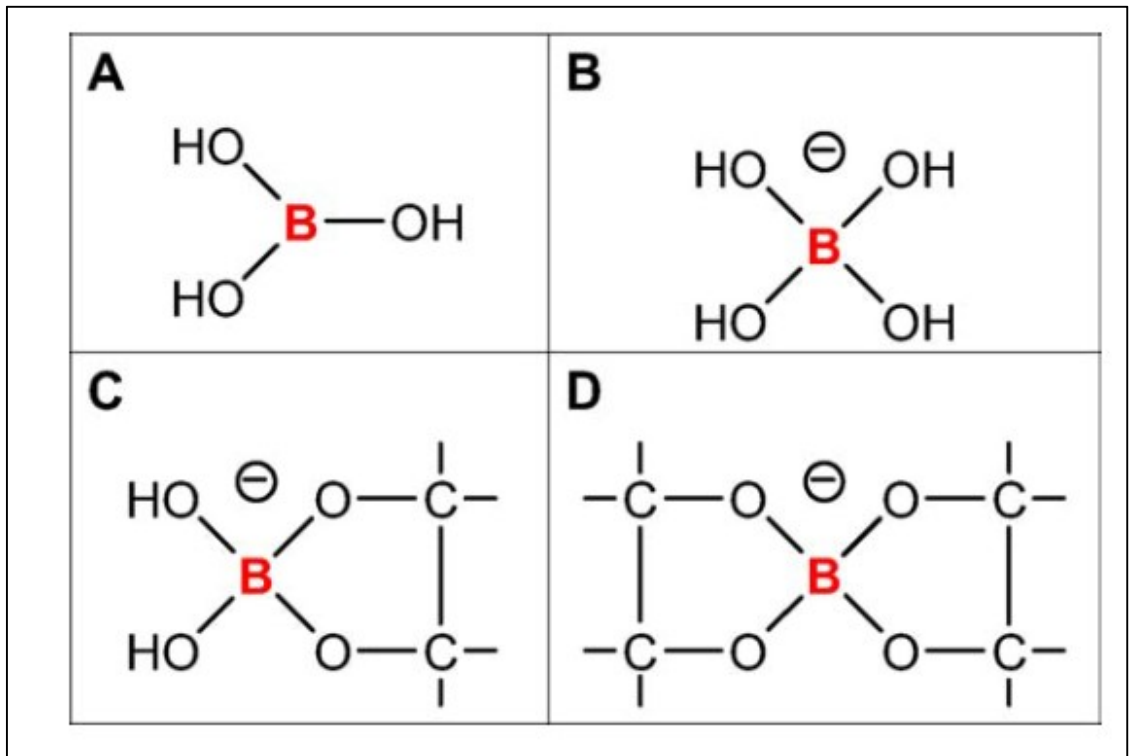
Bitkilerde borun nőkleik asit metabolizmasında, karbonhidrat ve protein metabolizmasında, hőcre duvarı sentezinde, hőcre duvarı yapısında, membran bőtőnlőđő ve fonksiyonunda ve fenol metabolizmasında őrneli rolleri olduğu

düşünülmektedir (Uluişik ve ark., 2018). Bor eksikliği ekin veriminde azalmaya, kalitesinde bozukluklara ya da her iki etkiye birden neden olabilir. Bor eksikliği köklerin uzamasını ve büyümesini hızla engeller. Protein ve çözünür nitrojen bileşenleri bitkilerde bor eksikliğinde azalır. Şeker sentezinde borun doğrudan etkili olduğu düşünülür. Tohum üretiminde borun rolü çok önemlidir çünkü orta ve şiddetli bor eksikliğinde bitkiler fonksiyonel çiçekleri üretmede başarısız olur ve tohum üretemeyebilir (Gupta, 2016). Yeterli bor alımı döllenme ve meyve oluşumunun artmasına yardımcı olur çünkü polen tüpünün oluşumu ve polenlerin çimlenmesinde yer alır (Khaliq ve ark., 2018). Membran fonksiyonunun bozulması, membran bağımlı enzimlerin aktivitelerini etkileyebildiği gibi normal büyüme ve gelişim için gerekli olan tüm metabolitlerin geçişini etkileyebilir. Bor hücresel membranın stabilitesini hidroksilce zengin bileşenlerle etkileşerek sağlayabilir (Gupta, 2016). Bor polihidroksil polimerleri, pektin ve polioller gibi hücre duvarı içerikleriyle kompleksler oluşturabilir. Bor, hücre duvarının cis-diol bileşenleriyle esterler oluşturmasından dolayı hücre duvarı sentezi ve stabilitesiyle bağlantılıdır. Bu da hücrelere şekil, güç ve sertlik sağlanmasına yardım eder. Borat ayrıca hidroksil gruplarını içeren biyolojik bileşenlerle bağlantıyı oluşturabilir. Bitkilerde borun ana işlevlerinden biri, ramnogalakturonan II' yle (RG II) esterler yapma yeteneğine sahip olması şeklinde tanımlanır (Khaliq ve ark., 2018). Borun moleküler olarak öncelikli işlevi, bitki hücre duvarındaki pektinle çapraz bağlarıdır. Pektin, kompleks bir polisakarittir ve bitki hücre duvarı yapısının önemli bileşenidir. Borat, hücre duvarı stabilitesi ve normal yaprak uzaması için esansiyel olan pektin ramnogalakturonan II (RG-II)' nin apioz rezidüleriyle çapraz bağlar kurar (Kobayashi ve ark., 1996; O'Neill ve ark., 2004). RG II pektinli bir polisakarittir ve cis-diol bağlarıyla borat esterlerine kovalent olarak bağlanır. Pektinli bu sistemle boratın çapraz bağlanması hücre duvarını fiziksel olarak güçlendirir ve hücre adezyonunda önemli rol oynar (Uluişik ve ark., 2018). Ayrıca, bor eksikliğinde, RG-II dimer şeklinde azalma ve hücre duvarlarında anormal şişkinlik meydana gelir (Khaliq ve ark., 2018).

#### **2.4.2. Bor ve mikroorganizmalar**

Heterosistoz siyanobakter ve Frankia cinsinin aktinomisetleri gibi belirli bakteriler için borun gerekliliği saptanmıştır (Bolanos ve ark., 2004). Her iki çeşit mikroorganizma da büyüme ve nitrojen fiksasyonu için bora ihtiyaç duyar.

Siyanobakteri (Cyanobacteria)'nin bazı türlerinin nitrojen fiksasyonu için özel hücreler olan heterosistleri vardır. Borun, heterosistlerin glikolipidlerinin birbirlerini etkilemesinde yer aldığı ve onları stabilize ettiği belirtilmiştir (Uluşık ve ark., 2018). Nitrojen fiksasyonu ( $N_2$ -sabitleme) altında büyüme sırasında oksijenin nitrojenle zehirlenmesine erişimini önlemek için bu tür mikroorganizmalar zarflarının stabilitesi için bora gereksinim duyarlar. Beklenildiği gibi bora özellikle ihtiyaç duyan hücreler Anabaena'daki (bir siyanobakter cinsi) ve Frankia'nın veziküllerindeki nitrojen içeren heterosistlerdir. Bu zarfların bor tarafından stabilitesi onların değişik kimyasal bütünlükleri düşünüldüğünde şaşırtıcıdır. Heterosistlerde özel glikolipidlerin ince tabakalı iç katmanında bor vardır. Bunun tersine, Frankia'da bor, glikolipitten ve nötral lipidlerden oluşan çoklu tabakalı vezikül duvarındadır. Bu lipidler hopanoid bakteriyohopanetretolu (Berry ve ark., 1991) içeren uzun zincirli polihidroksil yağ asitleri ya da alkollerle beraberdir. Bütün bu bileşenler serbest diol gruplarınca zengindir ve boratla bağlanmak için idealdir (Bolanos ve ark., 2004). (Şekil 9). Bor, Azobakter'de bakteriyel nitrojen fiksasyonu için ihtiyaçtır (Uluşık ve ark., 2018). Bacillus boroniphilus'da gelişimi için bora ihtiyaç duyar ve 450 milimolardan (mM) fazla boru tolere edebilir (Ahmed ve ark., 2007).



**Şekil 9.** Borik asit (A), borat anyonu (B) ve onların diol esterlerinin (C, D)

kimyasal yapıları (Bolanos ve ark., 2004).

Bor, biyolojik fonksiyon gösteren yaşayan organizmaların tüm filumlarında (alemler sınıf arasındaki taksonomik bir sınıflandırmadır) yer alır (Khaliq ve ark., 2018). Borun, mikrobiyal sistemlerin fizyolojik ve metabolik aktivitelerinde önemli rolleri vardır. Bor içeren ilk doğal bileşen gram-pozitif bakterilerde aktivite gösteren bir antibiyotik olan Boromisindir (*Streptomyces antibioticus* tarafından üretilir) (Uluşık ve ark., 2018). Bor, borofisin, aplasmomisin (*Streptomyces griseus* tarafından üretilir (Uluşık ve ark., 2018)), tartrolon (*Sorangium cellulosum* tarafından üretilir (Uluşık ve ark., 2018)) ve boromisin (Rezanka ve Sigler, 2008) gibi mikrobiyal antibiyotiklerin bir bileşenidir, bakteriyel çekirdek algılayıcı sinyal molekülünde, oto-indükleyicide (AI-2) ve vibriyoferrinde (bor içeren bir demir taşıyıcısıdır ve marin bakterium tarafından üretilir (Uluşık ve ark., 2018)) bulunur (Khaliq ve ark., 2018). Son zamanlarda bakteri tarafından üretilen, antibiyotik olmayan fakat hücreden hücreye iletişimi sağlayan bor içeren bir biyomolekül bulunmuştur. Bakteriler arası iletişim, otoindükleyici (AI) olarak bilinen ekstrasellüler sinyal molekülünün değişimiyle sağlanmaktadır. Çekirdek algılayıcı olarak adlandırılan bu işlev, antibiyotik üretimi ve virulans faktör ekspresyonu gibi topluluğun birliktelik süreci için bakteriyel topluluğa gen ekspresyonunu düzenlemelerine olanak verir. AI-2, fazla sayıda bakteri türü tarafından üretilir ve her molekülünde bir bor atomu bulunur (Hunt, 2003). Ayrıca *Solenopora jurassica* alginin pembe renginden sorumlu borolitokromda bor bulunur (Wolkenstein ve ark., 2010). Bunun dışında, ATR1'in kodladığı çoklu ilaç rezistans taşıyıcısı sayesinde *Saccharomyces cerevisiae*'nin yüksek bor dayanıklılığı mayalar içinde onu pişirme ve fermentasyonda en yararlı tür yapar. Bu gen ayrıca bazı bakteri türleri, mantar ve düşük ökaryotlara da dağıtılır ve bor maruziyetiyle aktive edilir (Miwa ve Fujiwara, 2010).

### **2.4.3. İnsan ve hayvan sağlığında bor**

Bor ve bileşenleri bir süredir insan ve hayvan metabolizması için yararlı olarak bilinmektedir. İnsanlar için borun gerekliliği belirtilmemiştir bunun yerine Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından muhtemel esansiyel bir element olarak düşünülmektedir (Organization, 1996).

Bor hidroksilasyon reaksiyonlarına katılır bu sayede metabolik birçok süreçte ve biyomoleküllerin sentezinde çeşitli roller üstlenir. Özellikle bor hidroksil grupları olan glikoprotein, glikolipit ve diğer membran molekülleri ile etkileşebilir ve membran bütünlüğünü etkiler. Ayrıca antiinflamatuvar ve antioksidan fonksiyonları sayesinde bor kanser ve yara iyileşmesinde rol alabilir (Gaffney-Stomberg, 2019).

Hayvanlarda borun; karbonhidrat, mineral metabolizması, enerji tüketimi ve birçok enzimin aktivitesinin düzenlenmesi gibi çeşitli metabolizmaları etkilediği düşünülmektedir. Hayvanlarda bor işlevinin moleküler temelleri henüz anlaşılmamıştır (Tanaka ve Fujiwara, 2008). Bor eksikliği kurbağa, zebra balığı, sıçan ve fare gibi organizmalarda üreme ve gelişmeyi etkiler. Ayrıca zebra balığının (*Danio rerio*), gökkuşaklı alabalığının (*Oncorhynchus mykiss*) ve kurbağaların (*Xenopus laevis*) embriyonik gelişimde gereklidir (Uluşık ve ark., 2018). Bor eksikliği olan erkek kurbağalar; atrofiye testis, sperm sayısında azalma ve spermde morfolojik bozukluklar gösterdi. Dişi kurbağalar, atrofiye yumurtalık ve yumurta olgunlaşmasında bozukluk gösterdi. Borun kısıtlandığı diyetle beslenen kurbağalarda bor eksikliği sonucunda nekrotik yumurta ve embriyo ölümlerinde yükselme meydana geldi. Ayrıca bor eksikliği zebra balığı embriyolarında da yüksek mortalitelere neden oldu (Nielsen ve Meacham, 2011).

Borun; steroid hormon metabolizmasında, sağlıklı kemik gelişiminde ve hücre membranının devamlılığının sürdürülmesinde rolleri vardır (Uluşık ve ark., 2018). Gıda seçimi, kişisel ürünlerin kullanımı (antiseptik, koruyucu, plastikleştirici ya da alev geciktirici etkilerinden dolayı bor içeren bileşenler: ilaçlar, kozmetikler, oyuncaklar, deterjanlar, yapıştırıcılar ya da halılar gibi) ve bor içerikli suya bağlı olarak günlük bor alımı değişir (Dinca ve Scorei, 2013). İnsanlar günlük hayatlarında bor içeren birçok ürün tüketir; bir bireyin günlük bor alımı 1-7 mg olabilir. Sebze, meyve, kabuklu yemiş ve bunlardan elde edilen ürünlerde bol miktarda bulunur. Sağlıklı bir insanda bor seviyesi 15 µg/kg (mikrogram/kilogram) ve 80 µg/kg arasında değişir. Bor gastrointestinal sistemden tamamen emilir ve vücutta borik asit olarak bulunur (Uluşık ve ark., 2018). İnsanda borik asidin vücutta dokulara dağılımı hayvanlarla benzerdir. İnsan ve hayvan tarafından alınan borik asit hızla vücut sıvılarına dağıtılır (Bakirdere ve ark., 2010). Borik asit, hayvanlar ve insanlarda metabolize edilmez. Biyolojik sistemler

tarafından borik asidin metabolizması B-O bağlarını koparmak için ihtiyaç duyulan yüksek enerji (523 kJ/mol (kilojoule/mol)) gereksinimi nedeniyle mümkün değildir. Borik asit uygulama yolu ne olursa olsun idrara değişmeden atılır. Hayvanlar ve insanlarda 24 saatten düşük yarılanma ömrüyle atılımı hızlıdır (Murray, 1998). Bor eliminasyonunun yarılanma ömrü 21 saat civarındadır (Khaliq ve ark., 2018). Borik asit kemikten yavaşça elimine edilir (Murray, 1998). Bor öncelikle idrarla olmak üzere, %2'si feçesle ve daha az miktarda safra, ter ve akciğer yoluyla atılır. Doku bor konsantrasyonu öncelikle renal atılım yoluyla genellikle homeostatik mekanizmalarla sabit tutulur ve yüksek bor alımı belirgin olarak plazma düzeyini arttırmaz (Devirian ve Volpe, 2003).

Borun insanların gelişiminde çeşitli besinsel, metabolik, hormonal ve fizyolojik işlevlerde yer aldığı son zamanlarda gösterilmiştir. Özellikle; borun antioksidan etkilere sahip olduğu (Nielsen, 2008), immun sistem fonksiyonlarını düzenlediği (Hunt, 2003), vitamin metabolizması (Hunt, 1994), mineral metabolizması (Nielsen, 2008) ve steroid hormon metabolizmasını (Naghii ve ark., 2011) düzenlediği, kemiklerin dayanıklılığını arttırdığı (Chapin ve ark., 1997) , artrit tedavisinde ve önlenmesinde etkili olduğu (Newnham, 1994), kanserin tedavisi ve önlenmesinde yararlı etkileri bulunduğu (Barranco ve ark., 2007; Korkmaz ve ark., 2007) ve beyin ve kognitif fonksiyonları iyileştirdiği (Penland, 1994; Penland, 1998) belirtilmiştir (Özdemir ve ark., 2019).

Atomik ağırlığının hafifliği ve organik bileşenlere bağlanabilirliğiyle bor biyolojik fonksiyonları etkiler. Genelde toksik değildir ve belirli sınırlarda bor konsantrasyonlarının devamı için hayvanlarda homeostatik kontrol vardır. Diyetle düşük bor alımının belirli hayvanlar arasında gelişimsel bozukluklara neden olduğu gözlenmiştir (Devirian ve Volpe, 2003).

### **Bor ve kemikler**

Borun kemiklerin gelişiminde önemli bir rolü vardır çünkü bor kemik metabolizması ve rejenerasyonunda yararlıdır (Khaliq ve ark., 2018). Bor kemiklerin gelişiminde, mineralizasyonunda ve proliferasyonunda belirgin fonksiyonlar üstlenir. Kemik metabolizmasında gerekli fonksiyonları yerine getiren vitamin D, kalsiyum ve magnezyumla beraber hareket eder (Abdelnour ve ark., 2018).

Kalsiyum, fosfor, magnezyum, vitamin D, florür, çinko, bakır ve bor gibi besinlerin kütle ve dayanıklılık kazanımını sağlayarak kemik fonksiyonlarının normal gelişimini desteklediği bilinmektedir. Bu besinlerin yetersiz tüketimi ya da kemik yapısındaki kayıplara neden olabilen ve sonuçta osteoporoz gibi kemikle ilişkili hastalıkların gelişimiyle ortaya çıkan hastalık varlığında metabolizmadaki değişiklikler atılımın artmasına ve absorpsiyonda kayıplara neden olabilir (Ghanizadeh ve ark., 2014). Osteoporoz, kırılmalara karşı hassasiyetteki artışla karakterize sistemik iskeletsel bir hastalıktır. Birçok vaka yaşlanma ya da menopoza ilişkilidir fakat bazı patolojik durumlar nedeniyle de ortaya çıkabilir (Dessordi ve ark., 2017). Bor eksikliğiyle oluşan kemik yapısındaki ve oluşumundaki değişimler osteoporoz için risk faktörü olabilir. Margarin eklenen kalsiyum fruktoborat (226 mg/gün) ile altı aylık takviyeyle osteoporozlu 100 hastanın 66'sının kemik yoğunluğunda iyileşme gözlemlendi. Bu bulgu osteoporoz tedavisinde kalsiyum fruktoboratın iyi bir destekleyici olabileceğinin belirtilmesini sağladı (Nielsen, 2014).

Borun osteogenesisizde (kemik oluşumu) önemli rolü vardır ve eksikliğinin kemik gelişimini ve rejenerasyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Nielsen, 2008). Bor steroid hormonların üretimini ve aktivitelerini etkiler bu sayede bu iz mineral kalsiyum kaybını ve kemik demineralizasyonunu önlemede yer alır. Bor takviyelerinin önemli derecede hem kalsiyumun hem de magnezyumun üriner atılımını azalttığı ve östradiolun serum düzeyini ve kalsiyum absorpsiyonunu menapoz öncesi ve sonrasında kadınlarda arttığı tekrar tekrar gösterilmiştir (Pizzorno, 2015). İnsan çalışmalarındaki bulgular borun kalsiyum metabolizmasını etkilediğini belirtir. Örneğin; postmenopozal kadınlarda diyetdeki düşük bor (0,36 mg/gün) alımına yapılan bor takviyesi (3 mg/gün) üriner kalsiyum atılımının %5 artmasına neden oldu. Benzer bir olayda tipik olarak kendi seçimleriyle beslenen serbest yaşayan hem sedanter hem de atletik menapoz öncesi kadınlarda ortaya çıktı. Bor takviyeli batı diyetleri üriner kalsiyum kaybını arttırdı. Bu bulgular intestinal kalsiyum absorpsiyonundaki artışı etkileyebilir çünkü diyetel kalsiyumdaki artış sıklıkla üriner atılımdaki artışla sonuçlanır (Hunt, 2012). Borun ayrıca vitamin D kullanımında da yararlı etkileri vardır. Borlu takviyeler vitamin D eksikliğinde hayvanlarda kemiklerin büyümesini uyarır ve vitamin D eksikliğinde ortaya çıkan mineral metabolizmasındaki fonksiyon bozukluklarını azaltır (Pizzorno, 2015). Düşük vitamin D eksikliği kemik yapısını bozar, alkalen fosfatazın plazma

konsantrasyonlarını yükseltir ve vücut ağırlığını azaltır. Büyüyen raşitik civcivlerde diyetsel bor önemli miktarda kemik büyüme kıkırdağının bozulmuş histomorfometrik belirtilerini hafifletti ve alkalen fosfatın serum konsantrasyonlarındaki artışı azalttı (Hunt 2012).

Diyetle alınan borun kemiklerin normal gelişimi ve fonksiyonunda önemli olduğuna dair birçok kanıt vardır. Bor eksikliği kurbağalarda (Fort ve ark., 2000) uzuvların anormal gelişimine ve civcivlerde büyüme levhasının olgunlaşmasında gecikmelere neden oldu (Hunt ve ark., 1994). Diyetsel bor eksikliği domuzlarda ve sıçanlarda kemik sağlamlığını azalttı. Vertebral kemiğin trabeküler mikromimarisi bu elementten yoksun sıçanlarda bozuldu (Hunt, 2012). 0.1 mg bor/kg içerikli diyetle beslenen sıçanlar 3 mg bor/kg diyetle beslenen sıçanlarla karşılaştırıldığında mikrobilgisayarlı tomografide dördüncü lomber omurga, azalmış kemik hacmi ve trabeküler zayıflık ve artmış trabeküler ayırım ve yapı model indeksiyle ilişkiliydi (Nielsen ve Stoecker, 2009). Benzer şekilde farelerde deneysel diş çekiminin sonrasında süngerimsi kemik iyileşmesi (alveolar kemik) gibi süngerimsi kemikteki modelleme ve yeniden modellemeler diyetsel bor alımındaki eksiklikle bozuldu (Hunt, 2012). Bor eksikliğinin (0.07 karşısında 3 mg/kg diyet) ayrıca ratlarda diş çekimi sonrası hızla başlayan alveolar kemik onarımını azalttığı gösterilmiştir. Bor eksikliği osteoblast (genç kemik hücresi) yüzeyini azalttı ve diş çukurundaki canlılığını kaybetmiş kemik oluşma yüzeyi arttı. Ayrıca, dokuz haftalık bor eksikliği farelerde diş çekimi olmaksızın alveolar kemik oluşumunu bozdu (Nielsen 2014).

Kemik doku mühendisliği ve in situ kemik doku rejenerasyonunda kullanılan biyoaktif camlarla yapılan son çalışmalar kemik oluşumu için borun yararlı olduğunu destekleyen kanıtlar sunar. Biyoaktif camlar bor içerecek şekilde değiştirildiğinde kemik oluşumu arttırılır (Wu ve ark., 2011). Bu artışların bazısı yara iyileşmesi ve doku mühendisliği için önemli olan anjiyogenezis üzerindeki etkiden oluşabilir. Borosilikat biyoaktif camın iyonik çözünme ürünü bıldırcın embriyosunda anjiyogenezisi arttırdı (Nielsen, 2014).

### **Bor ve artrit**



Borun organik bileşenlerdeki hidroksil gruplarıyla kompleksler yapabilmesinden dolayı bor, kortikosteroidleri biçimlendirebilir ve böylece romatoid artrit belirtilerini hafifletir. Su ve topraktaki bor seviyeleri yüksek olan Avustralya su ve toprakta daha düşük bor içeren yerlerle karşılaştırıldığında bu yerlerdeki iskelet-kas hastalıkları vakalarının yarısı kadar sayıda vaka Avustralya’da bildirilmiştir (Devirian ve Volpe, 2003). Osteoartrit tedavisinde bor kullanımı için insan klinik kanıtları çift kör plasebo kontrollü takviye denemesiyle ilk defa sağlanmış hastalarla Avustralya’da yürütüldü. Bu çalışmada günlük 6 mg bor (sodyum tetraborat dekahidrat) takviyesine önemli ölçüde olumlu cevaplar osteoartritli 20 hastada görülmüş, sadece plasebo alanların %10’uyla karşılaştırıldığında bor takviyesi alan deneklerin %50’sinde iyileşme olmuştur (Pizzorno, 2015). Ülkeler arasındaki karşılaştırma artrit varlığıyla topraktaki bor seviyelerinin ve akabinde besinsel bor tedarikinin arasında negatif bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Ayrıca artritik kemiklerin bor içeriği sağlıklı kemiklere göre daha azdır (Devirian ve Volpe, 2003).

Borun aritri hafifletebileceğini belirtilen daha yeni çalışmalar, sebze ve meyvede doğal olarak bulunan bir bor kompleksi olan kalsiyum fruktoboratla yapılan günlük 6 mg bor takviyesinin osteoartritli 20 hastada hafif, orta ya da şiddetli öznel belirtileri hafiflettiğine dair bir raporu (Miljkovic ve ark., 2009) içerir. 8 haftalık bir takviyeden sonra hafif ya da orta osteoartritli hastaların %80’inde ağrı kesici kullanımında azalma olduğu ya da kullanımının bırakıldığı belirtilmiştir (Nielsen, 2014). Günlük kalsiyum borat şeklinde 12 mg bor takviyesi alan şiddetli aritri olan hastalarda hareketlilik ve sertlikte daha hafif iyileşmeler oldu fakat ağrı kesici kullanımında belirgin bir azalma belirtilmedi. Bu çalışmadaki bulgular tedavinin kör olmaması ve plasebo kontrol grubunun olmaması nedeniyle zayıftır. Sonradan çift kör, plasebo kontrollü pilot bir çalışma sistemik inflamasyonda kalsiyum fruktoboratın etkilerini değerlendirmek için orta yaşlı ve diz osteoaritri olan deneklerle yapıldı (Scorei ve ark., 2011). 15 gün boyunca plasebo ya da günlük 3, 6 ya da 12 mg kalsiyum fruktoborat şeklinde bor takviyesiyle her grupta 15 hastanın olduğu 72 hastayla başlayan çalışma 60 hastayla tamamlandı. Tüm bor alan gruplar bir araya getirildiğinde inflamatuvar stres biyobelirteçleri olan serum C-reaktif proteini, plazma fibrinojeni ve eritrosit sedimentasyon oranı plaseboyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileşti. İlginç olarak günlük 3 mg bor verilen grup plazma fibrinojeni ve serum C reaktif

proteininde en büyük iyileşmeyi gösterdi (Nielsen, 2014). Diyetle alınan yüksek bor seviyesinin (20 µg/g) düşük bor seviyesiyle (< 0.2 µg/g) karşılaştırıldığında sıçanlarda artrit başlangını ertelediği ve şiddetini azalttığı bir çalışmada gösterildi. İn vitro 0-20 µg/mL arasındaki bor, borca yoksun olan sıçanlardan alınan dalak hücrelerinin büyümesini önledi bu da bor, T hücre aktivitesini önleyerek destekleyici kaynaklı artriti hafifletebilir hipotezinin oluşmasını sağladı (Devirian ve Volpe, 2003).

### **Bor ve hormonal etkileri**

Borik asit uygulaması birçok fizyolojik değişikliğe neden olur ve bu değişimler arasındaki değişimler kemik, kas, inflamatuvar cevaplar ve plazma hormon düzeylerindeki değişimlerdir. Deneysel olarak memeli diyetindeki bor eksikliğiyle en fazla ilişkili değişiklik kemik gelişimi, immünolojik cevaplar ve bazı mental fonksiyonlar olmak üzere bor eksikliği birçok fonksiyonu etkileyebilir. Bor içeren bileşenlerin enzimatik aktivite, steroid hormon metabolizması ve kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) ve magnezyum (Mg<sup>+2</sup>) gibi diğer mikrobelerinlerin metabolizmasını ve aktivitesini etkilediği iyi belgelenmiştir. Bundan dolayı bazı bor içeren bileşenler artrit, metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarında terapötik ajan olarak kullanılabilir (Bello ve ark., 2018). Vitamin D, östrojen, tiroid hormon, insülin ve progesteronu da içeren hormonların fonksiyonlarına borun yararlı etkileri olduğu sayısız çalışmada belirtilir (Nielsen, 2014).

Borun, serumdaki 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> (25[OH]D<sub>3</sub>) seviyesini arttırdığı hayvan deneylerinde (Dupre ve ark., 1994; Hunt, 1994) ve vitamin D eksikliği olan insan deneylerinde gösterilmiştir (Nielsen ve ark., 1990; Miljkovic ve ark., 2009). Orta yaşta kadın ve erkeklerden oluşan düşük bor alımlı (0.23 mg B/2000 kcal (kilokalori)) ve ayrıca magnezyum ve bakır alımının da düşük olduğu 63 günlük klinik bir çalışmada (n=15) ek olarak 49 gün boyunca devam eden bor takviyesinden sonra (3 mg/gün sodyum borat şeklinde) 25(OH)D<sub>3</sub> önemli ölçüde yükseldi. 63 günlük bor eksikliğinde 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi 44.9 nM' den (nanomolar) 49 günlük bor doyumluğuyla ortalama % 39' luk bir artışla 62.4 nM' ye yükseldi. Benzer sonuçlar önceden vitamin D eksikliği belirlenmiş orta yaşlı bireylerden (serum 25(OH)D<sub>3</sub>< 12 ng/mL) açık bir pilot çalışmada

(n=13) görüldü. 60 gün boyunca meyvede doğal olarak var olan bir bor içerikli kompleks olan kalsiyum fruktoborat ( $\text{Ca}([\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6]_2\text{B})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) kullanılarak 6 mg/gün bor takviyesiyle 25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri çalışıldı (Miljkovic ve ark., 2009). Çalışma Sırbistan'da yapıldı ve takviye Ekim ayında başlayıp Ocak ayında sonlandırıldı yani çalışma vitamin D durumunun kötü olmasının beklendiği sonbaharın kışa döndüğü bir zamanda yapıldı. Buna rağmen bor takviyesiyle 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi ortalama %20 artışla önemli derecede yükseldi (Pizzorno, 2015).

Bor ayrıca; bazı steroid hormon salınımlarının artışıyla da ilişkilendirilmektedir. Overiyektomi yapılmış 0.4 mg/kg borla beslenen sıçanların diyetine 5 mg/kg bor eklendi (Abdelnour ve ark., 2018), kemik gelişim yoğunluğu, kemik trabeküler hacmi ve trabeküler ayırımın üzerindeki 17 $\beta$ -östradiolün hormonal tedavisinin yararlı etkilerinde bor önemli ölçüde iyileşme sağladı. 17 $\beta$ -östradiolün borla formülasyonu geciken kalsiyum ve magnezyum absorpsiyonunu önemli derecede arttırdı (Khaliq ve ark., 2018). Bor eksikliğiyle tamamlanmamış oosit olgunlaşması, kurbağalarda ekzojen (dış kaynaklı) olarak progesteron uygulamasıyla uyarılamamıştır. Progesteron bor takviyesiyle beslenen dişilerde tohum kesesinin yıkımını başarıyla uyardı (Abdelnour ve ark., 2018). Bor özellikle cinsiyet hormonları olmak üzere steroid hormonların metabolizmasını etkiler. Erkeklerdeki düşük testosteron seviyesini ve menopozal kadınlardaki düşük östrojen seviyesini yükseltti. Sonuçlar 2 aylık ağır vücut egzersizinin profesyonel olmayan vücut geliştiricilerinde testosteron seviyesini bozduğunu gösterdi fakat bor takviyesi bu hormon düzeyini regüle eder. Bor menopozal kadınlarda östrojen üretimini artırabilir ve birkaç günlük tedaviyle kadınlar cinsi enerjilerini geri kazanabilir. Vücutta doğal cinsiyet hormon düzeyini artırır bundan dolayı hormon replasman tedavisine olan farmasötik ihtiyacı azaltır. Bor menopozla sıklıkla ilişkili gece terlemesi ve sıcak basması gibi belirtileri etkileyebilir (Khaliq ve ark., 2018).

Vitamin D'e ilişkin, bor, 24-hidroksilazın aktivitesini baskılar, bu mikrozomal enzim öncelikle 25(OH)D<sub>3</sub> katabolizmasından sorumludur. Borun iyi bilinen postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlar dahil olmak üzere kadınlardaki 17 $\beta$ -östradiol seviyesindeki regülasyonuna ilişkin 17 $\beta$ -östradiol katabolizması da ayrıca mikrozomal enzimlerin komşu hidroksilasyon (24-hidroksilaz gibi) katalizörlüğünde

yürütülür. Bu genel bir hipotezi doğurur: besinle alınan bor, steroid hormonlardaki mevcut hidroksil gruplarıyla hidroksil gruplarını komşu durumuna sokan bir dizi mikrozomal enzimi inhibe edebilir ve bu enzimler 17 $\beta$ -östradiol, 25(OH)D<sub>3</sub> ve 1 $\alpha$ ,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'ü katabolize eden enzimlerdir. Bahsedildiği gibi bor takviyesiyle hem 17 $\beta$ -östradiol hem de 25(OH)D<sub>3</sub> serum konsantrasyonları artar (Pizzorno, 2015).

Besinsel bora cevaben dolaşan insülin konsantrasyonu, elementin glukoz seviyesinin sürdürülebilmesinde insüline olan ihtiyaç miktarını azaltabileceğini belirtir. Örneğin; sıçan modelinde (gece açlığıyla) bor eksikliği plazma insülinini arttırdı fakat glukoz konsantrasyonunu değiştirmede (Hunt, 2012). 0.2 mg/kg borla beslenen ratlara yapılan 2 mg/kg'lık bor takviyesi plazma insülinini azalttı fakat plazma glukoz konsantrasyonunu değiştirmede (Nielsen, 2014). Cıvciv modelinde (Hunt, 2012) borca yoksun cıvcivlerden alınan izole perfüze pankreastan insülin salınım piki borla takviyelenmiş cıvcivlere göre hemen hemen %75 daha yüksekti (Nielsen, 2014).

Bor eksikliği, kurbağa gelişimini sırasında larvada kuyruk absorpsiyon oranını azaltır. Bilinen kuyruk rezorpsiyonunu arttırıcı tiroksinin (T<sub>4</sub>) ortama eklenmesiyle gecikmiş kuyruk absorpsiyonu düzeldi. Domuzlarda yavruyken ve gelişim sırasında düşük bor (1-2 mg/kg) diyetine 5 mg/kg bor eklenmesi serum triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve tiroksin seviyelerini azalttı. 90 günlük bor takviyesi (2.5 mg/gün) perimenopozal kadınlarda 90 günlük plasebo kullanımı sonrasında serum triiyodotironin ve tiroksin düzeyini azalttı (Nielsen, 2008).

### **Bor ve immun sistem-inflamasyon ve oksidatif stres**

Borun immun fonksiyonu etkilediğine dair kanıtlar vardır. Özellikle de normal inflamatuvar süreçleri kontrol etmede diyetsel borun yardımcı olduğuna ait kanıtlar vardır. Bor bu görevi, tipik olarak inflamasyon bölgesinde inflamasyon süresince artan özellikli enzim aktivitelerinin aşağı yönlü regülasyonunu yaparak bir sinyal baskılayıcı şekilde çalışıp yerine getirebilir (Hunt ve Idso, 1999).

Bor durumunun yaralanma ya da enfeksiyona karşı cevabı etkilediğinin bulunduğu birçok çalışma vardır. Bulgular arasında borun enjekte edilen antijenlere cevabı etkilediği yer alır. Artriti uyaran bir antijenin (mineral bir yağ içinde

Mikobakteryum butirikum) enjeksiyonu yapıldığında, bor eksikliğinin (0.1 mg/kg diyetle) olduğu sıçanlara göre bor takviyesi yapılan (2 mg/kg diyetle) sıçanların pençelerinde daha az şişlik olmuş ve doğal öldürücü hücreler ve CD8a+/CD4 hücrelerin dolaşımdaki konsantrasyonları düşük olmuştur (Hunt ve Idso, 1999). Başka bir çalışmada, düşük bor diyetine (0.2 mg/kg) bor takviyesi (20 mg/kg diyetle) sıçanlarda adjuvanın indüklediği (Mikobakteryum tuberkulozis) artiritin başlangıcını önemli ölçüde geciktirdiği saptandı (Nielsen, 2008).

Diyetle alınan borun normal inflamatuvar cevapları kontrol etmede rolü olabilir özellikle çeşitli sitokinin üretimiyle ilgili olması gibi. IFN- $\gamma$  (interferon gama) ve TNF- $\alpha$  üretimi, lipopolisakkarit (bir inflamatuvar ajan) varlığında takviye edilen diyetel borla beslenen domuzlardan izole edildikten sonra kültürü yapılmış periferel kan monositlerinde artmıştır. Aynı hayvanlarda diyetel bor takviyesi fitohemaglutinin (PHA) antijeniyle mücadeleyi takiben lokalize inflamasyonda azalma meydana getirdi (Armstrong ve Spears, 2003). İnsan fibroblastlarıyla (Benderdour ve ark., 1998) yürütülen hücre kültürü çalışmalarında borik asidin eklenmesi her bir hücreden TNF- $\alpha$  salınımını da arttırdı. Plasebo sürecinde <1.0 mg/gün boru vücutlarından atan perimenopozal kadınlar bor takviyesinin yapıldığı süreçte polimorfonükleer lökosit yüzdesinde bir artış gösterdi (Hunt, 2012).

Düşük bor diyetiyle (1-2 mg/kg) 95 gün boyunca beslenen domuzlar intradermal fitohemaglutinin enjeksiyonuyla cilt kıvrım kalınlık cevabında önemli derecede yükselme gösterdi sonra bu domuzlara bor takviyesi (5 mg/kg) yapıldı (Armstrong ve ark., 2001). Düşük bor diyeti (0,2 mg/kg) fizyolojik bor miktarlarıyla (3 mg/kg) tamamlandığında sıçanlara enjekte edilen antijene (insan tifoid aşısı) karşı serum antikor konsantrasyonları iki katından daha fazlaydı (Nielsen, 2008).

Ek bir bor alımının, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesindeki artış ve T hücre proliferasyonundaki artışı kapsayan belli immunostimulan etkileri vardır. Son çalışmalar gösterdi ki; borun immun sistem organlarındaki rolü önemlidir (Khaliq ve ark., 2018). Omurgalılardaki timus ve dalak önemli immun organlardır. Timus hücrel immuniteye aracılık eder ve T-lenfositlerin olgunlaşmasını destekler. Dalak antikor üretir ve immun cevapta aktif olarak yer alır (Abdelnour ve ark., 2018). Uygun düzeydeki bor takviyesi sıçanlarda timik (timusa ait) gelişimi, Fc makrofaj reseptör

ekspresyonunu ve IL-6 sekresyonu destekleyebilir, ayrıca hücrel immun fonksiyonu yükseltir ve NK hücrelerinin dolaşımdaki sayısını artırır. Düşük doz bor takviyesiyle deve kuşunun yavrularında dalak gelişimi gözlenmiştir. Beyaz ve kırmızı pulpa alanları deve kuşu civcivlerde 160 miligram/litre (mg/L) bor dozuyla artmıştır (Haseeb ve ark., 2018). Ayrıca bor immun sistemle ilişkili enzimatik aktiviteyi de düzenler (Devirian ve Volpe, 2003). Piliçlerde 100 mg/L' lik bor takviyesiyle immun organların büyümesi ve gelişimi 2 haftalık civcivlerde hafifçe değişir. T ve B hücrelerindeki farklılaşma ve proliferasyon gelişimin erken döneminde ayrıca etkilenir fakat belirgin sonuçlar olgun piliçlerde görülür (Khaliq ve ark., 2018). Ayrıca 20-40 mg/L borun içme suyuyla alındığı sıçan modelinde IgG (immunoglobulin G) konsantrasyonlarında, IL-4, IFN- $\gamma$  ekspresyonunda belirgin iyileşmeler oldu bununla beraber proliferatif hücre nükleer antijen hücreleri ve dalaktaki CD+3, CD+4 sayıları iyileşti. Düşük miktarda bor uygulamasıyla ayrıca belirgin olarak IL-2 ekspresyonu ve CD+4/CD+8 hücre oranı arttı (Abdelnour ve ark., 2018). Bu demektir ki; hayvan diyetlerine bor takviyesinin hücrel immunitiyi arttırmada güçlü bir fonksiyonu vardır.

Farelerde bor eksikliği inflamatuvar cevapla ilişkili 31 sitokinden ya da kemokinin 30'unu nematod *Heligmosomoides bakeri* ile enjeksiyondan 6 gün sonra azalttı. Buna karşın 21 gün düşük bor eksikliği diyetiyle beslenen farelerde 31 sitokin ya da kemokinin 23'ünde >%100 oranla artış oldu (Nielsen ve Meacham, 2011).

Hücrel antioksidan durum, oksidatif strese karşı hassasiyeti belirler ve oksidatif strese cevapta genellikle değiştirilir. Vitaminler (C ve E), enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz), ve mineraller (selenyum, bor) gibi antioksidanların hücreleri birçok patolojik sürecin başlangıç adımı olan lipid peroksidasyon ve DNA hasarına karşı korudukları gösterilmiştir (Coban ve ark., 2015). Reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe ederek bor, hepatoprotektif ve antigenotoksik etkiler ve antioksidan aktivite gösterir (Acaroz ve ark., 2018). Borun reaktif oksijen türlerinin tahribatında etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Bor takviyesi (3 mg/gün) eritrosit süperoksit dismutaz konsantrasyonlarını bor eksikliği (0,25 mg/gün) olan kadın ve erkeklerde önemli ölçüde arttırdı. Borun düşük dozlarında (5 mg/L gibi) insan kan kültüründe süperoksit dismutaz ve katalazı içeren antioksidan aktiviteleri desteklediği bulunmuştur. Kalsiyum fruktoborat intrasellüler üretilen

süperoksit iyon miktarını azalttığı oksidatif strese maruz bırakılan hücre kültüründe bulunmuştur. THP-1 (akut monositik lösemi hastalarından elde edilen monositik hücre hattı) monositleri kültürüyle yapılan çalışmadan elde edilen bulgular, borun glutatyon eksikliğinde bile inflamatuvar yaralanmayı (lipopolisakkaritle indüklenen bir yapı olan tümör nekrosis faktörü) sınırlayabileceğini belirtmiştir (Nielsen ve Meacham, 2011). Yapılan bir çalışmada borun vücut glutatyon depolarını artırarak ve diğer reaktif oksijen türlerini inhibe ederek oksidatif hasarı sınırladığı belirtilmiştir (Ince ve ark., 2014). Başka bir çalışmada insan kanında antioksidan enzim aktivitesinin düşük doz bor bileşenleri ile arttığı bulunmuştur. Aynı şekilde lökositlerde ROS üretiminin bir pentoz fosfat yolağı bileşeni olan 6-fosfoglukonat dehidrogenaz üzerinde borun inhibisyon etkinliğiyle azalabildiği hipotezlenebilir (Türkez ve ark., 2007). Ayrıca bir çalışmada (Kurtoglu ve ark., 2018) özgün bir antioksidan enzim olarak glutatyon peroksidazın bor takviye edilen gruplarda önemli ölçüde arttığını belirtmiştir (Abdelnour ve ark., 2018).

Organofosfat bileşenleri oksidatif strese neden olur ve organizmalarda antioksidan düzeyinde değişiklik yapar (Coban ve ark., 2015). Güncel bir çalışmada dünya genelinde çok geniş ölçüde kullanılan bir pestisit olan gıdalarla maruziyette insanlarda düşük dozda bile oksidatif strese neden olan malatyonun (organofosfat bir pestisit) düşük dozuna kronik olarak maruz kalan hayvanları bor korumuştur (Pizzorno, 2015). Gastrik gavaş yoluyla 100 mg/kg/gün olacak şekilde malatyon uygulamasıyla malondialdehit, nitrik oksit ve 8-hidroksi-2 deoksiguanozin (8-OHdG) ve karaciğer hasarı belirteçlerinin seviyeleri artmıştır. Kanda, böbrekte, karaciğer ve beyinde asetilkolin esterazı ve glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerini azaltmıştır. 5, 10, 20 mg/kg/gün bor uygulaması, malatyonun neden olduğu oksidatif stres, lipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktivitelerindeki baskılanmayı tersine çevirmiştir. Bor malatyon kaynaklı oksidatif stresi azaltmış, antioksidan savunma mekanizmasını arttırmış ve sıçanlarda hasar gören karaciğer, böbrek ve beyin dokularını rejenere etmiştir (Coban ve ark., 2015).

### **Bor ve diğer mineraller**

Borun sıçanlarda ve tavuklardaki kalsiyum (Ca) kullanımındaki rolü gösterilmiştir. Diyetsel bor (30 ve 60 ppm) Ca ve fosforca (P) yoksun bir diyetle beslenen civcivlerde kilo alımını düzeltir (Bozkurt ve ark., 2012). Bor takviyesiyle (5-

20 ppm), hem yeterli Ca hem de Ca eksikliği olan diyetlerle beslenen sıçanlarda Ca'nın bağırsak absorpsiyonunda iyileşmeler olduğu gözlenmiştir. Luminal Ca konsantrasyonlarındaki artış, gastrik asit sekresyonunu, hem doğrudan olmayan gastrin salımıyla hem de doğrudan pariyetal hücre aktivasyonu ile uyarır (Kopic ve Geibel, 2013). Bu durum sindirim sürecini arttırabilir ve B takviye edilmiş sıçanlarda besin sindirimini yükselterek kolaylaştırabilir (Abdelnour ve ark., 2018).

Magnezyum (Mg) eksikliği olan civcivlerle çalışan araştırmacılar bor takviyesinin yetersiz magnezyum alımıyla meydana gelen anormallikleri azalttığını bulmuştur (Hunt ve Nielsen, 1988). Bor takviyesi ardından büyüme artmış, plazma Ca ve Mg konsantrasyonları yükselmiş ayrıca kıkırdak kalsifikasyonu inhibe edilmiştir. Araştırmacılar (Nielsen ve ark., 1988), Mg eksikliği olan sıçanlarda magnezyum eksikliğinde diyetel borun yeterli ölçüde alınmamasının daha şiddetli semptomlara neden olduğunu ve diyetin hem magnezyumca hem de metiyonince düşük olması durumunda bor eksikliği belirtilerinin çok daha önemli olduğunu bulmuştur (Devirian ve Volpe, 2003). Bor magnezyum absorpsiyonunu ve kemiklerde depolanmasını önemli ölçüde düzeltir. Bundan dolayı bor, magnezyumun çok sayıdaki yararlı etkilerinde bir unsurdur. İnsan vücudunda Mg'nin yaklaşık olarak %60'ı kemiklerde bulunur (Zofkova ve ark., 2017) ve burada anahtar enzimler için kofaktör olarak kalsiyum metabolizmasını düzenler. Magnezyumun yapısal rolüne, osteoblast ve osteoklast için ve ATP üretiminde esas olan magnezyuma; lipid, protein ve nükleik asit sentezinde yer alan 300'den fazla enzim için kofaktör olarak yaşayan tüm hücrelerde ihtiyaç duyulur. Pozitif yükünden dolayı magnezyum hücre membranını stabilize eder, kalsiyum etkilerini dengeler ve sinyal dönüştürücü olarak çalışır (Pizzorno, 2015).

### **Bor ve kanser**

Borun en yakın zamanda belirtilen yararlı etkilerinden biri bazı kanser tiplerindeki riski azaltmasıdır. Borun belirtilen bu yararı, diyetel borla prostat kanseri arasındaki zıt ilişkinin bulunduğu bir epidemiyolojik çalışmayla başlamıştır (Cui ve ark., 2004). O zamandan beri çalışmalar borun; bazı tip kültüre edilmiş prostatta, göğüs kanseri hücrelerinde ve çıplak farelerde (timüs bezlerini etkisiz hale getiren genetik mutasyon sonucunda aşırı derecede azalan T-hücreleri yüzünden bağışıklık sistemi devre dışı bırakılan laboratuvar faresi) insan prostat adenokarsinom tümöründe



büyüme yi inhibe ettiğini göstermektedir (Nielsen, 2014). Borca zengin diyetler ve su ve toprağın borca zengin olduğu bölgeler; prostat, göğüs, servikal (rahim ağzı) ve akciğer kanserini içeren birçok kanser tipindeki düşük riskle ilişkilendirilir. Bor içeren bileşenler kanserli hücrenin fizyolojini ve çoğalmasını çeşitli mekanizmalarla engeller. Bu mekanizmalar arasında; serin proteaz inhibisyonu, NAD dehidrogenaz inhibisyonu, mRNA birleşme ve hücre bölünmesi inhibisyonu, reseptör bağlama taklidi ve apoptozun uyarılması gibi mekanizmalar yer alır (Pizzorno, 2015).

Deneysel çalışmalar borun prostat kanserine karşı koruyucu özelliklerinin olduğunu gösterir (Bakirdere ve ark., 2010). Prostat spesifik antijen (PSA) normal ve kanserli prostat epitel hücreleri tarafından üretilen androjenin regüle ettiği bir serin proteazdır ve hala prostat kanseri için en yaygın kullanılan serum belirteçidir. Borik asitin PSA aktivitesini inhibe ettiği gösterilmektedir (Pizzorno, 2015). Borik asit düşük konsantrasyonda kısmen prostat spesifik antijenin (PSA) proteolitik aktivitesini baskılar. Bundan dolayı bor içeren bileşenler PSA'ların aktivitesini düzenlemek için kullanılabilir. Ayrıca PSA aktivitesinin borla baskılanması prostat karsinom gelişiminin önlenmesinde de yardımcı olabilir. Borik asit 60-100 mikromolar ( $\mu\text{M}$ ) konsantrasyonlar arasında prostat kanser hücre hattındaki hücrelerin çoğalmasını baskılar (Bakirdere ve ark., 2010). İnsan prostat kanser tümörlerinin aktarılmış olduğu immun sistemi bozuk farelerin diyetine borik asit katıldığında tümörlerin büyümesinin azaldığı görüldü. Ayrıca; doza bağlı olarak borik asit, büyüme ve proliferasyonu DU-145 ve LNCaP prostat kanser hücre hatlarında inhibe eder (Uluşık ve ark., 2018). Borun bu antikarsinojenik etkileri NAD ve kalsiyum kanallarına olan etkisiyle ilişkili olabilir. NAD'a hücrelerde kolesterol ve yağ üretimi için ihtiyaç duyulur (Belenky ve ark., 2007; Pollak ve ark., 2007). Hücrenin hayatı ayrıca  $\text{Ca}^{+2}$ 'nin hücrenin içine ve dışına doğru hareketine de bağlıdır. Hücre çalışması, NAD/NADP üretiminin engellenmesini etkiler. Borik asitin konsantrasyona bağlı olarak kanserli hücrelerde NAD üretimini ve  $\text{Ca}^{+2}$  salınımını değiştirdiği bulunmuştur. Kanserli hücrenin proliferasyonunun %30-97 oranında borat tarafından engellendiği belirtilmiştir (Barranco ve ark., 2009). Sonuçlar ayrıca boratın doza bağlı etkiler gösterdiğini ve boratın ryanodin reseptörünün agonisti olan adenosin difosfat (ADP) ribozaya bağlanabildiğini gösterir (Khaliq ve ark., 2018). Borik asidin ryanodin reseptörüne bağlandığı böylece  $\text{Ca}^{+2}$  kanalını inaktive halde tutabildiği ileri sürülmüştür.  $\text{Ca}^{+2}$

kanallarının inaktivasyonuna bağlı olarak endoplazmik retikulumun (ER)  $Ca^{+2}$  seviyesinin azalmasıyla ER stresi, sitoplazmik stres granüllerinin üretimini ve eIF2 $\alpha$ /ATF4 yolağı DU-145 prostat hücreleri fizyolojik miktarda borik asitle muamele edildiğinde uyarılır (Henderson ve ark., 2015). alışmalar ayrıca borik asit ve fenilboronik asitin aktin düzenlenmesini etkilediğini ve bundan dolayı DU-145 prostat kanser hücre hattındaki hücre göçünü etkilediğini gösterir. Fenilboronik asitin kanserli hücre göçünün inhibisyonunda daha etkin olduğu bulunmuştur (Uluşık ve ark., 2018).

Borik asitin in vitro olarak 1 milimol/litre (mmol/L) dozda meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği de bulunmuştur. SK-BR-3 ve ZR-75-1 kültürlü meme hücreleri sadece kısmen inhibe edilmiştir, bu etki kültüre edilmiş DU-145 prostat hücrelerindeki etkiden daha az bir etkidir. Ayrıca, 7 gün boyunca hem borik asit hem de fenilboronik asite maruz bırakılan kültüre edilmiş ZR-75-1 hücrelerinde apoptotik bir cevap meydana gelmiştir. Kaspaz-3 aktivitesi, boron bileşenleriyle uyarılan bir sitotik ya da nekrotik ölümdense apoptotik ya da programlı ölümü doğrulamıştır. Hücre bağlılıklarını uyararak  $MgCl_2$ 'ün (magnezyum klorür) aksine borik asit ve fenilboronik asit hücre bağlılıklarını inhibe etmiştir (Elegbede, 2007). Fenilboronik asit doza bağımlı olarak hücre döngüsünün S-fazının engellenmesini bağımsız ZR-75-A hücrelerinde uyarımiştır (Nielsen ve Meacham, 2011).

Serviks kanseri dünyada kadınlarda sık görülen ikinci kanserdir fakat Avrupa ve Kuzey Amerika'daki oranlardan 2-5 kez daha düşük olarak Türkiye'de dokuzuncu sıradadır (Cancer ve Group, 2009). HPV' ler (human papilloma virüs) serviks kanserinin ana nedenidir. HPV-16 ve HPV- 18 serviks kanserlerinin yaklaşık olarak %95'inin nedenini oluşturur ve bor HPV'nin hücre döngüsünü engeller. Serin proteaz inhibitörleri HPV E7 onkogeninin dönüştürü ve ölümsüzleştirici kapasitesini azaltır. Bor insan vücudunda daha çok bir serin proteaz inhibitörü olan borik asit şeklinde bulunur. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar (Korkmaz ve ark., 2007), sudaki yüksek bor oranının HPV'nin transformasyonunun inhibisyonuna yardımcı olabildiğini bunun da servisk kanserinin insidansında azalmayı sağladığını belirtti (Pizzorno, 2015). Yüksek ortalamada bor (8.41 mg/gün) alan 472 kadından ve düşük ortalamada bor (1.26 mg/gün) alan 587 kadından alınan servikal simirlere ait bir çalışmada, düşük bor alan

kadınların 15'inde serviks kanserinin sitopatolojik belirteçleri bulundu fakat yüksek oranda bor alan kadınların hiçbirinde bu belirtiler yoktu (Nielsen ve Meacham, 2011).

Bor, akciğer kanserini azalttığı bilinen hormon replasman tedavisiyle benzer etkilerle kanseri önleyebilir (Pizzorno, 2015). Akciğer kanserli 763 kadından ve 838 sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada bor alımının büyük ölçüde kanser insidansı (oluş sıklığı) zıt bir ilişkisi vardı, olasılık, kadınların hormon replasman tedavisi almaması durumunda önemli ölçüde arttı (Nielsen ve Meacham, 2011).

Borik asit ve bir dizi bor içeren fenoksiasetanilid derivelerinin büyük ölçüde hipoksi-indüklenebilen faktör 1 (HIF)' i inhibe ettiği de gösterilmiştir (Shimizu ve ark., 2010). HIF'ler heterodimerik ( $\alpha/\beta$ ) transkripsiyonel faktörlerdir ve anjiyogenez faktörlerinin ekspresyonlarının en büyük fizyolojiksel uyarıcılarıdır. Anjiyogenez, vücuttaki mevcut kapilerlerden filizlenen yeni kan damarlarının oluşumudur, tümörlerin belirli bir kritik boyutun ötesinde büyümesi için meydana gelmelidir. Tümörün indüklediği anjiyogenezin inhibisyonu birçok çeşit sert tümörün büyümesini önler ve kanser tedavisi için yeni bir yaklaşım sunar bundan dolayı HIF-1 antineoplastik tedavide bir hedeftir (Pizzorno, 2015).

Borik asidin kültüre edilmiş hem meme hem de prostat kanser hücrelerde apoptozisi indüklemesi yoluyla fokal adezyon kinazdaki değişiklikler muhtemel bir etki mekanizması olarak hedeflenmiştir. Fokal adezyon kinaz birçok insan kanser hücre hatlarında aşırı eksprese edilir ve integrin aracılı sinyal transdüser yolağında esansiyeldir, hücre göçüne, anjiyogeneze ve inflamasyona/yara iyileşmesine katılır. Fosforilasyon reaksiyonları yoluyla fokal adezyon kinazdaki yapısal değişiklikler apoptozu baskılayan ve hücre göçünü destekleyen hem hücre içi hem de hücre dışı cevapları ortaya çıkarır. Fokal adezyon kinaz fosforilasyonundaki dört katlık bir azalmayla beraber kaspaz-3 artışı kanserli hücrelerdeki apoptotik aktiviteyi uyaran borik asit tedavisiyle meydana geldi (Nielsen ve Meacham, 2011).

Şeker-borat esterleri bor taşıyıcısı gibi hareket eder, normal hücreye göre kanserli hücre içindeki borat konsantrasyonu artmış olur. Hücre içi borat konsantrasyonundaki artış sadece borat taşıyıcılarını aktive etmekle kalmaz ayrıca büyümenin inhibisyonu ve apoptozise de yol açar. Normal hücreler üzerinde zararlı

etkiler oluşmaz çünkü sağlıklı diyetdeki 1-10 mg/gün olan borat miktarı kolaylıkla hücreden atılır. Kanserli hücrelerin ayrıca şeker taşıyıcılarını genellikle aşırı eksprese etmesi (aşırı üretir) ve borat atılımını azaltması, şeker-borat esterini umut verici kemopreventif bir ajan haline getirir (Scorei ve Popa, 2013).

Borat ayrıca NAD ve FAD ile ribozil cis-hidroksil gruplarıyla bağlanarak kompleks bileşenleri oluşturur ve bu kofaktörlere (NAD, FAD) ihtiyacı olan oksidoredüktaz enzimlerinin aktivitelerini engeller (bu enzimler ksantin oksidaz, aldehit dehidrogenaz gibi enzimlerdir). NAD ve NADH'a borun öncelikli bağlanması çeşitli dehidrogenaz temelli reaksiyonları ve enerji üreten biyokimyasal döngüleri etkileyebilir ayrıca; sitrik asit (Krebs) döngüsünü ve glikolizi azaltır fakat riboz fosfat yolağını uyarır (Altinoz ve ark., 2019). Enerjistik kazanımın ana yollarını kapatmak, kanser hücresi için zararlı olabilir çünkü yüksek proliferatif oran ve metabolizmaları nedeniyle enerjiye daha fazla talepleri vardır (Altinoz ve ark., 2019). Bor ayrıca glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz ve GPD'i yani pentoz fosfat yolağındaki esansiyel enzimi engeller ve bor eksikliği durumunda pentoz fosfat yolağının artmış aktivitesi nedeniyle insülin salınımı artar (Korkmaz ve ark., 2007). Kanser gelişim riskini insülin direnci arttırdığı için insülin direnciyle ilişkili kanser riskini borun azaltıp azaltmayacağını araştırmak çok çekici olabilir (Altinoz ve ark., 2019). Borik asit karbona yapısal benzerliğini kullanan ılımlı bir Lewis asididir bu sayede peptidazlar, transpeptidazlar, proteazomlar, proteazlar, nitrik oksit sentaz ve arjinaz enzimleri gibi birçok farklı karbon içeren molekülü yarışmalı olarak inhibe eder (Bradke ve ark., 2008). Proteazomal fonksiyonun blokajı FDA onayı alan ilk bor içerikli ajan olan antineoplastik Bortezomib'in gelişimini sağladı. Miyeloid hücre arjinaz aracılı L-arjinaz eksikliği, T-hücrelerinin spesifik immun cevaplarını engeller ve immun takipten kanserli hücrelerin kaçışlarındaki ana mekanizmalardan biri gibi hareket eder (Munder, 2009). Bu nedenle arjinaz aktivitesinin blokajı kanser tedavisinde malignan hücrelere karşı T-hücre cevabını arttırarak yararlı olacaktır (Altinoz ve ark., 2019). Histon deasetilaz inhibitörleri (HDI) kanser ve nörolojik hastalıklar için potansiyel terapötiklerdir çünkü gen ekspresyonunu değiştirmedeki yetenekleri sayesinde büyümenin önlenmesini ya da apoptozisi kanserli hücrede uyarır ve normal hücre farklılaşmasını attırır (Pizzorno, 2015). HDI'lerle kanserin epigenetik tedavisi için çalışılmaktadır. Borik asit histon deasetilazın aktivitesini sıçanlardaki yüksek teratojenik düzeylerde (1000 mg/kg) inhibe

eder (Di Renzo ve ark., 2007) fakat bu aktivitenin tolere edilebilir dozlarda elde edilmesi pek olası değildir (Altinoz ve ark., 2019). Borik asit ve deriveleri, trombin ve belirli kuagülasyon faktörlerini içeren serin proteazı serin hidroksil gruplarıyla kompleksler oluşturarak inhibe eder (Sutherland ve ark., 1998). Serin proteaz tümörlü hücre birikiminde yer alır (Sugihara ve ark., 1991). Plateletlerle tümör hücrelerinin agregasyonu ve yığınların oluşumu dolaşan tümörlü hücreleri kayma gerilimi ve immünolojik saldırıdan koruyabilir, borik asit derivelerinin serin proteaz inhibitör ve antikoagulan etkisi metastazı önleyebilir (Altinoz ve ark., 2019).

Borun biyokimyası sayesinde olası etkilerinin mekanizmaları belirlenir. Borik asit organik bileşenlerin hidroksil gruplarıyla esterler yapar bu da öncelikle hidroksil gruplarıyla komşu konumda ve bir cis yönünde olması halinde meydana gelir. Bu özellik, birçok önemli biyolojik şekerle kompleksler oluşumunu sağlar. Bu şekerler arasında adenozinin bileşeni olan riboz yer alır. Son bulgular borun farklı yararlı etkilerinin, adenozin ya da adenozin prekürsöründen oluşan oluşumlar gibi biyomoleküllerin davranışı ya da varlıklarını etkilemesiyle ortaya çıktığını belirtir. Bu biyomoleküller arasında, hayvan dokusundaki bilinen diğer bor ligandlarından daha yüksek olan bor affiniteleriyle S-adenozilmetiyonin ve diadenozin fosfat yer alır (Ralston ve Hunt, 2001). Diadenozin fosfat tüm hayvan hücrelerinde vardır ve nöronal cevapla ilişkili sinyal nükleotid olarak işlev görür. S-adenozilmetiyonin vücutta en sık kullanılan enzim substratlarından biridir (Loenen, 2006). S-adenozilmetiyonin'in yaklaşık %95'i; DNA, RNA, protein, fosfolipit, hormon ve transmitter aktivilerini etkileyen metilasyon reaksiyonlarında kullanılır. Metilasyon reaksiyonları S-adenozilhomosistein oluşumuyla sonuçlanır bu da homosisteine hidrolize olur (Nielsen, 2014). S-adenozilmetiyonin oluşumu ve kullanımını üzerindeki etkisi yoluyla bor biyoaktivitesinin meydana geldiği hipotezi, 0.05 ile 0.15 mg/kg arasında borla beslenen sıçanların 3 mg/kg bor takviyesiyle beslenen sıçanlarla karşılaştırıldığında 0.05 ile 0.15 mg/kg arasında borla beslenen sıçanlardaki artmış plazma homosisteini ve azalmış karaciğer S-adenozilmetiyonin bulgularıyla desteklenir (Nielsen, 2009). Dolaşan yüksek homosistein ve S-adenozilmetiyonin eksikliği; artrit, osteoporoz, kanser, diyabet ve bozulmuş beyin fonksiyonu gibi birçok hastalıkta yer almaktadır ve bu hastalıklar günde 3 mg'dan fazla ya da 3 mg'a eşit dozda bor alımıyla yararlı bir şekilde etkilenebilir (Pizzorno, 2015).

Bor temelli ilaçlar; antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve diğer hastalığa özgü aktiviteleriyle günümüzde terapötik ajanlar olarak kullanılmak üzere geliştirilmektedir. Boru aktif element olarak içeren Bortezomib, multiple miyelom ve Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde proteazom inhibitörü olarak onaylanmıştır ve mevcut ilaçlardaki etkililik ve gücü iyileştirme umuduyla birçok diğer bor içeren bileşenler çeşitli klinik çalışma fazlarındadır (Das ve ark., 2013).

Bor Nötron Yakalama Tedavisi (BNCT-Boron Neutron Capture Therapy), bor bileşenini kullanarak normal hücreyi ayırıp selektif olarak tümör hücreleriyle muameleyi amaçlayan bir tekniktir (Nedunchezian ve ark., 2016). BNCT, borun ( $^{10}\text{B}$ ) nötron yakalama reaksiyonunu ve hücre ölümünü sağlamak üzere bunu izleyen nükleer fizyon reaksiyonunu kullanan yeni bir kanser tedavi yöntemidir (Hawthorne ve Lee, 2003). BNCT, konvansiyonel radyoterapilerin yan etkilerini azaltmakla beraber selektif olarak kanser hücrelerini yok etmeyi hedefleyen bir radyoterapi şeklidir (Akan ve ark., 2014). BNCT'nin radyasyon tedavisinde çevredeki sağlıklı doku üzerinde önemli ölçüde daha az zararlı etkilerle bölgesel selektivite sağlama yeteneği vardır. Bu ilke sağlanabilir çünkü BNCT, iyonize edici radyasyon tedavisinde kullanılan geleneksel yüksek enerjili xray ve gama parçacıklarıyla karşılaştırıldığında düşük enerjili nötron ışını kullanır. Nötron ışınının doğada iyonize olmamasından dolayı öncelikle sadece nötron absorbe eden izotopları ( $^{10}\text{B}$  gibi) içeren dokularda nükleer fizyon (bölünme) ve ardından doku harabiyeti gerçekleşecektir. Borun vücudumuzdaki diğer çekirdeklerden 3 kez daha büyük nötron yakalama kesit alanı vardır (Luderer ve ark., 2015). Ayrıca nötron ışınması tek başına kayda değer bir hücre ölümüne neden olmaması nedeniyle nötron ışınma alanı, tümörü çevreleyen dokularda ışınlama yaparak küçük kalıntılı hastalıkları ve bunu izleyen tümör nüksü ve metastazını yok etmeye yardımcı olmak için genişletilebilir (Wittig ve ark., 2009). Dolayısıyla yeterli nötron ışını penetrasyonu göz önüne alınırsa BNCT etkinliği sonuç olarak bor içeren ajanların selektif-seçici tümör birikimiyle sınırlanır (Luderer ve ark., 2015). BNCT'nin esasları  $^{10}\text{B}$ 'yi tümörlü dokuya hedeflemek, yoğunluğu yüksek doğal nötron radyasyon kaynakları ve tedavi sırasında nötron radyasyonu eş zamanlı doz ölçümleridir. (Akan ve ark., 2014). BNCT ayrı tutulduklarında normal hücreler üzerindeki etkileri çok az olan iki bileşeni bir araya getirir. İlk bileşen, tümör hücrelerinde konsantre edilebilen sabit bir bor izotopudur ( $^{10}\text{B}$ ). İkinci bileşen, bor tarafından absorbe edildiğinde ya da

yakalandığında kısa mesafeli radyasyon üreten düşük enerjili bir nötron ışınıdır. Tümörlü bölgede bu iki durumun kombinasyonu malignan dokuyu harap edebilen yoğun radyasyon salar. BNCT radyoaktif olmayan ve doğal olarak bulunan borun yaklaşık olarak yüzde 20'sini oluşturan  $^{10}\text{B}$ 'nin absorbe ettiği nötronla ışınlaması sonucu meydana gelen nükleer reaksiyon temeline dayanır. Yakalanan nötronlar termal ya da yavaş nötronlar olarak adlandırılır. Düşük enerjili (.025 elektron volt) olduklarından doku hasarları azdır. Bir  $^{10}\text{B}$  atomu bir nötron yakaladığında stabil olmayan  $^{11}\text{B}$  izotopu oluşur.  $^{11}\text{B}$  izotopu anında bölünür ve lityum 7 çekirdeği ve enerjistik alfa parçacıkları meydana getirir. 2.79 milyon elektron voltunda enerji taşıyan bu ağır parçacıklar yüksek bir letal radyasyon şeklidir (Barth ve ark., 1990).

### **Bor ve beyin fonksiyonu ve bilişsel performans**

Birçok hayvan ve insan çalışmasından alınan veriler borun hücre membran fonksiyonunda, mineral ve hormon metabolizmasında ve enzim reaksiyonlarında rol oynayabileceğini belirtir (Penland, 1994). Bor, beyin fonksiyonları aktivitesi için esansiyeldir çünkü eksikliğinin muhtemelen santral sinir sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır (Khaliq ve ark., 2018). Hem hayvan hem de insanlarda beyin elektriksel aktivitesindeki değerlendirmeler, bor eksikliğinin (0.12  $\mu\text{g/g}$  diyetle borik asit olarak) beyin elektriksel aktivitesinde azalmayla sonuçlandığını göstermektedir (Pizzorno, 2015). Penland (Naghii ve Samman, 1997), sıçan ve insan kullanarak diyetel bor ve psikolojik fonksiyon arasında muhtemel herhangi bir ilişkiyi bulmak üzere birçok çalışma yürüttü. Yetişkin sıçanlardaki bor eksikliğinin beyindeki elektriksel aktivitede depresif zihinsel uyanıklığı belirten yüksek frekansları düşürdüğü ve düşük frekansları yükselttiği gösterilmiştir (Devirian ve Volpe, 2003), bu da azalan uyarılmayla tutarlı olarak borun, hayvanlarda beyin aktivasyonunun devamlılığında önemli bir rol oynayabileceğini belirtir (Pizzorno, 2015). Sağlıklı yetişkin insanlardan alınmış benzer sonuçlar, düşük bor alımının çeşitli kognitif ve psikomotor yeteneklerin önemli ölçüde azalmasıyla ilişkili olmuştur (Benderdour ve ark., 1998). Beyin ve psikolojik fonksiyonları ölçen insan deneyleri yetersiz diyetel bor alımının elektroensefalogram (EEG)'da daha düşük frekans aktivitesine neden olduğunu ayrıca daha az olumlu bilişsel ve motor performans gösterdi (Devirian ve Volpe, 2003). İnsanlarda bor eksikliği (<0.3 mg/gün); motor hızı ve motor yeteneğindeki görevlerde, dikkat ve kısa

dönem hafızada daha zayıf bir performansla sonuçlandı. Bunun dışında sağlıklı erkek ve kadınlarla yürütülen bir dizi deneyde, 42 günden 73 güne varan kısa süreli kısıtlı bor alımının beyin fonksiyonunu ve kognitif performansı zıt yönde etkilediği bulundu. Benzer tipik etkilerin spesifik olmayan beslenme bozukluğu ve ağır metal zehirlenmesindeki cevaplarda gözlemlendiği en çok tutarlı EEG bulguları, düşük bor alımının düşük frekansta daha fazla aktivite ve EEG spektrumundaki baskın frekanslar olan yüksek frekansta daha az aktivite yönündeki bir değişimle sonuçlanması olmuştur. Düşük frekans aktivitesinin yükselmesi; azalan zihinsel uyanıklık durumunun özelliğidir, uyanıklığın sergilenmesinde ve psikomotor işlerdeki daha düşük beceriyle ilişkilidir ve bozulmuş hafıza performansı ile ilgili bulunmaktadır (Pizzorno, 2015). Bor eksikliği olan deneklerdeki yüksek frekans aktivitesindeki düşme, hafıza bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir (Khaliq ve ark., 2018). Sıçanlarla yapılan bir çalışma diğer besinlerin de eksik olduğu diyetle kombine olarak düşük borlu diyetin beyin fonksiyonu üzerinde muhtemelen olumsuz etkilerinin olduğunu belirtmiştir (Hegsted ve ark., 1991). 2.72 ppm bor içeren yüksek borlu diyetle beslenen sıçanların aksine vitamin D eksikliği olan 0.158 ppm bor içeren düşük bor diyetiyle beslenen sıçanlarda azalmış kalsiyum ve fosfor dengesi bulundu. Vitamin D eksikliğiyle beraber bor eksikliği; beyin dokusunda bor eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkan değişikliklerin doğrudan bir ölçüsü olan beyin korteksinin kalsiyumunda artma ve serebellum (beyincik) fosforunda azalma gösterdi (Devirian ve Volpe, 2003). Deve kuşunda borun beyin üzerinde olumlu etkileri vardır ve efektif bir doz beyin gelişimine yardımcı olur. İçme suyuna 160 mg/L borun ilave edilmesiyle deve kuşu beyninin histolojik yapısı, nöral hücrelerin gelişiminde bir artma gösterdi. Bu dozda ayrıca apoptozisin inhibisyonu da gözlemlenmiştir (Tang ve ark., 2016). Borun beyin fonksiyonu ve beyin davranışı üzerindeki etkilerinin sinir impulslarının iletimini etkileyen membrandaki değişikliklere bağlı olduğu varsayılmaktadır (Khaliq ve ark., 2018).

### **Bor ve toksik etkileri**

Borun letal (ölümcül) düzeyine ilişkin güncel veriler sınırlıdır bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bor yaşam için esansiyel bir elementir ve vücuda alımı değişik kaynaklar yoluyla olur. Bor ve bileşenlerinin vücuttaki özellikle de doku boyutundaki toksik etkileri yeteri kadar çalışılmamıştır (Khaliq ve ark., 2018). Bu



konudaki sınırlı veriler sadece insanların zehirlenme vakaları ve hayvanlardaki toksisite çalışmalarından elde edilmektedir. Bu raporlara dayanarak kazayla zehirlenmelerdeki veriler borik asitin akut letal dozunun bebekler için 3000-6000 mg ve yetişkinler için 15000-20000 mg olduğunu belirtir. Klinik belirtiler arasında irritabilite, nöbetler ve gastrointestinal bozukluklar yer alır (Bakirdere ve ark., 2010). Konjesyon, inflamasyon, eksofoliyatif dermatit, renal epitel hücre dejenerasyonu, şişkinlik ve ödeme ait bazı raporlar mevcuttur. Diyet ve sudaki riskleri değerlendiren veriler, sodyum borat ve borik asidin diyet ve sudaki yüksek seviyesinin toksisiteye neden olacağını gösterdi. Deride yanmaya neden olmazlar (Khaliq ve ark., 2018); bazı sodyum boratlar hayvanlarda gözde irritasyona neden olmuş fakat 50 yıllık mesleki maruziyet insanlarda oküler advers etkiler meydana getirmemiştir. Bor bileşenleri denenen yüksek dozlarda tüm türlerde toksiktir fakat mutajenik ya da karsinojenik değildir. En büyük kronik toksisite gelişmeye ve üremeye yöneliktir (Bakirdere ve ark., 2010). Borik asit, doğurganlık ve gelişimsel toksisitesi için Avrupa Birliği tarafından Global Uyumsallaştırılmış Sistemin '1B kategorisi'ndeki bileşeni olarak sınırlandırılmakta ve R60-61 riskli fazla (doğurganlığı bozabilir, doğmamış bebeğe zararlı olabilir) ilişkilendirilmektedir (Bolt ve ark., 2020).

Borik asit sadece aşırı miktarda alındığında toksiktir çünkü insan ve hayvanda borun atılımı da aşırıdır. 18-20 mg'lık borun yetişkinlerde öldürücü olduğu gösterilse de bor toksisitesiyle ölüm nadirdir ve bazı yetişkinler 80-297 g'lık boru tolere etmektedir (Devirian ve Volpe, 2003). Bor toksisitesinin klinik belirtileri yaşa/vücut ağırlığına bağlı olarak 100-55000 mg dozluk oranlarda belirtilmektedir. Bireyler arası farklılık yüksek görünmektedir (Bakirdere ve ark., 2010). Borun tek doz alımıyla fatal olacağı mümkün olmasa da ölüm alımından birkaç gün sonra renal hasar, dolaşım kollaps ve şoktan dolayı meydana gelebilir (Devirian ve Volpe, 2003). İnsanda akut toksisite belirtileri arasında; mide bulantısı, kusma, diyare, dermatit ve letarji yer alır. Kronik B toksisite belirtileri; iştah azalma, mide bulantısı, kilo kaybı ve azalmış cinsel aktivite, sperm hacmi, sayısı ve hareketiyle tanımlanmaktadır (Nielsen, 1997). 1170 ve 2000 ppm'lik borla 2 yıl boyunca beslenen köpek ve sıçanlar; gelişim geriliği, yiyecek alımında azalma, deride kızarıklık ve gonadal bozunma gösterdi (Devirian ve Volpe, 2003). Emzikleri boraks ve ballı karışıma batırılmış iki bebek; birkaç haftalık süreçte yetersiz saç, düzensiz kuru eritem, anemi ve nöbetler gösterdi. Boraks ve ballı karışımla

besleme bırakıldığında nöbetler durdu ve diğer anormalliklerde iyileşme oldu. Aşırı B alımının riboflavinüriyi uyardığının belirtilmesi gerekir ki bundan dolayı aşırı B alımı diyette düşük riboflavin alınmasıyla meydana gelen sonuçları muhtemelen ağırlaştırır (Nielsen, 1997). Bu nedenle bor toksisitesinin klinik belirtileri pellagraya (niasin eksikliğinden ileri gelen bir deri hastalığı) benzerdir. Riboflavinüri ve riboflavin eksikliğinin yer aldığı toksisitenin biyokimyasal belirtileri dehidrogenaz enzimlerinin inhibisyonuyla beraberdir (Devirian ve Volpe, 2003).

Omurgalılarda borla ilgili temel toksik sonuçlar üreme sistemini içermektedir (Ku ve ark., 1993; Fail ve ark., 1998). Örneğin; köpek, fare ve sıçanların üremesinde borla başlatılan olumsuz etkiler arasında; dejenerasyon, üreme hücresi kaybı, seminifer tübüllerin atrofisi ve sperm üretiminin inhibisyonu yer alır. Ayrıca farede ovülasyonda azalma ve lezyonlar da gözlenmiştir (Fail ve ark., 1998). Bir çalışmada (Ku ve ark., 1993) bor seviyesiyle lezyonların oluşumunu ilişkilendirmek için sıçanlara 63 gün boyunca günde 0, 26, 38, 52 ve 68 mg/kg bor oral olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada 52 ve 68 mg/kg'lık dozun atrofiye neden olduğunu bulmuşlardır. Bununla beraber 52-68 mg bor miktarının testislerde sperm oluşumunu azalttığı belirtilmiştir. Bu çalışmayla üremede bu negatif etkileri düşük bor dozlarının tersine çevirdiği de gösterildi. Bu bulguların ardından aynı bilim adamları in vitro olarak testisleri 11.9 µg/g B'e maruz bırakmış ve borun üreme hücrelerinin olgunlaşmasını ve üretimini yüksek dozlarda olumsuz etkilediğini bulmuşlardır (Khaliq ve ark., 2018). Bor bileşenlerinin üreme üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmacılar (Bolt ve ark., 2020) tarafından derlenen çalışmada insan çalışmaları yer almakta ve bu çalışmalardaki sonuçlarla; yüksek maruz kalan gruplar dahil insanların B maruziyetinin üremedeki toksik etkileri ortaya çıkarması için gerekli olan (hedef dokuda) kan konsantrasyonlarına ulaşmasının çok düşük olduğu, insan vücudunda üreme toksisitesini ortaya çıkaran B konsantrasyonlarına mesleki aşırı maruziyeti de içeren durumlar dahil olmak üzere insanların normal kullanım koşulları altında ulaşamadığı ve dolayısıyla ilişkili bütün insan çalışmalarına ait sonuçların olumsuz olduğu belirtilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından; 03.10.2019 tarih ve 2019/09 sayılı karar gereğince çalışma izni; 31.12.2020 tarih ve 2020/12-21 sayılı karar ile kesin sonuç onayı alınmıştır. Çalışmanın hayvan materyali 250-300 gram canlı ağırlığa sahip ve 12 aylık 56 adet Wistar albino ırkı dişi sıçanlardan oluşturuldu. Sıçanlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde; 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan,  $22 \pm 2$  °C' deki odalarda, standart pelet yem ile beslenip, yem ve su alımı serbest bırakılarak, standart kafeslerde barındırıldı.

##### 3.1.2. Kullanılan kimyasallar

Skopolamin hidrobromür.....	Sigma
Borik asit.....	Merck
Galantamin hidrobromür .....	Sigma
Serum fizyolojik (%0,9 NaCl) .....	Biofleks
Gıda boyası (siyah renk-nontoksik) .....	KRK Gıda
Ketamin hidroklorür.....	Keta-Control (Doğa İlaç)
Ksilazin hidroklorür.....	Rompun (Bayer)

##### 3.1.3. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

Morris su tankı .....	Commat
Yükseltilmiş artı labirent düzeneği .....	Commat
Y- labirent düzeneği.....	
Videolu takip sistemi .....	Commat

Hassas terazi ..... Precia (XB220A)  
Vorteks .....VELP (Elektromag  
M16)

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. Çalışma yeri ve şartları

Bu çalışmada sıçanlara kimyasal maddelerin uygulanması, günlük ilaç uygulanması ve su tüketimi takibi, sıçanlardaki ağırlık değişimi gibi rutin çalışmalar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Yükseltilmiş artı labirent, Y-labirenti ve Morris su tankı testleri, gerekli donanım ve kayıt sisteminin bulunduğu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmanın sonunda oluşan tıbbi atıklar sorumlu personel tarafından diğer atıklardan ayrı olarak ve bekletilmeden özel kırmızı renkli tıbbi atık poşetlerine konularak ve poşetlerin ağzı sıkı bir şekilde kapatılarak Van YYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Atık konteynırına bırakıldı.

#### 3.2.2. Deney gruplarının oluşturulması ve deneyin yapılması

Çalışma toplam 14 gün sürdürüldü. Çalışmada toplam 7 grup oluşturuldu.

- 1. Kontrol grubu (n=8):** Sıçanlara herhangi bir girişim ve madde uygulaması yapılmadı, normal günlük yaşamları korundu,
- 2. Çözücü grubu (n=8):** Sıçanlara 14 gün boyunca 0,1 mg/kg (1ml/kg) dozda intraperitoneal olarak serum fizyolojik (%0,9 NaCl) solüsyonu uygulandı (Aykaç ve ark., 2019),
- 3. Skopolamin grubu (n=8):** Skopolamin hidrobromür amnezi oluşturmak için sıçanlara 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak, spesifik testlerdeki davranış deneylerinden yarım saat (30 dakika) önce uygulandı (Aksoz ve ark., 2019),
- 4. Borik asit 5 mg/kg + Skopolamin grubu (n=8):** Sıçanlara 14 gün boyunca 5 mg/kg dozda intraperitoneal olarak borik asit (Ince ve ark., 2014) uygulandı. Sıçanlara skopolamin 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak, spesifik testlerdeki davranış deneylerinden yarım saat (30 dakika) önce uygulandı,

**5. Borik asit 10 mg/kg + Skopolamin grubu (n=8):** Sıçanlara 14 gün boyunca 10 mg/kg dozda intraperitoneal olarak borik asit (Ince ve ark., 2014) uygulandı. Sıçanlara skopolamin 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak, spesifik testlerdeki davranış deneylerinden yarım saat (30 dakika) önce uygulandı,

**6. Borik asit 20 mg/kg + Skopolamin grubu (n=8):** Sıçanlara 14 gün boyunca 20 mg/kg dozda intraperitoneal olarak borik asit (Ince ve ark., 2014) uygulandı. Sıçanlara skopolamin 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak, spesifik testlerdeki davranış deneylerinden yarım saat (30 dakika) önce uygulandı,

**7. Skopolamin + Galantamin grubu (n=8):** Sıçanlara 14 gün boyunca günde 1,5 mg/kg dozda intraperitoneal olarak Galantamin (Aykac ve ark., 2019) uygulandı. Galantamin %0,9 NaCl solüsyonunda çözüldü. Sıçanlara skopolamin 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak, spesifik testlerdeki davranış deneylerinden yarım saat (30 dakika) önce uygulandı.

Bu çalışma 14 gün boyunca devam etti. İkinci haftadan itibaren davranış testleri uygulandı. 8. gün yükseltilmiş artı labirent testi, 9. gün Y labirent testi, 10. Günden itibaren Morris su tankı testi 5 gün boyunca uygulandı. Skopolamin uygulaması skopolamin uygulanan gruplarda bu davranış testlerinden yarım saat önce yapıldı. 14 gün boyunca Borik Asit ve Galantamin uygulaması devam etti.

### **3.2.3. Demans modeli**

Çalışmada sıçanlarda amnezi oluşturmak amacıyla Skopolamin Hidrobromür kullanıldı. Skopolamin %0.9 NaCl solüsyonunda çözüldü ve 1 mg/kg konsantrasyonda intraperitoneal olarak uygulandı (Aksoz ve ark., 2019).

### **3.2.4. Yükseltilmiş artı labirent testi**

Sıçanlarda anksiyeteyi değerlendirmek üzere yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze) uygulandı. Test için iki açık, iki kapalı kol (genişliği 12 cm, uzunluğu 50 cm) ve bunların kesiştiği merkez bölgeden oluşan, yerden yüksekliği 50 cm olan düzenek kullanıldı. Her denek açık kola bakacak şekilde düzeneğin merkezine bırakılarak 5 dakika süresince Noldus Ethno Vision Tracking System kameralı sisteminde takip edildi. Denemeler arasında düzenek temizlenip dezenfekte edildi.

Deneyden sonra her hayvanın düzeneğin açık kollarda kalma zamanları ve açık kollara giriş sayıları istatistiksel olarak analiz edildi (Walf ve Frye, 2007). Her bölüm arasında düzenek %30 etanolle tamamen temizlendi.

Sıçanların 5 dakika süre içinde düzeneğin açık kollara giriş sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve toplam sürenin yüzdesi olarak gösterilen açık kollarda kalma zamanları istatistik olarak analiz edildi. Denekler, Noldus Ethno Vision Trackig System isimli kameralı sistemde takip edildi. Hayvanların anksiyetesini minimuma indirmek için laboratuvar sessiz hale, düzenek izole hale getirildi.

Yükseltilmiş artı labirent testine Van YYÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, deneyin 8. gününde başlandı. Deneye başlamadan bir kaç saat önce sıçanlar deneyin yapılacağı alana getirildi ve anksiyeteyi minimuma indirmek için sessiz bir ortam ayarlanarak deneye başlandı.



Şekil 10. Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze) düzeneği

### 3.2.5. Öğrenme testi (morris water maze)

Morris su tankı, sıçanlarda uzamsal öğrenme ve bellek denemelerinde sıklıkla kullanılır.

Bu çalışma Morris su tankı deney protokolüne uyarlandı (Tuzcu ve Baydas, 2006). İlk gün sıçanlar, ortama alışmak için platformsuz Morris su tankında 2 dakika serbest yüzdürüldü. Teste başlamadan önce uzamsal öğrenmede önemli olan, tankın dışında, sıçanın görüş alanında olacak şekilde geometrik şekiller içeren birbirine zıt renkli kartonlar asıldı. Kameralı sisteme bağlı bilgisayar programında su tankı 4 eşit

çeyreğe bölündü. Deney boyunca platformun aynı çeyrekte kalmasına dikkat edildi. Sonraki 4 gün boyunca, her sıçana arka arkaya gelen günde dört yüzdürme yaptırılarak platformu bulma süreleri (reaksiyon zamanı) ve platformlu çeyrek alanda geçirdikleri süreler Noldus EthoVision Tracking System cihazında takip edildi.

Her yüzdürmenin maksimum zamanı 90 s (saniye) olarak belirlendi (Kuhad ve ark., 2008). Denekler belirlenen süre içinde gizli platformu bulamadıkları zaman araştırmacı tarafından gizli platformu bulmaları sağlandı. Bu durumda reaksiyon zamanı 90 s olarak hesaplandı. Öğrenme ve test fazı sırasında sıçanların çevre ipuçlarını tanımaları için gizli platformda kalma süresi 30 saniye olarak ayarlandı. Ezbere öğrenmeyi önlemek için deney sırasında hayvanlar su içine rastgele seçilen 4 noktadan bırakıldı. Bu 4 başlama noktası her hayvan için aynı olacak şekilde ve aynı sıra ile yapıldı (Morris ve ark., 1982). Testin beşinci gününde her sıçan 1 dakikalık platformsuz havuzda yüzdürülerek hafıza pekiştirme testi uygulandı. Yüzde olarak ifade edilen sıçanların platformun olduğu çeyrekte geçirdikleri süre hafızanın sağlamlaştırma ölçüsü olarak kabul edildi.



**Şekil 11.** Morris su tankı düzeneği

Van YYÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan Morris su tankının çapı 150 cm (santimetre), platformun çapı 10 cm, su derinliği ise 45 cm'dir. Literatüre göre bu ebatlar sıçan için uygundur (Terry, 2009). Su sıcaklığı termostat yardımıyla  $26 \pm 2$  °C (santigrat derece) olarak ayarlandı. Deney boyunca gizli platform için temin edilen gıda boyası ile opaklaştırılmış su yüzeyinin 2 cm altında tutuldu.

### 3.2.6. Y- labirent testi

Y-labirenti testi her iki kol arasında 120° açı olan üç koldan (30 cm uzunluğunda, 8 cm genişliğinde ve 15 cm yüksekliğinde) oluşmaktadır ve kollar rastgele A, B ve C olarak adlandırılmaktadır (Attrey ve ark., 2012). Çalışma sırasında, sıçanlar ilk testte başlangıç koluna yerleştirildi; sıçanların tüm kolları keşfetmesine izin verildi ve toplam 6 dakika süreyle kol girişlerinin sayısı ve sırası kaydedildi. Başlangıç kolundan çıkma latansı kaydedildi.

Total kol girişi sayısı lokomotor aktiviteyi göstermektedir ve örtüşen üçlü setler biçiminde (ABC, BCA, CAB, vb.) peş peşe üç kola girişler kendiliğinden değişen davranış yüzdesini hesaplamak için kullanıldı. Örneğin ABC kollarına giriş dizisi ACBACBACBAB biçiminden oluşmaktadır, bu durumda 5 değişim verecektir: (1) ACB, (2) CBA, (3) BAC, (4) ACB, (5) CBA. Sonra değişimlerin sayısı değişim olanaklarının sayısına bölünecektir (yani toplam kol girişi eksi 2). Bilişsel davranış ve çalışma belleği aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

**% Değişimler:**  $(\text{yapılan pozitif değişimlerin sayısı} / \text{total kol girişi sayısı} - 2) \times 100$   
(Kola ve ark., 2017).

Y labirenti düzeneği hayvanların uzamsal belleğini test etmek için kullanılır. Bu davranış testi, büyük ve sessiz bir odada yürütüldü.





**Şekil 12.** Y labirent Düzenegi

### **3.3. İstatistiksel analizler**

“Borun skopolaminle oluşturulan Alzheimer tipi demans sıçan modelinde öğrenme ve bellek üzerine etkisinin incelenmesi” amacıyla yapılan bu çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için power (testin gücü) en az 0,80 ve 1.tip hata 0,05 alınarak belirlendi. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Çalışmadaki ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk ( $n < 50$ ) testi ile bakıldı ve ölçümlerin genel olarak normal dağılmadığından dolayı nonparametrik testler uygulandı. Ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testini takiben, farklı grupları belirlemede ise Bonferroni Post-Hoc (çoklu) Karşılaştırma Testi kullanıldı. Her grupta ayrı olmak üzere ölçümlerin günlere göre karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Friedman analizini takiben farklı günleri belirlemede Bonferroni Post-Hoc (çoklu) Karşılaştırma Testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

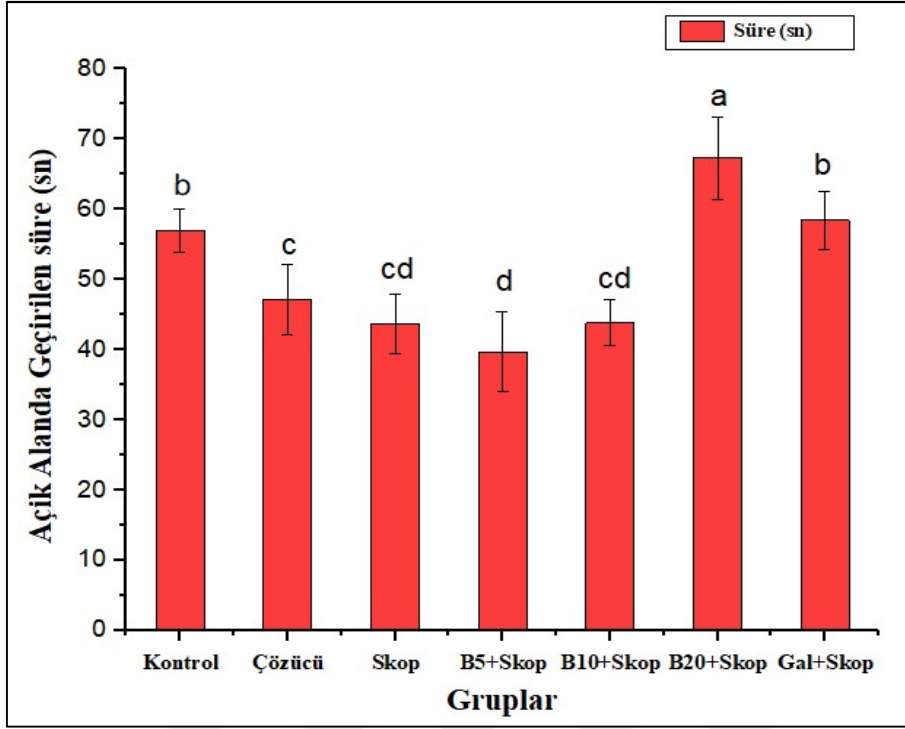
### 4.1. Anksiyete değerlendirilmesi

**Tablo 2.** Açık alanda geçirilen süre (sn).

Gruplar	Ortalama +Standart Sapma	*p.
Kontrol grubu	57,01± 3,07 <sup>b</sup>	0,001
Çözücü grubu	47,15± 4,92 <sup>c</sup>	
Skopolamin grubu	43,63± 4,21 <sup>cd</sup>	
Bor 5 mg+Skopolamin grubu	39,72± 5,69 <sup>d</sup>	
Bor 10 mg+Skopolamin grubu	43,85± 3,31 <sup>cd</sup>	
Bor 20 mg+Skopolamin grubu	67,28± 5,87 <sup>a</sup>	
Galantamin+Skopolamin grubu	58,44± 4,14 <sup>b</sup>	

\*Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri a,b,c,d: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir. Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirilen sürenin gruplar arası karşılaştırılmasında çözücü grubu ve skopolaminle oluşturulan demans modeli gruplarından skopolamin (Skop) grubunun açık alanda geçirdiği süre kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ( $p<0,05$ ). Skopolamin grubunun çözücü grubu, borla tedavi gruplarından Bor 5 mg+Skopolamin grubu (B5+Skop) ve Bor 10 mg+Skopolamin (B10+Skop) gruplarıyla arasında anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ). Bor 20 mg+Skopolamin (B20+Skop) grubunun açık alanda geçirdiği süre bakımından kontrol grubu, Skopolamin grubu, B5+Skop grubu, B10+Skop grubu ve Galantamin+Skopolamin (Gal+Skop) grubuyla karşılaştırılmasında sürenin  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bir artış gösterdiği belirlendi. Gal+Skop grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında anlamlı bir değişiklik görülmezken ( $p>0,05$ ), bu grubun Skop grubu, B5+Skop grubu, B10+Skop grubuna göre açık alanda geçirdiği sürede  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bir artış gösterdiği belirlendi. Borun 20 mg uygulandığı grupta açık alanda geçirilen sürenin diğer gruplara göre fazla olduğu belirlendi.



**Şekil 13.** Açık alanda geçirilen süre (sn).

a,b,c,d: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir. Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

**Tablo 3.** Açık alana girme sayısı.

Gruplar	Ortalama +Standart Sapma	*p.
<b>Kontrol grubu</b>	19,43± 2,15 <sup>a</sup>	0,001
<b>Çözücü grubu</b>	16,57± 2,23 <sup>bc</sup>	
<b>Skopolamin grubu</b>	16,00± 2,16 <sup>cd</sup>	
<b>Bor 5 mg+Skopolamin grubu</b>	19,14± 1,95 <sup>a</sup>	
<b>Bor 10 mg+Skopolamin grubu</b>	13,86± 2,27 <sup>d</sup>	
<b>Bor 20 mg+Skopolamin grubu</b>	14,29± 1,70 <sup>cd</sup>	
<b>Galantamin+Skopolamin grubu</b>	18,43± 2,23 <sup>ab</sup>	

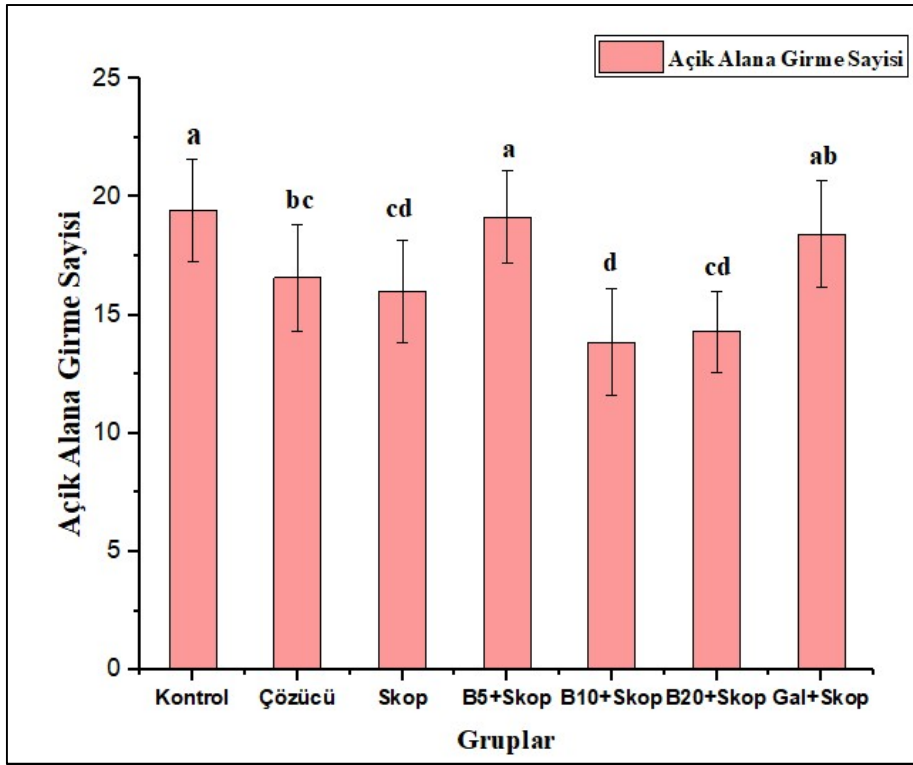
\*Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

a,b,c,d: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir.

Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

Yükseltilmiş artı labirent testiyle açık alana girişlerin değerlendirilmesinde gruplar arasındaki anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyindedir. Kontrol grubunun diğer gruplarla

karşılaştırılmasında B5+Skop grubu ve Gal+Skop grubuyla arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmezken ( $p>0,05$ ), çözücü grubu, Skop grubu, B10+Skop grubu, B20+Skop gruplarının kontrole göre anlamlı bir azalma gösterdiği belirlendi ( $p<0,05$ ). Borla tedavi gruplarından B10+Skop ile B20+Skop grubu arasında anlamlı bir değişiklik olmazken ( $p>0,05$ ) bu iki grubun B5+Skop ve Gal+Skop gruplarına göre açık alana girme sayıları arasında anlamlı bir azalma ( $p<0,05$ ) olduğu belirlendi. B5+Skop ve Gal+Skop grupları arasında açık alana girme sayıları bakımından herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Bor uygulanan grupların açık alana girme sayısının Bor 5 mg+Skopolamin grubunda en fazla olduğu belirlendi.



**Şekil 14.** Açık alana girme sayısı.

a,b,c,d: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir. Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

## 4.2. Öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesi

Tablo 4. Sıçanların platformu bulma süreleri (sn).

Gruplar	1. gün Ort + Std sapma	2. gün Ort + Std sapma	3. gün Ort + Std sapma	4.Gün Ort+std sapma	**p. →
Kontrol grubu	58,31±4,64 <sup>c</sup> A	44,44±5,07 <sup>d</sup> B	36,97±4,20 <sup>c</sup> C	33,91± 4,14 <sup>c</sup> C	0,001
Çözücü grubu	45,00±6,24 <sup>d</sup> C	66,00±6,92 <sup>b</sup> A	50,00±6,35 <sup>b</sup> B	51,69± 3,05 <sup>b</sup> B	0,005
Skopolamin grubu	75,91±6,32 <sup>a</sup> A	57,33±5,04 <sup>c</sup> C	64,59±7,59 <sup>a</sup> B	64,25± 2,51 <sup>a</sup> B	0,010
Bor 5 mg+Skopolamin grubu	76,97±5,41 <sup>a</sup> A	65,25±7,96 <sup>b</sup> B	48,44±5,19 <sup>b</sup> C	62,72± 2,48 <sup>a</sup> B	0,002
Bor 10 mg+Skopolamin grubu	67,88±4,55 <sup>b</sup> B	72,50±4,51 <sup>a</sup> A	65,34±5,10 <sup>a</sup> B	51,63± 2,78 <sup>b</sup> C	0,004
Bor 20 mg+Skopolamin grubu	68,82±4,84 <sup>b</sup> A	65,25±4,80 <sup>b</sup> A	61,32±3,97 <sup>a</sup> AB	50,79± 4,81 <sup>b</sup> B	0,004
Galantamin+Skopolamin grubu	56,13±8,27 <sup>c</sup>	53,84±4,15 <sup>c</sup>	48,28±4,41 <sup>b</sup>	51,50± 6,18 <sup>b</sup>	0,241
*p. ↓	0,001	0,001	0,001	0,001	

\*Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

a,b,c: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir.

\*\*Friedman Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

A,B,C: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir.

A, B, C, D →: Grup içi farkı göstermektedir.

a, b, c, d : ↓ Gruplar arası farkı göstermektedir.

Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

Morris su tankı ile yapılan öğrenme ve hafıza denemelerinde sıçanlar 4 gün boyunca suda yüzdürülüp borun öğrenme üzerine olan etkileri incelenerek sıçanların saklı platformu bulma süreleri saniye cinsinden belirlendi.

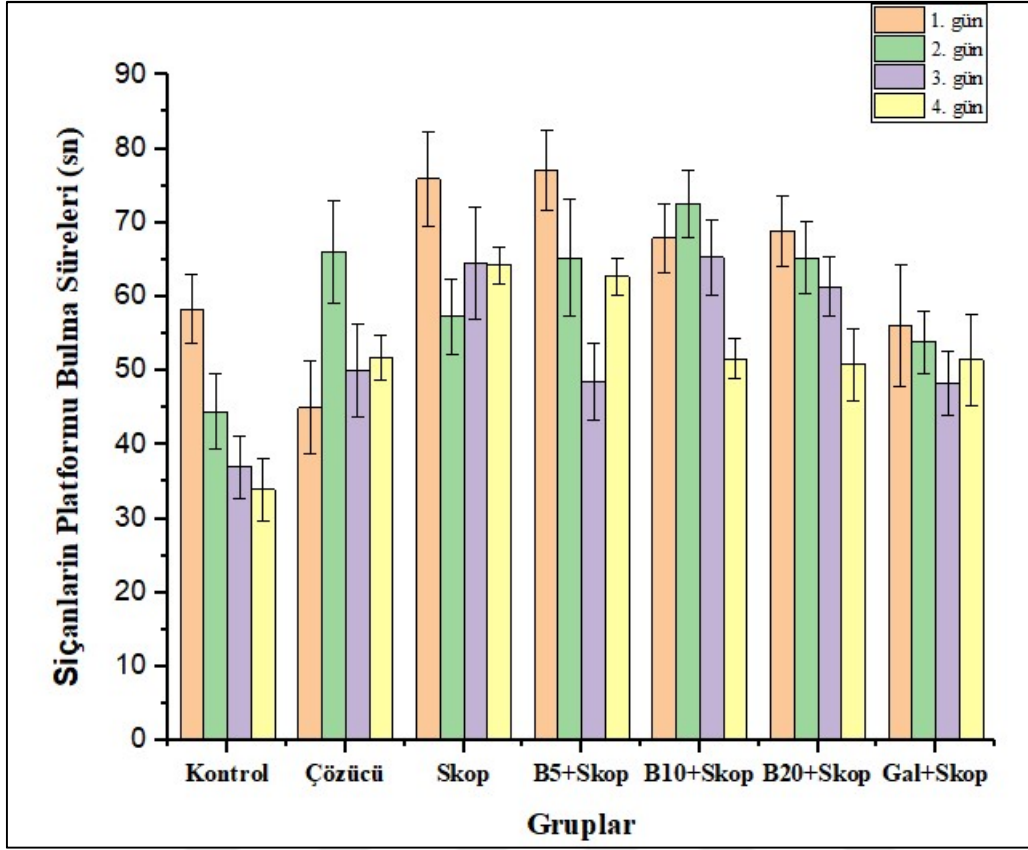
Gruplar arasında platformu bulma süreleri açısından yapılan karşılaştırmada; 1. gün, kontrol grubuna göre Gal+Skop grubu dışındaki skopolamin uygulamasının yapıldığı diğer grupların platformu bulma sürelerinin  $p < 0,05$  düzeyindeki anlamlılıkla arttığı gözlenirken, çözücü grubunda ise bu sürenin  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı olarak kontrole göre azaldığı belirlendi. Kontrol grubunun platformu bulma süresinin 1. gün dışında diğer gruplara göre daha kısa olduğu belirlendi. Borla tedavi gruplarından B10+Skop ve B20+Skop grubunun platformu bulma sürelerinin arasında anlamlı bir farklılık yokken ( $p > 0,05$ ) bu iki grubun Skop ve B5+Skop gruplarına göre platformu bulma sürelerinin anlamlı ölçüde azaldığı ( $p < 0,05$ ) ve bu sürelerin Gal+Skop grubuna göre anlamlı ölçüde ( $p < 0,05$ ) fazla olduğu belirlendi.

İkinci gün karşılaştırılmasında; kontrol grubunun platformu bulma süresinin diğer gruplara göre anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) kısa olduğu belirlendi. Skop grubunun platformu bulma süresi kontrole göre anlamlı ölçüde fazlayken bu sürenin bor ve skopolamin uygulaması yapılan diğer gruplara göre anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) kısa olduğu ve Gal+ Skop grubuyla da arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

Üçüncü gün karşılaştırılmasında Skop grubunun platformu bulma süresinde kontrole göre  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bir artış olduğu, borla tedavi gruplarından B5+Skop grubunun Skop grubu, B10+Skop grubu ve B20+Skop grubuna göre platformu bulma süresinin anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) kısa olduğu ve bu sürenin Gal+Skop grubuyla arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

4. gün karşılaştırılmasında Skop grubunun kontrol grubuna göre platformu bulma süresi anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) fazlayken B5+Skop grubuyla arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). B10+Skop grubunun platformu bulma süresi kontrole göre anlamlı artış gösterirken ( $p<0,05$ ), Skop grubuna göre platformu daha kısa sürede bulunduğu ve B20+Skop, Gal+Skop ve çözücü grubuyla B10+Skop grubu arasında platformu bulma süresi bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmediği belirlendi ( $p>0,05$ ).

Grup içi karşılaştırmalarında grupların platformu bulma sürelerinin kontrol grubu ( $p<0,05$ ) ve B20+Skop grubunda ( $p<0,05$ ) dengeli bir şekilde azaldığı belirlenirken diğer gruplarda bu göstergelerin dengeli olmadığı belirlendi. Gal+Skop grubunun platformu bulma süresinde ise birinci günden dördüncü güne kadar herhangi bir anlamlılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).



Şekil 15. Sıçanların platformu bulma süreleri (sn).

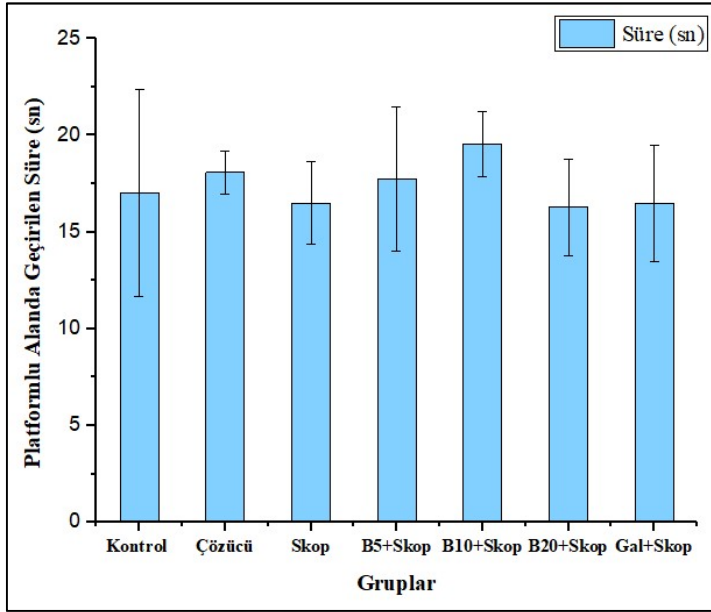
Tablo 5. Platformlu alanda geçirilen süre (sn).

Gruplar	Ortalama +Standart Sapma	*p.
Kontrol grubu	17,02± 5,33	0,386
Çözücü grubu	18,08± 1,11	
Skopolamin grubu	16,50± 2,13	
Bor 5 mg+Skopolamin grubu	17,75± 3,73	
Bor 10 mg+Skopolamin grubu	19,55± 1,69	
Bor 20 mg+Skopolamin grubu	16,27± 2,48	
Galantamin+Skopolamin grubu	16,50± 3,00	

\*Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Platformun havuzdan çıkarılarak hafızanın değerlendirildiği 5. gün denemesinde havuzda platformun önceki gün denemelerinde yer aldığı alanda sıçanların geçirdiği süre saniye cinsinden belirlendi. Gruplar arasında platformlu alanda geçirilen süre

bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) fakat platformlu alanda B10+Skop grubunun diğer gruplara göre daha fazla zaman geçirdiği belirlendi.



Şekil 16. Platformlu alanda geçirilen süre (sn).

### 4.3. Uzamsal bellek değerlendirilmesi

Tablo 6. Y-labirent testi analiz sonuçları.

Gruplar	Latans Ort + Std sapma	Toplam Kol Girişleri Sayısı Ort + Std sapma	% Değişimler Ort + Std sapma
Kontrol grubu	4,13±2,42	13,87±5,44 <sup>a</sup>	68,12±12,03
Çözücü grubu	9,50±11,48	8,88± 3,52 <sup>abc</sup>	60,09±35,05
Skopolamin grubu	8,25±7,30	8,50± 6,70 <sup>abc</sup>	61,34±32,10
Bor 5 mg+Skopolamin grubu	7,13±7,38	8,00± 3,93 <sup>bc</sup>	60,97±23,88
Bor 10 mg+Skopolamin grubu	4,63±1,69	10,88± 5,57 <sup>ab</sup>	54,19±28,69
Bor 20 mg+Skopolamin grubu	5,57±7,72	6,57± 4,93 <sup>bc</sup>	60,38±15,32
Galantamin+Skopolamin grubu	10,86±12,76	4,86± 3,72 <sup>c</sup>	90,56±16,39
*p.	0,789	0,034	0,261

\*Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

a,b,c: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir.

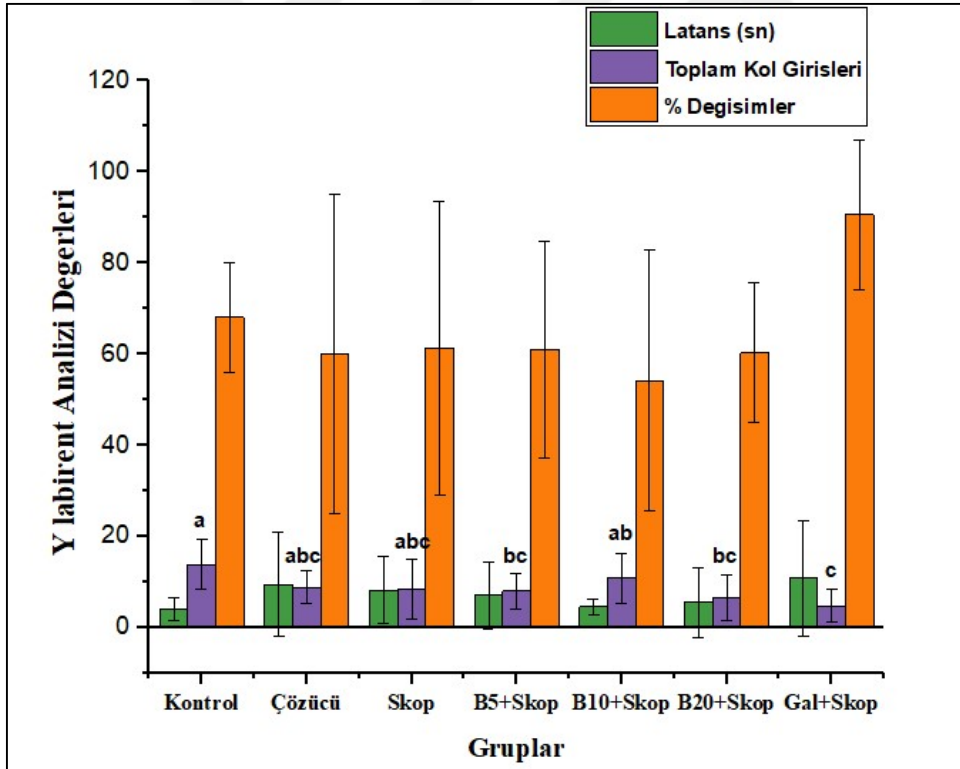
a,b,c,d: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir.

Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

Toplam kol girişleriyle hareketliliğin gösterildiği, kol giriş sırasının spontan



değişim davranışlarının ölçümünü sağladığı ve bu sayede çalışan belleğin değerlendirildiği Y labirent testindeki gruplar arası karşılaştırmalarda; ana koldan çıkış süresi olarak bilinen latans süreleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Toplam kol girişlerine bakıldığında kontrol grubunun toplam kol girişlerinin B5+Skop grubu, B20+skop grubu ve Gal+Skop grubuna göre anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) fazla olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu, çözücü grubu, Skop grubu ve B10+Skop grubu arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi ( $p>0,05$ ). Gal+Skop grubunun toplam kol girişleri kontrole göre anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) az iken; çözücü, Skop, B5+Skop, B20+Skop gruplarıyla arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Borla tedavi gruplarından B10+Skop grubunun Skop grubuna göre toplam kol giriş sayıları bakımından aralarında anlamlı ( $p>0,05$ ) bir farklılık olmasa da kol giriş sayısının daha fazla olduğu belirlendi. % değişimler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).



Şekil 17. Y labirent testi analiz sonuçları.

a,b,c,d: Bonferroni Post Hoc çoklu karşılaştırma testine göre gruplar arası farkı gösterir. Farklı harfleri alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmaktayken aynı harfi alanlar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktadır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Demans, psikiyatrik ve davranışsal bozukluklarla ve günlük işlevlerin sürdürülmesindeki zorluklarla ilişkili bilişsel yeteneklerdeki ilerleyici bozulmayla karakterize bir sendromdur (Ngoupaye ve ark., 2017). Demansa; çoğu durumda ilgili bireylerin öğrenme ve bellek kalitesini etkileyebilecek yaşlanma, fiziksel ya da kimyasal hasar ya da nörodejeneratif hastalıklar neden olabilir. Demansta kaybının belirgin bir özellik olduğu öğrenme ve bellek, insan beyni tarafından gerçekleştirilen en önemli yönetimsel işlevlerdir (Association, 2013).

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın nedenlerinden birisidir (Bağcı ve ark., 2019). Avrupa İstatistik Kurumu bildirisine göre 2060'a kadar bu hastalığa sahip 65 yaş üstü insanların yüzdesi ve yaşlanmayla beraber demans sıklığı önemli ölçüde artacaktır (Tromp ve ark., 2015). Ayrıca; ajitasyon, apati, depresyon ve psikoz gibi bilişsel olmayan semptomlar Alzheimer hastalarıyla ilişkilendirilmekte ve vakaların %60 ve %90'ında bu semptomların yaygınlığının değişeceği belirtilmektedir (Bağcı ve ark., 2019). AH, yaygın bir toplumsal sağlık sorununa neden olan bellek yitimi, bilişsel güçte, öğrenmede ve zihinsel becerilerdeki azalmayla karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Ayrıca AH, hem hasta hem de hasta yakınlarını önemli ölçüde sıkıntıya sokan bir dizi psikolojik ve davranışsal değişimlere de yol açar (Joe ve Ringman, 2019). AH'ta kolinerjik iletide dejenerasyon, nöroinflamasyon, oksidatif stresi de içeren bir dizi patolojik durum söz konusudur (Aykac ve ark., 2019). AH dünya genelinde erkeklere oranla kadınlarda daha yaygındır (Vina ve Lloret, 2010).

Alzheimer hastalığı, zamanla ağırlaşan dejeneratif bir beyin hastalığıdır. Kişiyi etkileyen farkedilmeyen beyindeki küçük değişikliklerle AH'nın 20'li yaşlarda ya da belirtilerin ortaya çıkmasından çok daha önce başladığı düşünülmektedir. Beyindeki değişikliklerden yıllar sonra bireyler hafıza kaybı ve dil problemleri gibi farkedilebilir belirtiler yaşar. Belirtilerin ortaya çıkmasının nedeni; düşünme, öğrenme ve hafıza (bilişsel fonksiyonlar) işlevlerinin yürütüldüğü beyin bölgesindeki nöronların hasar görmüş ya da yok olmuş olmasıdır. AH'lı bireyler yıllarca hastalıkla yaşarlar. Yıllar sonra belirtiler artar ve bireysel günlük aktiviteleri engeller. Bu aşamada hastaların AH

ya da Alzheimer demansı kaynaklı demans yaşadıkları bildirilmektedir (Association, 2019).

Alzheimer hastalığına neden olan patolojik değişmeler arasında, kolinerjik nöron değişimi, tau protein ve amiloid  $\beta$  birikimi gibi değişimler vardır. Çalışmalar, beyinde asetilkolindeki (ACh) azalmanın bilişsel bozuklukla bağlantılı olacağını göstermiştir. Ayrıca; ACh parçalanmasından sorumlu bir enzim olan asetilkolin esteraz seviyelerindeki artış AH olan hastalarda gözlenmiştir. AH'ın yaygın belirtileri; hafıza kaybı, planlamada, problem çözmede, konuşmada, yazmada ve iyi bilinen işleri tamamlamada zorluklar, çevreyi tanımama ve anksiyete ve depresyon gibi davranışlardaki değişmelerdir (Association, 2014). Alzheimer hastalığı ve diğer yaygın demansların sağaltıcı bir tedavisi yoktur. Mevcut farmakolojik tedavilerin amacı nörokognitif semptomların ve fiziksel zayıflığın ilerleyişini geciktirmektir (Epperly ve ark., 2017). Farmakolojik tedavilerin hiçbiri, günümüzde Alzheimer demansını yavaşlatmakta ya da Alzheimer semptomlarına neden olan ve hastalığı ölümcül kılan nöron hasarı ve yıkımını durdurmakta yararlı değildir (Association, 2019). Hastalık seyrini değiştiren tedavilere yani hastalığı önleyecek ya da hastalığın başlamasını geciktirecek ya da AH'ın ilerleyişini durduracak tedavilere acilen ihtiyaç vardır. 2020 itibarıyla hastalığın başlamasındaki 1 yıllık ılımlı bir gecikme, 2050 yılında hastalığın görüldüğü vaka sayısının 9.2 milyon kadar azalmasıyla sonuçlanır. Benzer şekilde, hastalığın semptomatik evrelerinde etkili olarak kognitif iyileşmeyi sağlayan ya da hastaların nöropsikiyatrik belirtilerini düzelten tedavilere hafıza ve davranışı iyileştirmesi için ihtiyaç duyulur (Cummings ve ark., 2018).

Skopolamin, kolinerjik reseptör antagonisti olarak merkezi rolü olan, hem insanlarda hem de hayvanlarda deneysel hafıza bozukluğu oluşturan klasik bir ilaçtır (Jawaid ve ark., 2015). Yaşlılık boyunca ya da AH'ta görülen bilişsel ve davranışsal eksiklikleri taklit etmede bu etkisi deneysel modellerde kullanılmak üzere önerilmektedir. Skopolamin hem kemirgenlerde hem de insanlarda dikkatin sürdürülmesinde, bilginin işlenmesinde ve edinilmesinde geçici bir bozukluk meydana getirir (Deb ve ark., 2015). Bu etkisinden dolayı öğrenme ve bellek bozukluklarını modellemede skopolamin uygun bir farmakolojik araç olmuştur (Hwang ve ark., 2017). Skopolamin hayvan modellerinde amnezi oluşturmak üzere kullanılmaktadır. Demansın

en belirgin özelliği olan öğrenme ve hafıza bozukluğu hayvanlara deneysel olarak skopolamin uygulamasıyla kimyasal yöntemle oluşturulabilir. Bellek üzerindeki etkisine santral kolinerjik bozukluk aracılık eder. Ayrıca, skopolaminin indüklediği amnezi azalan glukoz oksidasyonu, artan beyin oksidasyonu ve beyinde azalan ATP seviyeleri ile ilişkilidir (Odubanjo ve ark., 2018).

Bor, insan sağlığı için yararlı birçok biyokimyasal ve metabolik fonksiyonları olan bir iz elementtir (Prejac ve ark., 2018). Borun; karbonhidrat, mineral metabolizması, enerji tüketimi ve birçok enzimin aktivitesinin düzenlenmesi gibi çeşitli metabolizmaları etkilediği düşünülmektedir (Tanaka ve Fujiwara, 2008). Bor hidroksilasyon reaksiyonlarına katılır bu sayede metabolik birçok süreçte ve biyomoleküllerin sentezinde çeşitli roller üstlenir (Gaffney-Stomberg, 2019). Kemik metabolizmasında, vitamin D metabolizmasında, eklem sağlığında, immunitede, mental duyarlılıkta, yara iyileşmesinde ve endokrin sistemin düzgün işleyişinde borun bütünüleyici bir rolü vardır (Prejac ve ark., 2018).

Bor; mineral ve hormon metabolizması, hücre membran fonksiyonu ve enzimsel reaksiyonlarda önemli rolü olan bir iz elementir. Bor ayrıca osteoporoz, kalp sorunları, paralizi, diyabet ve yaşlılığı da etkilemektedir (Nielsen, 2008). Bor, kalsiyum ve kemik metabolizmasında yer almaktadır. Bor, membranlardan geçiş üzerine olan etkileri nedeniyle serebral fonksiyonlarda yer alabilir. Ekstraselüler matriks sentezine katılır ve yara iyileşmesinde yararlıdır. Bor bileşenlerinin hayvanlarda hem in vitro hem de in vivo olarak etkili antiosteoporotik, antiinflamatuvar, hipolipemik, antikuagülan ve antineoplastik ajanlar oldukları gösterilmiştir (Benderdour ve ark., 1998). Diyetel olarak sıçanlara farklı dozlarda bor uygulanan çalışmada borun; hayvan performansı, hafıza kalıcılığı, lipit peroksidasyonu, glutasyon peroksidaz aktivitesi ve Vitamin D<sub>3</sub> düzeyleri üzerine olumlu etkiler gösterdiği bulunmuştur (Özdemir ve ark., 2019).

Bu çalışmada Alzheimer hastalığında görülen davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda meydana gelen bozuklukları taklit etmede skopolamin kullanılmıştır. Oluşturulan modelde borun etkisi; davranışsal ve bilişsel bozukluklarla beraber motor aktivite, öğrenme ve bellek işlevlerini değerlendirmek üzere yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirilen süre ve açık kollara giriş sayısı, Morris su tankında platformu bulma süreleri ve platformlu alanda geçirilen süre, Y labirent testinde giriş

kolundan çıkış süreleri, toplam kol giriş sayıları ve % değişimler borla tedavi grupları oluşturulup mevcut tedaviyle karşılaştırılarak incelendi.

Borun, hücre membranlarının fizikokimyasal özelliklerini etkilemek gibi birçok biyolojik işlevi vardır. Membranın fizikokimyasal özelliklerinin değişmesi sitokinlere ve hormonlara verilen hücresel cevapları, biyoaktif bileşenlerin permeabilitesini etkileyebilir ve membran enzimlerinin fonksiyonlarını ve nörotransmitter reseptörlerini de içeren reseptörlerin sinyal moleküllerine olan afinitelerini değiştirebilir. Bundan dolayı hayvanlarda ve insanlarda borun kognitif fonksiyonları, davranışsal ve beyin elektriksel aktivitesini etkilediğinin bulunması şaşırtıcı değildir (Nielsen ve Penland, 2006).

Yükseltilmiş artı labirent testindeki davranışlar; keşif, anksiyete ve motor davranışları değerlendirmek için kullanılır. Skopolaminle oluşturulan demansın etkisiyle sadece skopolamin uygulaması yapılan çalışma gruplarının yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirdikleri sürenin ve açık kollara giriş sayılarının azalması beklenmektedir. Bu çalışmada bu beklentiyle uyumlu olarak skopolamin demansının oluşturulduğu grubun açık alanda geçirdiği süreleri ve açık alana girme sayıları belirgin bir azalma göstermektedir. Bu çalışmanın yükseltilmiş artı labirent test sonuçları skopolaminle demans oluşturulan birçok çalışmayla (Bağcı ve ark., 2016; Rahmati ve ark., 2017; Mirshekar ve ark., 2020) benzerdir. Echium amoenum ekstraktının sıçanlarda skopolaminle indüklenen öğrenme ve hafıza bozukluğu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında araştırmacılar (Rabiei ve Setorki, 2018), yükseltilmiş artı labirent testiyle anksiyeteyi değerlendirmiş ve skopolamin grubunun açık alanda geçirdikleri sürenin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Bir başka çalışmada *Salvia multicaulis* esansiyel yağının skopolaminle indüklenen amnezideki etkisi araştırılmış ve skopolamin uygulamasıyla açık kollarda geçirilen sürenin ve açık kollara girişlerin azaldığı bulunmuştur (Bağcı ve ark., 2019). Skopolaminin tek doz uygulaması ya da devam eden uygulamalarıyla sıçanlarda anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara neden olduğu belirtilmektedir (Aydın ve ark., 2016; Rahmati ve ark., 2017). Sıçanlarda skopolaminle amnezi oluşturulup zerumbonun etkisinin araştırıldığı çalışma da bu çalışmayla uyumlu şekilde

skopolaminle demans oluşturulan grubun açık kollara giriş sayısında belirgin bir azalmanın olduğunu gösterdi (Jafarian ve ark., 2019).

Bu çalışmada borla tedavi gruplarından Bor 20 mg+Skopolamin grubununun açık alanda geçirdiği süre kontrol grubu ve hastalığın mevcut tedavi ajanının yer aldığı Galantamin+Skopolamin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış göstermiştir. Ayrıca açık kollara giriş sayısı borla tedavi gruplarından Bor 5 mg+Skopolamin grubunda kontrol ve mevcut tedavi grubuyla paralel olumlu artışlar göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda skopolaminle ortaya çıkan anksiyetenin borla giderilebildiği ve borun anksiyolitik bir etki gösterdiği belirtilebilir. Bu etkilerin borun hücrel metabolizma üzerine olan ve nörotransmitter reseptörlerinin sinyal moleküllere olan affinitelerini değiştirebilme yeteneğinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Borun diyetel uygulamasının öğrenme ve davranış üzerine olan etkilerini inceleyen bir çalışmada (Özdemir ve ark., 2019) yapılan yükseltilmiş artı labirent testinde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır.

Morris su tankı testleri hafıza testi için geniş ölçüde kabul görmüş bir yöntemdir (Rabiei ve ark., 2015). Uzamsal öğrenme ve belleği değerlendirmede tercih edilmektedir (Jamialahmadi ve ark., 2013). Bu çalışmada Morris su tankı testi ardışık 4 gün boyunca yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre kontrol grubu ve Bor 20 mg+Skopolamin grubunda platformu bulma süreleri düzenli bir azalma gösterdi. Sadece skopolamin grubunun kontrole karşılaştırıldığında platformu bulma süreleri 4 gün boyunca da belirgin bir artış göstermiştir. Bu duruma skopolaminle oluşturulan demansın neden olduğu söylenebilir. Skopolaminle indüklenen bilişsel bozuklukta tofisopamın anti-amnestik etkilerini araştırdıkları çalışmada araştırmacılar (Üçel ve ark., 2020) bu çalışmayla benzer şekilde skopolamin grubunun platformu bulma süresinin kontrol grubuna göre fazla olduğunu bulmuştur. Aynı şekilde skopolamin demansı oluşturularak bu demansta poliherbal formülasyonların nöroprotektif etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmanın sonuçları da (Upadhyay ve ark., 2018) bu çalışmayla uyumlu olarak skopolamin grubunun platformu bulma süresinin kontrol grubuna göre fazla olduğunu bulmuştur. Kolinerjik sistemin öğrenme ve bellek işlevlerinde merkezi bir rolü vardır ve bu sistem kognitif eksikliklerle karakterize edilen hastalıklarla ilişkili dikkatlerin odağı olmuştur. Nikotinik ve muskarinik reseptörler gibi beyindeki kolinerjik reseptörlerin hafıza

oluşumunda yer aldıkları bilinmektedir (Vasileva ve ark., 2016). Santral muskarinik asetilkolin reseptörlerinin blokajı hem hayvanlarda hem de insanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonlarını bozmaktadır (Klinkenberg ve Blokland, 2010). Kolinerjik döngü hasarının AH'ı da içeren birçok nörodejeneratif hastalıkta yer aldığı iyi bilinmektedir. Kolinerjik sinyallerdeki artış belleksel işlevleri geliştirirken santral kolinerjik nöronlardaki bozulma bilişselliği bozmaktadır (San Tang, 2019). Skopolamin çalışan belleğin içerdiği muskarinik asetilkolin reseptörlerinin antagonistidir (Pezze ve ark., 2017). Çalışan belleğe akıl yürütme, anlama ve öğrenme gibi karmaşık bilişsellikle ilişkili aktivitelerin performansında ihtiyaç duyulur. Çalışan bellek eksiklikleri AH'ın bilinen bir özelliğidir (Stopford ve ark., 2010; Stopford ve ark., 2012). Bu çalışmada bor uygulanan tedavi gruplarında kontrole göre platformu bulma süreleri bakımından anlamlı bir azalma görülmedi. Sadece skopolaminin uygulandığı demans grubuyla bor tedavi grupları karşılaştırıldığında testin devam ettiği günler boyunca bor gruplarının platformu bulma süreleri demans grubuna göre azaldı. Belirgin farklılık Bor 20 mg+Skopolamin grubunda görülmektedir. Borla tedavi gruplarının mevcut tedavi grubu olan Galantamin+Skopolamin grubuna göre platformu bulma süreleri anlamlı artış gösterdi. Borun bu çalışmada kullanılan dozlarının Galantamin tedavisiyle platformu bulma süreleri karşılaştırıldığında Bor 20 mg'ın analiz sonuçları mevcut tedaviyle yakınlık gösterse de sonuçları bu gruptan anlamlı ölçüde olumlu yönde farklılık göstermedi. Morris su tankı testinin devam eden beşinci gün deneylerinde platformlu alanda geçirilen süreyle hafıza değerlendirilmiştir. Bu çalışmada platformlu alanda geçirilen süre bakımından gruplar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmasa da Bor 10 mg+Skopolamin grubu sayısal olarak diğer gruplardan daha fazla süre platformlu alanda zaman geçirdi. Skopolaminle öğrenme ve bellekte bozulma oluşturularak yapılan çalışmalarla (Alibabaei ve ark., 2014; Hajhosseini ve Setorki, 2017) karşılaştırıldığında bu çalışmada da skopolamin grubu platformu tedavi gruplarından daha fazla sürede bulmuştur. Bu bakımdan sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Diyetle sıçanlara bor uygulamasının yapıldığı çalışmada (Özdemir ve ark., 2019) kendi çalışmamızla uyumlu olarak sıçanların platformlu alanda geçirdikleri süreler bakımından çalışma grupları arasında bir farklılık bulunmamıştır. Sıçanların platformu bulma sürelerinde deney grupları arasında belirgin bir farklılık olmamasına rağmen bor uygulanan gruplarda hızlı bir öğrenme gözlenmiştir. Çalışmamızdaki deney gruplarında

borla beraber demans oluşturmamıza rağmen sadece skopolaminin uygulandığı gruba göre platformu bulma süreleri açısından azalmalar olmuştur ve bu sonuçlar Özdemir ve ark. (2019) çalışmasıyla uyumludur.

Kısa dönem hafıza, Y labirent testindeki spontan değişim davranışlarıyla değerlendirildi. Spontan değişim davranışlarının, kısa dönem bir hafıza şekli olan mekânsal çalışan belleğin yansıması olduğu düşünülmektedir (Hritcu ve ark., 2012). Y labirent testi kemirgenlerde mekansal tanıma belleği için özgül ve hassas bir testtir. Test sıçanların yeni bir çevre keşfetmelerindeki doğal eğilimlerine dayanmaktadır.(Sadiq ve ark., 2009). Bu çalışmada Y labirent testinde latans, toplam kol girişleri ve % değişimler değerlendirildi. Ana koldan çıkış sürelerini gösteren latans değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmasa da kontrol grubuyla bor uygulanan grupların ana koldan çıkma süreleri yakınlık gösterirken bu değer skopolamin grubunda bu gruplarla karşılaştırıldığında latansın artışı şeklindedir. Toplam kol girişleri sayıları açısından kontrole göre sadece skopolamin grubu ve borlu tedavi grupları arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi. % değişimlerin analizinde de gruplar arasında bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlara göre bu çalışmada kullanılan bor, kısa dönem hafıza ediniminde skopolamin uygulamasının etkilerini iyileştirmede herhangi bir etki göstermedi. Borun davranışlar üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda Y labirenti testiyle yapılan çalışmalara rastlanılmadı. Bu açıdan çalışmamız borun Y labirent testiyle etkilerinin incelendiği ilk çalışma olmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarla skopolaminle amnezinin oluşturulduğu, borun anksiyolitik etki gösterdiği, öğrenme ve bellek üzerindeki etkisinin doza bağlı olarak değiştiği ve demansın etkisini değiştiren dozlardaki etkinliğinin giderek düzeldiği gösterilirken, borun kısa dönem hafıza üzerine etkinliğinin olmadığı ortaya çıkmaktadır. Borun organizmalar üzerindeki birçok etkisi göz önüne alındığında daha ileri çalışmalarla hem bu etkilerin moleküler temelleri aydınlatılabilecek hem de borun insanlardaki bozulmuş patofizyolojik durumlarda yararlı olabilecek yeni etki mekanizmaları ortaya çıkarılabilecektir.



## KAYNAKLAR

- Abdelnour SA, Abd El-Hack ME, Swelum AA, Perillo A, Losacco C. The vital roles of boron in animal health and production: A comprehensive review. *J Trace Elem Med Biol.* 2018; 50:296-304.
- Acaroz U, Ince S, Arslan-Acaroz D, Gurler Z, Kucukkurt I, Demirel HH, ve ark.. The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food Chem Toxicol.* 2018; 118:745-52.
- Ahmed I, Yokota A, Fujiwara T. A novel highly boron tolerant bacterium, *Bacillus boroniphilus* sp. nov., isolated from soil, that requires boron for its growth. *Extremophiles.* 2007; 11(2):217-24.
- Akan Z, Demiroglu H, Avcibasi U, Oto G, Özdemir H, Deniz S, ve ark.. Complexion of Boric Acid with 2-Deoxy-D-glucose (DG) as a novel boron carrier for BNCT. *Medical Science and Discovery.* 2014; 1(3):65-71.
- Akan Z, Özdemir H, Oto G, Deniz S, Kacar O, Basak AS, ve ark.. Genotoxicity and Cytotoxicity of novel 10B carrier ((2R)-4, 5, 6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl) boronic acid. *Medical Science and Discovery.* 2014; 1(4):96-108.
- Aksoz E, Gocmez SS, Sahin TD, Aksit D, Aksit H, Utkan T. The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacological Reports.* 2019; 71(5):818-25.
- Alibabaei Z, Rabiei Z, Rahnama S, Mokhtari S, Rafieian-kopaei M. Matricaria chamomilla extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Biomedicine & Aging Pathology.* 2014; 4(4):355-60.
- Altinoz MA, Topcu G, Elmaci I. Boron's neurophysiological effects and tumoricidal activity on glioblastoma cells with implications for clinical treatment. *Int J Neurosci.* 2019; 129(10):963-77.
- Amorati R, Baschieri A, Morroni G, Gambino R, Valgimigli L. Peroxyl radical reactions in water solution: A gym for proton-coupled electron-transfer theories. *Chemistry—A European Journal.* 2016; 22(23):7924-34.
- Apostolova LG. Alzheimer disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology.* 2016; 22(2 Dementia):419.
- Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica.* 2009; 118(1):167-79.
- Armstrong T, Spears J. Effect of boron supplementation of pig diets on the production of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$ . *Journal of animal science.* 2003; 81(10):2552-61.

Armstrong T, Spears J, Lloyd K. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *Journal of animal science*. 2001; 79(6):1549-56.

Association As. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia*. 2013; 9(2):208-45.

Association As. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2014; 10(2):47-92.

Association As. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2017; 13(4):325-73.

Association As. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2018; 14(3):367-429.

Association As. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2019; 15(3):321-87.

Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019; 103(2):263-93.

Attrey DP, Singh AK, Naved T, Roy B. Effect of seabuckthorn extract on scopolamine induced cognitive impairment. 2012.

Aydin E, Hritcu L, Dogan G, Hayta S, Bagci E. The effects of inhaled *Pimpinella peregrina* essential oil on scopolamine-induced memory impairment, anxiety, and depression in laboratory rats. *Molecular neurobiology*. 2016; 53(9):6557-67.

Aykac A, Ozbeyli D, Uncu M, Ertaş B, Kılınç O, Şen A, ve ark.. Evaluation of the protective effect of *Myrtus communis* in scopolamine-induced Alzheimer model through cholinergic receptors. *Gene*. 2019; 689:194-201.

Bağcı E, Akbaba E, Maniu C, Ungureanu E, Hritcu L. Evaluation of anti-amnesic activity of *Salvia multicaulis* essential oil on scopolamine-induced amnesia in rats: in vivo and in silico approaches. *Heliyon*. 2019; 5(8):223-31.

Bağcı E, Aydin E, Ungureanu E, Hritcu L. *Anthriscus nemorosa* essential oil inhalation prevents memory impairment, anxiety and depression in scopolamine-treated rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016; 84:1313-20.

Bakirdere S, Orenay S, Korkmaz M. Effect of boron on human health. *The Open Mineral Processing Journal*. 2010; 3(1).

Balmus IM, Ciobica A. Main Plant Extracts' Active Properties Effective on Scopolamine-Induced Memory Loss. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017; 32(7):418-28.

- Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes & Control*. 2007; 18(1):71-77.
- Barranco WT, Kim DH, Stella Jr SL, Eckhert CD. Boric acid inhibits stored Ca<sup>2+</sup> release in DU-145 prostate cancer cells. *Cell biology and toxicology*. 2009; 25(4):309-20.
- Barth RF, Soloway AH, Fairchild RG. Boron neutron capture therapy for cancer. *Scientific American*. 1990; 263(4):100-07.
- Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, ve ark.. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2011; 3(1):1.
- Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD<sup>+</sup> metabolism in health and disease. *Trends in biochemical sciences*. 2007; 32(1):12-19.
- Bell KF, Bennett DA, Cuello AC. Paradoxical upregulation of glutamatergic presynaptic boutons during mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27(40):10810-17.
- Bello M, Guadarrama-Garcia C, Velasco-Silveyra LM, Farfan-Garcia ED, Soriano-Ursua MA. Several effects of boron are induced by uncoupling steroid hormones from their transporters in blood. *Med Hypotheses*. 2018; 118:78-83.
- Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F. In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J Trace Elem Med Biol*. 1998; 12(1):2-7.
- Benilova I, Karran E, De Strooper B. The toxic A $\beta$  oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes. *Nature neuroscience*. 2012; 15(3):349.
- Bennett D, Schneider J, Arvanitakis Z, Kelly J, Aggarwal N, Shah R, ve ark.. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006; 66(12):1837-44.
- Berry AM, Moreau RA, Jones AD. Bacteriohopanetetrol: abundant lipid in Frankia cells and in nitrogen-fixing nodule tissue. *Plant physiology*. 1991; 95(1):111-15.
- Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, ve ark.. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015; 74:101-10.
- Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiology and Biochemistry*. 2004; 42(11):907-12.
- Bolt HM, Basaran N, Duydu Y. Effects of boron compounds on human reproduction. *Arch Toxicol*. 2020; 94(3):717-24.

- Bozkurt M, Küçükyılmaz K, Çatlı AU, Çınar M, Çabuk M, Bintaş E. Effects of boron supplementation to diets deficient in calcium and phosphorus on performance with some serum, bone and fecal characteristics of broiler chickens. *Asian-Australasian journal of animal sciences*. 2012; 25(2):248.
- Bradke TM, Hall C, Carper SW, Plopper GE. Phenylboronic acid selectively inhibits human prostate and breast cancer cell migration and decreases viability. *Cell Adh Migr*. 2008; 2(3):153-60.
- Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16(3):247-53.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2007; 3(3):186-91.
- Cai Z, Zhou Y, Liu Z, Ke Z, Zhao B. Autophagy dysfunction upregulates beta-amyloid peptides via enhancing the activity of  $\gamma$ -secretase complex. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015; 11:2091.
- Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement*. 2016; 12(6):719-32.
- Cancer TC, Group CCR. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009; 106(3):206-09.
- Cao J, Hou J, Ping J, Cai D. Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*. 2018; 13(1):64.
- Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:2105607.
- Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H, Gladen B, Wine RN, ve ark.. The effects of dietary boron on bone strength in rats. *Toxicological Sciences*. 1997; 35(2):205-15.
- Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, ve ark.. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*. 2017; 38(9):1205-35.
- Chen JX, Yan SS. Role of mitochondrial amyloid-beta in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20 Suppl 2:569-78.
- Chen YG. Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2018; 131(13):1618-24.
- Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson KA, Hedden T, Jaimes S, Benzinger TL, ve ark.. Preferential degradation of cognitive networks differentiates Alzheimer's disease from ageing. *Brain*. 2018; 141(5):1486-500.
- Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2018; 38(5):965-80.

- Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and chemical Toxicology*. 2015; 38(4):391-99.
- Coban FK, Liman R, Cigerci İH, Hazman Ö, Sinan I, Bozkurt MF. The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2015; 24:4059-66.
- Cooper LN, Bear MF. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012; 13(11):798-810.
- Counts SE, Ikonovic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(1):35-53.
- Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(1):12-20.
- Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's research & therapy*. 2017; 9(1):71.
- Cui Y, Winton MI, Zhang Z-F, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, ve ark.. Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncology reports*. 2004; 11(4):887-92.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019; 5:272-93.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018; 4:195-214.
- Cummings J, Lefevre G, Small G, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology*. 2007; 69(4 suppl 1):10-13.
- Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. *Dementia*. *Ulster Med J*. 2015; 84(2):79-87.
- Das BC, Thapa P, Karki R, Schinke C, Das S, Kambhampati S, ve ark.. Boron chemicals in diagnosis and therapeutics. *Future medicinal chemistry*. 2013; 5(6):653-76.
- De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST, ve ark.. Aβ oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282(15):11590-601.
- Deb D, Bairy K, Nayak V, Rao M. Comparative effect of Lisinopril and Fosinopril in mitigating learning and memory deficit in scopolamine-induced amnesic rats. *Advances in pharmacological sciences*. 2015; 2015.

- Deibel M, Ehmann W, Markesbery W. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *Journal of the neurological sciences*. 1996; 143(1-2):137-42.
- Dessordi R, Spirlandeli AL, Zamarioli A, Volpon JB, Navarro AM. Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 39:169-75.
- Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003; 43(2):219-31.
- Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, Giavini E, Menegola E. Boric acid inhibits embryonic histone deacetylases: a suggested mechanism to explain boric acid-related teratogenicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007; 220(2):178-85.
- Dinca L, Scorei R. Boron in human nutrition and its regulations use. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2013; 2(1):22-29.
- Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2014; 72:92-103.
- Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener*. 2018; 7:2.
- Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis*. 2016; 49(3):617-31.
- Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M, Brudevold AM. Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet. *Environmental health perspectives*. 1994; 102(suppl 7):55-58.
- Elegbede AF. Boric acid inhibits cell growth and induces apoptosis in breast cancer cells. 2007.
- Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *Am Fam Physician*. 2017; 95(12):771-78.
- Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry*. 2018; 26(4):347-57.
- Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress-related diseases--a potential role for nitric oxide. *Medical Science Monitor*. 2002; 8(6):103-18.
- Escott-Price V, Sims R, Bannister C, Harold D, Vronskaya M, Majounie E, et al.. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain*. 2015; 138(12):3673-84.

- Fail PA, Chapin RE, Price CJ, Heindel JJ. General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reproductive toxicology*. 1998; 12(1):1-18.
- Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *The American journal of medicine*. 2007; 120(5):388-97.
- Farooqui AA, Ong WY, Lu X-R, Halliwell B, Horrocks LA. Neurochemical consequences of kainate-induced toxicity in brain: involvement of arachidonic acid release and prevention of toxicity by phospholipase A2 inhibitors. *Brain Research Reviews*. 2001; 38(1-2):61-78.
- Ferrando AA, Green NR, Barnes KW, Woodward B. Microwave digestion preparation and ICP determination of boron in human plasma. *Biological trace element research*. 1993; 37(1):17.
- Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, ve ark.. Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment. *Neural plasticity*. 2016; 2016.
- Fort DJ, Stover EL, Rogers RL, Copley HF, Morgan LA, Foster ER. Chronic boron or copper deficiency induces limb teratogenesis in *Xenopus*. *Biological trace element research*. 2000; 77(2):173-87.
- Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C, ve ark.. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS drugs*. 2013; 27(7):505-14.
- Gaffney-Stomberg E. The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 188(1):26-34.
- Gao YL, Wang N, Sun FR, Cao XP, Zhang W, Yu JT. Tau in neurodegenerative disease. *Ann Transl Med*. 2018; 6(10):175.
- Garwood CJ, Cooper JD, Hanger DP, Noble W. Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Frontiers in psychiatry*. 2010; 1:136.
- Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends in pharmacological sciences*. 2005; 26(4):190-95.
- Ghanizadeh G, Babaei M, Naghii MR, Mofid M, Torkaman G, Hedayati M. The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat. *Toxicology and industrial health*. 2014; 30(3):211-17.
- Gilman S, Koller M, Black R, Jenkins L, Griffith S, Fox N, ve ark.. Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005; 64(9):1553-62.
- Gomperts SN. Lewy body dementias: dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2016; 22(2):435.

- Grabher BJ. Effects of Alzheimer disease on patients and their family. *Journal of nuclear medicine technology*. 2018; 46(4):335-40.
- Green HF, Nolan YM. GSK-3 mediates the release of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-10 from cortical glia. *Neurochemistry international*. 2012; 61(5):666-71.
- Guo F, Liu X, Cai H, Le W. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy. *Brain Pathol*. 2018; 28(1):3-13.
- Guo JT, Yu J, Grass D, de Beer FC, Kindy MS. Inflammation-dependent cerebral deposition of serum amyloid a protein in a mouse model of amyloidosis. *J Neurosci*. 2002; 22(14):5900-9.
- Gupta UC. Boron. In: *Handbook of plant nutrition*: CRC press. 2016.
- Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 1–42 concentration may predict cognitive decline in older women. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007; 78(5):461-64.
- Haam J, Yakel JL. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of neurochemistry*. 2017; 142:111-21.
- Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007; 8(2):101-12.
- Hajihosseini S, Setorki M. The antioxidant activity of Beta vulgaris leaf extract in improving scopolamine-induced spatial memory disorders in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2017; 7(5):417.
- Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, ve ark.. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141(7):1917-33.
- Haseeb K, Wang J, Xiao K, Yang K-l, Sun P-p, Wu X-t, ve ark.. Effects of boron supplementation on expression of Hsp70 in the spleen of African ostrich. *Biological trace element research*. 2018; 182(2):317-27.
- Hawthorne MF, Lee MW. A critical assessment of boron target compounds for boron neutron capture therapy. *Journal of neuro-oncology*. 2003; 62(1):33-45.
- Hegsted M, Keenan M, Siver F, Wozniak P. Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biological trace element research*. 1991; 28(3):243-55.
- Henderson KA, Kobylewski SE, Yamada KE, Eckhert CD. Boric acid induces cytoplasmic stress granule formation, eIF2 $\alpha$  phosphorylation, and ATF4 in prostate DU-145 cells. *Biometals*. 2015; 28(1):133-41.
- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 14(7):463-77.



- Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin.* 2016; 34(4):941-53.
- Hippius H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2003; 5(1):101.
- Hritcu L, Cioanca O, Hancianu M. Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. *Phytomedicine.* 2012; 19(6):529-34.
- Hunt CD. The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 7:35-43.
- Hunt CD. Regulation of enzymatic activity: one possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66(1-3):205-25.
- Hunt CD. Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans.* 2003; 16(4):291-306.
- Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol.* 2012; 26(2-3):157-60.
- Hunt CD, Herbel JL, Idso JP. Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. *Journal of bone and mineral research.* 1994; 9(2):171-82.
- Hunt CD, Idso JP. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans.* 1999; 12(3):221-33.
- Hunt CD, Meacham SL. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. 2001.
- Hunt CD, Nielsen FH. Dietary boron affects bone calcification in magnesium and cholecalciferol deficient chicks. In: *Trace Elements in Man and Animals 6*: Springer. 1988; 275-76.
- Hwang E-S, Kim H-B, Lee S, Kim M-J, Lee S-O, Han S-M, et al. Loganin enhances long-term potentiation and recovers scopolamine-induced learning and memory impairments. *Physiology & behavior.* 2017; 171:243-48.
- Ichimura Y, Komatsu M. Selective degradation of p62 by autophagy. In: *Seminars in immunopathology*: Springer; 2010. pp. 431-36.

Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Acaroz DA, Akbel E, Cigerci IH. Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere*. 2014; 108:197-204.

Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res*. 2017; 39(1):73-82.

Iwatsubo T. The  $\gamma$ -secretase complex: machinery for intramembrane proteolysis. *Current opinion in neurobiology*. 2004; 14(3):379-83.

Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, ve ark.. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7(3):257-62.

Jafarian S, Ling KH, Hassan Z, Perimal-Lewis L, Sulaiman MR, Perimal EK. Effect of zerumbone on scopolamine-induced memory impairment and anxiety-like behaviours in rats. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019; 5(1):637-43.

Jamialahmadi K, Sadeghnia HR, Mohammadi G, Kazemabad AM, Hosseini M. Glucosamine alleviates scopolamine induced spatial learning and memory deficits in rats. *Pathophysiology*. 2013; 20(4):263-67.

Jawaid T, Jahan S, Kamal M. A comparative study of neuroprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors against scopolamine-induced memory impairments in rats. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2015; 6(3):130.

Jiang D, Li X, Williams R, Patel S, Men L, Wang Y, ve ark.. Ternary complexes of iron, amyloid- $\beta$ , and nitrilotriacetic acid: binding affinities, redox properties, and relevance to iron-induced oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochemistry*. 2009; 48(33):7939-47.

Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *bmj*. 2019; 367.

Joshi G, Wang Y. Golgi defects enhance APP amyloidogenic processing in Alzheimer's disease. *Bioessays*. 2015; 37(3):240-47.

Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eur J Med Chem*. 2017; 139:153-67.

Kahle PJ, De Strooper B. Attack on amyloid. *EMBO Rep*. 2003; 4(8):747-51.

Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018; 134(Pt B):226-39.

- Kamat PK, Kalani A, Rai S, Swarnkar S, Tota S, Nath C, ve ark.. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Mol Neurobiol*. 2016; 53(1):648-61.
- Kamat PK, Rai S, Swarnkar S, Shukla R, Ali S, Najmi AK, ve ark.. Okadaic acid-induced Tau phosphorylation in rat brain: role of NMDA receptor. *Neuroscience*. 2013; 238:97-113.
- Kamat PK, Rai S, Swarnkar S, Shukla R, Nath C. Mechanism of synapse redox stress in okadaic acid (ICV) induced memory impairment: role of NMDA receptor. *Neurochemistry international*. 2014; 76:32-41.
- Kamat PK, Tota S, Shukla R, Ali S, Najmi AK, Nath C. Mitochondrial dysfunction: a crucial event in okadaic acid (ICV) induced memory impairment and apoptotic cell death in rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011; 100(2):311-19.
- Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*. 2015; 77(1):43-51.
- Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. The Physiological Role of Boron on Health. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 186(1):31-51.
- Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34(8):1307-50.
- Kobayashi M, Matoh T, Azuma J. Two chains of rhamnogalacturonan II are cross-linked by borate-diol ester bonds in higher plant cell walls. *Plant Physiology*. 1996; 110(3):1017-20.
- Kodiha M, Stochaj U. AMP kinase-the missing link between type 2 diabetes and neurodegenerative diseases? *Trends Mol Med*. 2011:613-14.
- Kola PK, Akula A, NissankaraRao LS, Danduga RCSR. Protective effect of naringin on pentylenetetrazole (PTZ)-induced kindling; possible mechanisms of antikingling, memory improvement, and neuroprotection. *Epilepsy & Behavior*. 2017; 75:114-26.
- Konishi K, Hori K, Tani M, Tomioka H, Kitajima Y, Akashi N, ve ark.. Hypothesis of Endogenous Anticholinergic Activity in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis*. 2015; 15(3):149-56.
- Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiological reviews*. 2013; 93(1):189-268.
- Korkmaz M, Uzgoren E, Bakirdere S, Aydin F, Ataman OY. Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environ Toxicol*. 2007; 22(1):17-25.
- Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, Shangari N, O'Brien PJ. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free

radicals, and structure-activity relationships. *Current medicinal chemistry*. 2005; 12(22):2601-23.

Ku WW, Chapin RE, Wine RN, Gladen BC. Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reproductive toxicology*. 1993; 7(4):305-19.

Ku WW, Shih LM, Chapin RE. The effects of boric acid (BA) on testicular cells in culture. *Reproductive Toxicology*. 1993; 7(4):321-31.

Kuhad A, Sethi R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life sciences*. 2008; 83(3-4):128-34.

Kurtoglu V, Kurtoglu F, Akalin PP. The effects of various levels of boron supplementation on live weight, plasma lipid peroxidation, several biochemical and tissue antioxidant parameters of male mice: Effects of boron on performance, antioxidant and some metabolites of mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018; 49:146-50.

Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018; 25(1):59-70.

Li Q, Liu Y, Sun M. Autophagy and Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2017; 37(3):377-88.

Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, ve ark.. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017; 390(10113):2673-734.

Ljubenkov PA, Geschwind MD. Dementia. *Semin Neurol*. 2016; 36(4):397-404.

Loenen W. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything? In: Portland Press Ltd.; 2006.

Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; (1).

Luderer MJ, de la Puente P, Azab AK. Advancements in Tumor Targeting Strategies for Boron Neutron Capture Therapy. *Pharm Res*. 2015; 32(9):2824-36.

Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience research*. 2014; 79:1-12.

Madav Y, Wairkar S, Prabhakar B. Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. *Brain research bulletin*. 2019; 146:171-84.

Maday S, Wallace KE, Holzbaur EL. Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons. *Journal of Cell Biology*. 2012; 196(4):407-17.

Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004; 44(1):5-21.

- Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14(11):1149-54.
- Mao H, Schnetz-Boutaud NC, Weisenseel JP, Marnett LJ, Stone MP. Duplex DNA catalyzes the chemical rearrangement of a malondialdehyde deoxyguanosine adduct. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999; 96(12):6615-20.
- Marnett LJ. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 1999; 424(1-2):83-95.
- Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15056.
- Mathur R, Ince PG, Minett T, Garwood CJ, Shaw PJ, Matthews FE, ve ark.. A reduced astrocyte response to  $\beta$ -amyloid plaques in the ageing brain associates with cognitive impairment. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0118463.
- Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nature Reviews Neuroscience.* 2006; 7(4):278-94.
- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:2589276.
- Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoişu VM, Scorei ID. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *Journal of dietary supplements.* 2009; 6(3):211-26.
- Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radic Biol Med.* 1990; 8(1):95-108.
- Mirshekar MA, Lakzaei H, Shabani S. Therapeutic effects of levothyroxine in a rat model of scopolamine-induced cognitive impairment: An electrophysiological, behavioral, and biochemical study. *Learning and Motivation.* 2020; 71:101654.
- Miwa K, Fujiwara T. Boron transport in plants: co-ordinated regulation of transporters. *Annals of Botany.* 2010; 105(7):1103-08.
- Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Farías GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Frontiers in cellular neuroscience.* 2014; 8:112.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins Ja, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982; 297(5868):681-83.
- Moscoso MA, Marques RdCG, Ribeiz SRI, dos Santos L, Bezerra DM, Jacob Filho W, ve ark.. Profile of caregivers of Alzheimer's disease patients attended at a reference center for cognitive disorders. *Dementia & neuropsychologia.* 2007; 1(4):412.

- Mravec B, Horvathova L, Padova A. Brain under stress and Alzheimer's disease. *Cellular and molecular neurobiology*. 2018; 38(1):73-84.
- Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuard N, Giriens V, Meerschman C, ve ark.. Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(23):9810-15.
- Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *British journal of pharmacology*. 2009; 158(3):638-51.
- Murray FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 66(1-3):331-41.
- Müller UC, Deller T, Korte M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017; 18(5):281-98.
- Nagele RG, D'Andrea MR, Lee H, Venkataraman V, Wang HY. Astrocytes accumulate A beta 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains. *Brain Res*. 2003; 971(2):197-209.
- Naghii M, Samman S. The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats. *Nutrition Research*. 1997; 17(3):523-31.
- Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M, Daneshpour M-S. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2011; 25(1):54-58.
- Nedunchezian K, Aswath N, Thirupathy M, Thirugnanamurthy S. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(12):Ze01-ze04.
- Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008; 9(1):65-75.
- Newnham RE. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ Health Perspect*. 1994; 102 Suppl 7:83-5.
- Ngoupaye GT, Pahaye DB, Ngondi J, Moto FCO, Bum EN. *Gladiolus dalenii* lyophilisate reverses scopolamine-induced amnesia and reduces oxidative stress in rat brain. *Biomed Pharmacother*. 2017; 91:350-57.
- Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Current biology*. 2012; 22(17):741-52.
- Nicholls DG. Mitochondrial function and dysfunction in the cell: its relevance to aging and aging-related disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2002; 34(11):1372-81.

- Nielsen FH. Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil*. 1997; 193(1-2):199-208.
- Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nutr Rev*. 2008; 66(4):183-91.
- Nielsen FH. Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2009; 23(3):204-13.
- Nielsen FH. Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol*. 2014; 28(4):383-7.
- Nielsen FH, Meacham SL. Growing evidence for human health benefits of boron. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2011; 16(3):169-80.
- Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. 1990.
- Nielsen FH, Penland JG. Boron deprivation alters rat behaviour and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutritional neuroscience*. 2006; 9(1-2):105-12.
- Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Magnesium and methionine deprivation affect the response of rats to boron deprivation. *Biological Trace Element Research*. 1988; 17(1):91-107.
- Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2009; 23(3):195-203.
- Nunan J, Small DH. Regulation of APP cleavage by  $\alpha$ -,  $\beta$ -and  $\gamma$ -secretases. *FEBS letters*. 2000; 483(1):6-10.
- O'Neill MA, Ishii T, Albersheim P, Darvill AG. Rhamnogalacturonan II: structure and function of a borate cross-linked cell wall pectic polysaccharide. *Annu Rev Plant Biol*. 2004; 55:109-39.
- Odubango VO, Ibukun EO, Oboh G, Adefegha SA. Aqueous extracts of two tropical ethnobotanicals (*Tetrapleura tetraptera* and *Quassia undulata*) improved spatial and non-spatial working memories in scopolamine-induced amnesic rats: Influence of neuronal cholinergic and antioxidant systems. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 99:198-204.
- Organization WH. Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization; 1996.
- Özdemir H, Yaren B, Oto G. Effect of dietary boron on learning and behavior in rats administered with boric acid. *Cell Mol Biol (Noisy le Grand)*. 2019; 65(1).

- Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Tortelli R, Santamato A, Logroscino G. Amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease in the time of prevention trials: the way forward. *Expert review of clinical immunology*. 2014; 10(3):405-19.
- Parachikova A, Vasilevko V, Cribbs DH, LaFerla FM, Green KN. Reductions in amyloid- $\beta$ -derived neuroinflammation, with minocycline, restore cognition but do not significantly affect tau hyperphosphorylation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 21(2):527-42.
- Penland JG. Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environmental health perspectives*. 1994; 102(suppl 7):65-72.
- Penland JG. Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation. 1995.
- Penland JG. The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biological trace element research*. 1998; 66(1-3):299-317.
- Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10(4):217-24.
- Pezze M-A, Marshall HJ, Cassaday HJ. Scopolamine impairs appetitive but not aversive trace conditioning: Role of the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2017; 37(26):6289-98.
- Phillips EC, Croft CL, Kurbatskaya K, O'Neill MJ, Hutton ML, Hanger DP, et al.. Astrocytes and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2014; 42(5):1321-5.
- Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. *Integr Med (Encinitas)*. 2015; 14(4):35-48.
- Pollak N, Dölle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridine nucleotides—small molecules with a multitude of functions. *Biochemical Journal*. 2007; 402(2):205-18.
- Power PP, Woods WG. The chemistry of boron and its speciation in plants. *Plant and Soil*. 1997; 193(1-2):1-13.
- Prejac J, Skalny AA, Grabeklis AR, Uzun S, Mimica N, Momčilović B. Assessing the boron nutritional status by analyzing its cumulative frequency distribution in the hair and whole blood. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018; 45:50-56.
- Prins ND, Scheltens P. Treating Alzheimer's disease with monoclonal antibodies: current status and outlook for the future. *Alzheimer's research & therapy*. 2013; 5(6):56.
- Prinz M, Tay TL, Wolf Y, Jung S. Microglia: unique and common features with other tissue macrophages. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(3):319-31.
- Rabiei Z, Mokhtari S, Asgharzade S, Gholami M, Rahnema S, Rafieian-Kopaei M. Inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extract on memory impairment induced by scopolamine in rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2015; 5(10):845-51.



Rabiei Z, Setorki M. Effect of hydroalcoholic *Echium amoenum* extract on scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmaceutical Biology*. 2018; 56(1):672-77.

Rahmati B, Kiasalari Z, Roghani M, Khalili M, Ansari F. Antidepressant and anxiolytic activity of *Lavandula officinalis* aerial parts hydroalcoholic extract in scopolamine-treated rats. *Pharmaceutical biology*. 2017; 55(1):958-65.

Rai S, Kamat PK, Nath C, Shukla R. A study on neuroinflammation and NMDA receptor function in STZ (ICV) induced memory impaired rats. *Journal of neuroimmunology*. 2013; 254(1-2):1-9.

Rai S, Kamat PK, Nath C, Shukla R. Glial activation and post-synaptic neurotoxicity: the key events in Streptozotocin (ICV) induced memory impairment in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014; 117:104-17.

Ralston NV, Hunt CD. Diadenosine phosphates and S-adenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2001; 1527(1-2):20-30.

Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit*. 2005; 27(5):655-65.

Rezanka T, Sigler K. Biologically active compounds of semi-metals. In: *Studies in natural products chemistry*: Elsevier. 2008; 835-921.

Roberson ED, Halabisky B, Yoo JW, Yao J, Chin J, Yan F, et al. Amyloid- $\beta$ /Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(2):700-11.

Rosenberger AF, Morrema TH, Gerritsen WH, van Haastert ES, Snkhchyan H, Hilhorst R, et al. Increased occurrence of protein kinase CK2 in astrocytes in Alzheimer's disease pathology. *Journal of neuroinflammation*. 2016; 13(1):4.

Sadiq Y, Alexander AB, Abdulkarim A. Effect of *Ziziphus mauritiana* (L.) seed extracts on spatial recognition memory of rats as measured by the Y-maze test. *Journal of Natural Products*. 2009; 2(1):31-39.

Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(4):322-33.

San Tang K. The cellular and molecular processes associated with scopolamine-induced memory deficit: A model of Alzheimer's biomarkers. *Life sciences*. 2019:116695.

Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int J Dev Neurosci*. 2006; 24(2-3):167-76.

Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388(10043):505-17.

Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural brain research*. 2011; 221(2):555-63.

Schonberger SJ, Edgar PF, Kydd R, Faull RL, Cooper GJ. Proteomic analysis of the brain in Alzheimer's disease: molecular phenotype of a complex disease process. *PROTEOMICS: International Edition*. 2001; 1(12):1519-28.

Scorei R. Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on earth. *Orig Life Evol Biosph*. 2012; 42(1):3-17.

Scorei R, Mitrut P, Petrisor I, Scorei I. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1-3):253-63.

Scorei RI, Popa R. Sugar-borate esters—potential chemical agents in prostate cancer chemoprevention. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2013; 13(6):901-09.

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2011; 1(1):a006189.

Sheng G, Zhang J, Gao S, Gu Y, Jiang B, Gao Q. SKF83959 Has Protective Effects in the Scopolamine Model of Dementia. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41(3):427-34.

Shimizu K, Maruyama M, Yasui Y, Minegishi H, Ban HS, Nakamura H. Boron-containing phenoxyacetanilide derivatives as hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20(4):1453-6.

Shokouhi S, Claassen D, Riddle W. Imaging brain metabolism and pathology in Alzheimer's disease with positron emission tomography. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*. 2014; 4(2).

Sochocka M, Koutsouraki ES, Gasiorowski K, Leszek J. Vascular oxidative stress and mitochondrial failure in the pathobiology of Alzheimer's disease: a new approach to therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12(6):870-81.

Soriano-Ursua MA, Farfan-Garcia ED, Lopez-Cabrera Y, Querejeta E, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology*. 2014; 40:8-15.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7(3):280-92.

Sterniczuk M, Bartels DM. Source of molecular hydrogen in high-temperature water radiolysis. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2016; 120(2):200-09.

- Stopford C, Thompson J, Richardson A, Neary D, Snowden J. Working memory in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Behavioural neurology*. 2010; 23.
- Stopford CL, Thompson JC, Neary D, Richardson AM, Snowden JS. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*. 2012; 48(4):429-46.
- Sudduth TL, Schmitt FA, Nelson PT, Wilcock DM. Neuroinflammatory phenotype in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2013; 34(4):1051-59.
- Sugihara S, Yamamoto T, Tsuruta J, Tanaka J, Hiraoka T, Tashiro S, ve ark.. Enzyme-induced aggregation and disaggregation of tumor cells via the cell surface glycolyx in association with deoxyribonucleic acid. *Acta Pathol Jpn*. 1991; 41(5):327-35.
- Sun BL, Li WW, Zhu C, Jin WS, Zeng F, Liu YH, ve ark.. Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018; 34(6):1111-18.
- Sutherland B, Strong P, King JC. Determining human dietary requirements for boron. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 66(1-3):193-204.
- Szule JA, Jung JH, McMahan UJ. The structure and function of 'active zone material' at synapses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015; 370(1672).
- Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2008; 456(4):671-77.
- Tang J, Zheng X-t, Xiao K, Wang K-l, Wang J, Wang Y-x, ve ark.. Effect of boric acid supplementation on the expression of BDNF in African ostrich chick brain. *Biological trace element research*. 2016; 170(1):208-15.
- Tang KS. The cellular and molecular processes associated with scopolamine-induced memory deficit: A model of Alzheimer's biomarkers. *Life Sci*. 2019; 233:116695.
- Tariq S, Barber PA. Dementia risk and prevention by targeting modifiable vascular risk factors. *J Neurochem*. 2018; 144(5):565-81.
- Tata AM, Velluto L, D'Angelo C, Reale M. Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: cause or effect? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13(7):1294-303.
- Terry AV, Jr. *Frontiers in Neuroscience Spatial Navigation (Water Maze) Tasks*. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. nd, Buccafusco JJ (editors). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Taylor & Francis Group, LLC. 2009; 153-66.
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14:5541-54.
- Tobore TO. On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. 2019; 40(8):1527-40.

- Tonnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(4):1105-21.
- Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Despres O. Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing research reviews.* 2015; 24:232-62.
- Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2005; 37(2):289-305.
- Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *European journal of pharmacology.* 2006; 537(1-3):106-10.
- Türkez H, Geyikoğlu F, Tatar A, Keleş S, Özkan A. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2007; 62(11-12):889-96.
- Uluşık I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. *J Trace Elem Med Biol.* 2018; 45:156-62.
- Upadhyay P, Sadhu A, Singh PK, Agrawal A, Ilango K, Purohit S, ve ark.. Revalidation of the neuroprotective effects of a United States patented polyherbal formulation on scopolamine induced learning and memory impairment in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018; 97:1046-52.
- Üçel Uİ, Can ÖD, Özkay ÜD, Ulupinar E. Antiamnesic effects of tofisopam against scopolamine-induced cognitive impairments in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2020; 190:172858.
- Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 2004; 266(1-2):37-56.
- Varnum MM, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012; 60(4):251-66.
- Vasileva LV, Getova DP, Doncheva ND, Marchev AS, Georgiev MI. Beneficial effect of commercial *Rhodiola* extract in rats with scopolamine-induced memory impairment on active avoidance. *Journal of ethnopharmacology.* 2016; 193:586-91.
- Vaziri ND, Oveisi F, Culver BD, Pahl MV, Andersen ME, Strong PL, ve ark.. The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. *Toxicological Sciences.* 2001; 60(2):257-63.
- Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *The Lancet Neurology.* 2011; 10(3):241-52.
- Vina J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid- $\beta$  peptide. *Journal of Alzheimer's disease.* 2010; 20(s2):S527-S33.

- Von Bernhardi R, Cornejo F, Parada G, Eugén J. Role of TGF $\beta$  signaling in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015; 9:426.
- Wahl D, Solon-Biet SM, Cogger VC, Fontana L, Simpson SJ, Le Couteur DG, ve ark.. Aging, lifestyle and dementia. *Neurobiology of disease*. 2019:104481.
- Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*. 2007; 2(2):322-28.
- Wallace J, Hannon-Fletcher M, Robson P, Gilmore W, Hubbard S, Strain J. Boron supplementation and activated factor VII in healthy men. *European journal of clinical nutrition*. 2002; 56(11):1102-07.
- Wallace TL, Bertrand D. Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85(12):1713-20.
- Wang X, Blanchard J, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine attenuates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive impairment. *PloS one*. 2015; 10(12).
- Wang Z, Yang L, Zheng H. Role of APP and Abeta in synaptic physiology. *Curr Alzheimer Res*. 2012; 9(2):217-26.
- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018; 7.
- Wiessner C, Wiederhold K-H, Tissot AC, Frey P, Danner S, Jacobson LH, ve ark.. The second-generation active A $\beta$  immunotherapy CAD106 reduces amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(25):9323-31.
- Wittig A, Collette L, Moss R, Sauerwein W. Early clinical trial concept for boron neutron capture therapy: a critical assessment of the EORTC trial 11001. *Applied Radiation and Isotopes*. 2009; 67(7-8):S59-S62.
- Wojda U, Salinska E, Kuznicki J. Calcium ions in neuronal degeneration. *IUBMB life*. 2008; 60(9):575-90.
- Wolkenstein K, Gross JH, Falk H. Boron-containing organic pigments from a Jurassic red alga. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107(45):19374-78.
- Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environmental health perspectives*. 1994; 102(suppl 7):5-11.
- Wu C, Miron R, Sculean A, Kaskel S, Doert T, Schulze R, ve ark.. Proliferation, differentiation and gene expression of osteoblasts in boron-containing associated with dexamethasone deliver from mesoporous bioactive glass scaffolds. *Biomaterials*. 2011; 32(29):7068-78.

- Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z, Yang L. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016; 23(9):8244-59.
- Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, ve ark.. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015; 86(12):1299-306.
- Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 62:90-101.
- Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020; 12:1179573520907397.
- Yu WH, Cuervo AM, Kumar A, Peterhoff CM, Schmidt SD, Lee J-H, ve ark.. Macroautophagy—a novel  $\beta$ -amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *The Journal of cell biology*. 2005; 171(1):87-98.
- Zare-Shahabadi A, Masliah E, Johnson GV, Rezaei N. Autophagy in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2015; 26(4):385-95.
- Zetterberg BKdLM. H: Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006; 368(95331):387.
- Zhang B, Gaiteri C, Bodea L-G, Wang Z, McElwee J, Podtelezhnikov AA, ve ark.. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell*. 2013; 153(3):707-20.
- Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013; 2013.
- Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiological research*. 2017; 66(3).
- Zverova M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers—potential contexts of use. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018; 14:1877.
- Zverova M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry*. 2019.

## ÖZGEÇMİŞ

Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU, 1987 yılında Van/Merkez’de doğdu. İlköğretim ve orta öğrenimini Van’da tamamladı. Van Atatürk Lisesi Süper Bölümü’nden 2005 yılında mezun oldu. 2006 yılında kazandığı Mimar Sinan Güzel Sanatlar Üniversitesi Mimarlık Fakültesi Mimarlık Bölümü’nü ikinci yılında bıraktı. 2008 yılında yerleştiği Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Bölümü’nden 2013 yılında birincilikle mezun oldu. 2013 yılında mesleğini icra etmeye Kamu Eczacısı olarak Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi’nde başladı. 2017 yılında hastanelerin birleşmesiyle Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde görevine devam etti. 2018 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı’na Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2019 yılında Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında (Tıp Programı) Yüksek Lisans eğitimine başladı. Evlidir ve Araştırma Görevlisi olarak görevine devam etmektedir.

### EK 3. Tez Orjinallik Raporu



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



### YÜKSEK LİSANS TEZİ ORİJİNALLİK RAPORU

<b>Tez Başlığı / Konusu</b>	Borun Skopolaminle Oluşturulan Alzheimer Tipi Demans Sıçan Modelinde Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi			
<b>İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları</b>				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
-	2	79	12	93
<b>İntihal taraması yapılan program</b>		<b>Taramanın yapıldığı tarih</b>	<b>Benzerlik oranı %</b>	
Turnitin		06/01/2021	%3	
<b>*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</b>				
- Kabul ve onay sayfası hariç,				
- Teşekkür hariç,				
- İçindekiler hariç,				
- Simge ve kısaltmalar hariç,				
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
- Kaynakça hariç,				
- Alıntılar hariç,				
- Tezden çıkan yayınlar hariç,				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.				
Gereğini bilgilerinize arz ederim.				
Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU				

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU
<b>Anabilim Dalı</b>	Farmakoloji Anabilim Dalı (Tıp Programı)
<b>Öğrenci No</b>	1890002041
<b>Programı</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora

<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)
--	---