

**BAZI BENZOTİYAZOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN STREPTOZOTOSİN ile
DENEYSEL ALZHEİMER MODELİ
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARA AİT
ÖĞRENME ve BELLEK
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ecz. Ümide DEMİR ÖZKAY

Doktora Tezi

**BAZI BENZOTİYAZOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN STREPTOZOTOSİN ile
DENEYSEL ALZHEİMER MODELİ
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARA AİT
ÖĞRENME ve BELLEK
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ecz. Ümide DEMİR ÖZKAY

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı






Eskişehir, Şubat 2009

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

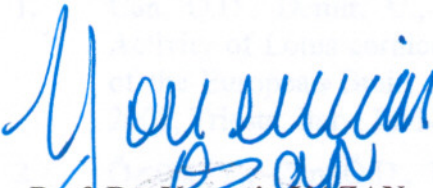
Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 070321)

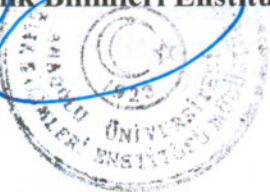
Jüri ve Enstitü Onayı

Ümide Demir Özkay'ın 'Bazı Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Streptozotosin ile Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlara ait Öğrenme ve Bellek Parametreleri Üzerine Etkileri' başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Doktora Tezi, 19.03.2009 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. V. Melih ALTAN Ankara Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Kevser EROL Osmangazi Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Süleyman AYDIN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Bülent ERGUN Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 03.03.2009. tarih ve ..08/3..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Yasemin YAZAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Ümide DEMİR ÖZKAY
Doğum Tarihi ve Yeri : 11.11.1981, Antalya
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresleri :
Adres : Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji ABD., ESKİŞEHİR.
Tel. : 0. 222. 3350580 / 3761
Faks : 0. 222. 3350750
e-posta : udemir@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Namık Kemal İlkokulu, Antalya, 1992
Ortaokul : Metin-Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi, Antalya, 1996
Lise : Metin-Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi, Antalya, 1999
Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eskişehir, 2003
Yabancı Dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Yayınlar

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler,

1. Can Ö.D., Öztürk Y., Özkay Demir Ü., Doğal bir antidepresan: *Hypericum perforatum L.*, Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, Baskıda, 2008

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler,

1. Can, Ö.D., Demir, Ü., Mor, F., Öztürk, Y., Central Nervous System Activity of *Lotus corniculatus* var. *albinus*, 39th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society (EBBS) 15-19 September 2007, Trieste, Italy, In: Neural Plasticity, abstracts in press, 16/10/2007
2. Öztürk Y., Can Ö.D., Demir Ü., Bektaş N., Central Nervous System Depressant Activity of *Olea Europaea L.* Leaves Extract, 39th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society (EBBS) 15-19 September 2007, Trieste, Italy, In: Neural Plasticity, abstracts in press., 16/09/2007

3. Isikdag, I.,Demir, U.,Can, O.D.,Ozkay, Y.,Oztürk, Y., Synthesis and analgesic activity of some benzimidazole derivatives, International Symposium on Drug Research and Development - From Chemistry to Medicine - DRD 2007, 17-20 May, Antalya, Turkey
4. Can, O., Demir,U., Ozturk N.,Ozturk, Y.: Analgesic activity of Hawthorn seed extract. The XVth World Congress of Pharmacology (IUPHAR), July 2-7 2006, Beijing, China, poster no;050035. In: Acta Pharmacologica Sinica, Suppl. 1: 1-489, 03/07/2006
5. Demir,U., Can O. D., Ozkay Y, Benkli K., Isikdag I, Ozturk, Y.: Analgesic and Sedative Activity of 2-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)-5,6-dichloro-(1H)-benzimidazole (HNDCB). The XVth World Congress of Pharmacology (IUPHAR), July 2-7 2006, Beijing, China, poster no;050036. In: Acta Pharmacologica Sinica, Suppl. 1: 1-489, 03/07/2006
6. Ozkay Y., Demir,U., Can, O., Oztürk, Y., Isikdag I: Central Nervous System Activity of 2-(Naphthalen-1-yl)-4,5-dimethyl-(1H)-imidazole (NDI. The XVth World Congress of Pharmacology (IUPHAR), July 2-7 2006, Beijing, China, poster no;050037. In: Acta Pharmacologica Sinica, Suppl. 1: 1-489, 03/07/2006
7. Can,O.D.,Ozkay,Y.,Demir,U.,Isikdag,I.,Ozturk,Y., Central nerveus system activity of 2-(3,5-dimetoxy-4-hydroxyphenyl)-5,6-dichloro-(1H)-benzimidazole (DPCB), 8th International Symposium on Pharmaceutical Sciences.ISOPS 8, June 13-16, 2006, Ankara, Turkey, Proceedings and Abstracts, P-212, 346,, 15/06/2006
8. Can, O.D., Demir, U., Oztürk, N.,Oztürk, Y.: Analgesic activity of Punica Granatum L.fruit rind extract. International Symposium on Pharmaceutical Sciences. ISOPS 8, June 13-16, 2006, Ankara, Turkey, Proceedings and Abstracts, P-114, 230,, 14/06/2006

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler,

1. Özkay Ü.D., Özmen Ö., Can Ö. D., Öztürk N., Öztürk Y: Deneysel diyabetin sıçanların beyinlerinde neden olduğu patolojik değişiklikler üzerine insülinin ve *Hypericum perforatum* L. ekstresinin etkileri, 7. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 16-20 Nisan, 2008, Adana, Konferans ve Bildiri Özetleri Kitabı, P-27, 112, 18/04/2008
2. Can Ö. D., Mor F., Özkay Ü.D., Öztürk Y: Lotus Corniculatus var. Albinus'un Analjezik Aktivitesi, 7. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 16-20 Nisan, 2008, Adana, Konferans ve Bildiri Özetleri Kitabı, P-03, 84, 17/04/2008
3. Can Özgür Devrim, Demir Özkay Ümide, Öztürk Yusuf: Farelerde Deneysel Diyabetin Neden Olduğu Davranışsal Değişimler Üzerine İnsülin Tedavisinin Etkileri, Türk Farmakoloji Derneği 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24-27 Ekim, 2007, Trabzon, Özet Kitabı, P-005, 261, 25/10/2007

4. Demir, U., Can, O.D., Oztürk, N., Bektaş, N., Oztürk, Y.: Crataegus Monogyna Tohumlarında Analjezik Aktivite Türk Farmakoloji Derneği 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 28 Eylül-1 Ekim, 2005, İzmir, Özet Kitabı, P-63, 213, 29/09/2005

Bilimsel Etkinlikler

Projeler : Deneysel Alzheimer modelinin oluşturulması ve etkili yeni bileşiklerin denenmesi, 2007

Katılan kurslar ve eğitim programları :

1. T.C. Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), 'II. Deneysel Hayvan Çalışmaları Temel Eğitim Günleri' Teorik ve Pratik Uygulamaları, Eskişehir, 29 Eylül-1 Ekim, 2003
2. Çukurova Üniversitesi Mithat Özhan Amfisi, Ağrı ve Analjeziyi Değerlendirme Yöntemleri, Adana, Türkiye, 16/04/2008

ÖNSÖZ

Doktora tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilimsel kimliğini kendime örnek edindiğim, her açıdan bana ışık tutan, danışman hocam, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e,

Lisans eğitimimden bu yana gerek akademik hayatta gerekse özel yaşamımda her zaman yanımda olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, sevgili hocam, dostum, ablam Yrd. Doç. Dr. Özgür Devrim Can'a

Doktora eğitimim süresince, değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen, sayın hocam Prof. Dr. Süleyman Aydın'a,

Doktora tez çalışmalarımda kullandığım kimyasal maddelerin sentezlerine katkıda bulunan Prof. Dr. İlhan Işıkdag'a,

Tez çalışmalarım sırasında gereksinim duyduğum her an yardımlarını esirgemeyen Dekan Yardımcısı Doç. Dr. Göksel Arlı'ya ve Yunus Emre Meslek Yüksek Okulu Müdürü Doç Dr. Bülent Ergun'a,

İhtiyaç duyduğum anlarda yanımda olan, sevgili abim Yrd. Doç. Dr. Nafiz Öncü Can'a,

Farmakoloji Anabilim dalında görevli diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Farmakoloji Anabilim dalımızın doktora öğrencisi olan Yaşar Çakmakçı' ya,

Doktora tez çalışmasına yapmış olduğu finansal destek için Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, bugünlere gelebilmem için sonsuz sabır ve fedakârlık gösteren sevgili babam Abdullah Demir'e ve annem Sevgi Demir'e,

Doktora tez çalışmalarımımda kullandığım kimyasal maddelerin sentezini gerçekleştiren, hoşgörüsü ve sabrıyla hayat yoldaşım olan sevgili eşim Araş. Gör. Yusuf Özkay'a ve sevgili ailesine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

“Hazırladığım bu doktora tezini, doğumundan sonra gerek kendisi, gerek eşim, gerekse benim için, son derece üzüntü dolu ve can yakıcı bir aylık yaşam mücadelesi sonrasında aramıza katılan, yaşamımıza renk ve heyecan getiren, biricik oğlum Abdullah Yiğit ÖZKAY'a atfediyorum.”

BAZI BENZOTİYAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN STREPTOZOTOSİN ile DENEYSEL ALZHEİMER MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARA AİT ÖĞRENME ve BELLEK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Bu tez çalışmasında, yeni sentezlenmiş beş adet benzotiyazol türevinin, intraserebroventriküler streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile deneysel Alzheimer modeli (DAM) oluşturulmuş olan sıçanların öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Etkileri test edilecek olan bileşikler, Alzheimer hastalığı'nı (AH) tedavi edici etkileri kanıtlanmış olan donepezil, FK960 ve sabeluzol adlı bileşiklerin fonksiyonel gruplarından hareketle sentezlenmiştir.

1 mg,kg⁻¹, 5 mg,kg⁻¹ ve 10 mg,kg⁻¹ dozlarında test edilen bileşiklerin, DAM oluşturulmuş sıçanların öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkilerini araştırmak üzere, yükseltilmiş artı labirent, Morris su tankı ve aktif öğrenme testleri uygulanmıştır. Bileşiklerin sıçanların spontan lokomotor aktiviteleri ve anksiyete düzeyleri üzerine etki gösterip göstermediklerini araştırmak üzere ise aktivite kafesi deneyleri yapılmıştır.

Bu araştırmanın sonucunda, farmakolojik aktiviteleri incelenen beş benzotiyazol türevi bileşiğin dördünün, DAM oluşumuna bağlı olarak sıçanlarda ortaya çıkan öğrenme ve bellek bozukluklarına ilişkin parametreleri düzelttiği, serideki etkin bileşiklerin referans ilaç olarak kullanılan donepezile yakın düzeyde etki gösterdiği ortaya konulmuştur.

Bileşiklerin yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, kimyasal yapılarında fenil yerine, benzil grubu içeren bileşiklerin daha aktif oldukları saptanmıştır. Diğer yandan, bileşiklerin lipofilitesi yükseldikçe, öğrenme ve bellek parametreleri üzerine gösterdikleri aktivitelerin de arttığı belirlenmiştir. Bu sonuç, lipofilitesi yüksek olan bileşiklerin santral sinir sistemine girişlerinin daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen bulguların, AH'na bağlı öğrenme ve bellek bozukluklarını düzeltme potansiyeline sahip kimyasalların sentezine yeni bir ışık tutacağına ve henüz radikal bir tedavisi olmayan AH'nı tedavisi etmek üzere hızla devam eden ilaç geliştirme çalışmalarına katkıda bulunacağına inanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Streptozotosin ile oluşturulan deneysel Alzheimer modeli, benzotiyazol, yükseltilmiş artı labirent testi, Morris su tankı, aktif öğrenme, intraserebroventriküler enjeksiyon

THE EFFECT OF SOME BENZOTHAIAZOLE DERIVATIVES ON THE LEARNING and MEMORY PARAMETRES OF STREPTOZOTOCIN MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE IN RATS

ABSTRACT

In this thesis, effects of five newly synthesized benzothiazole derivatives on learning and memory parameters were investigated using streptozotocin (STZ) model of Alzheimer's disease (SMAD) in rats.

Synthesis of test compounds were based on functional groups of donepezil, FK960 and sabeluzol, therapeutical drugs for AD.

Plus maze, Morris water maze and avoidance tests were performed in order to examine effects of 1 mg,kg⁻¹, 5 mg,kg⁻¹ ve 10 mg,kg⁻¹ doses of the test compounds on learning and memory parameters of SMAD in rats. Any effect of test compounds on spontaneous locomotor activity or anxiety level of rats were examined with the application of activity cage tests.

As a result of this study, it has been revealed that, four of the five benzothiazole derivative tested compounds repaired the parameters related to the learning and memory deficits of SMAD in rats and their effects were close to the activity of reference drug, donepezile.

When structure-activity relationship was taking into consideration, it was assigned that the compounds having benzyl group are more active than phenyl group in their chemical structure. Beside, more lyphophilic compounds were more active on learning and memory parameters. This result seems to be related with the easier passage of lyphophilic compounds to the central nervous system.

The finding of this study are believed to light the way for the synthesis of new compounds active on learning and memory deficits of AD and contribute the drug development studies for this irremediable illness.

Key words: Streptozotocin model of Alzheimer's disease, benzothiazole, plus maze, Morris water maze, avoidance, intracerebroventricular injection

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xx
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	4
Alzheimer Hastalığı	4
<i>Alzheimer hastalığı'nın tanımı</i>	4
<i>Alzheimer hastalığı'nın tarihçesi</i>	4
<i>Alzheimer hastalığı'nın belirtileri ve evreleri</i>	4
<i>Alzheimer hastalığı'nın tanısı</i>	6
<i>Alzheimer hastalığı ve genetik</i>	6
<i>Alzheimer hastalığı'nın fizyopatolojisi</i>	7
<i>Nörofibril yumaklar</i>	8
<i>Amiloid plaklar</i>	9
<i>Nörotransmitterler</i>	12
<i>Diğer etkenler</i>	13
<i>Sinaptik yetmezlik</i>	13
<i>Kalsiyum iyonu (Ca⁺²)</i>	13
<i>Oksidatif stres</i>	14
<i>Nitrik oksit (NO)</i>	14
<i>Nörotrofik faktörler</i>	16
<i>İnflamatuvar süreçler ve immün sistem</i>	16
Risk faktörleri	17
<i>Alzheimer hastalığı'nın tedavisi ve ilaç geliştirme çabaları</i>	17
DeneySEL Alzheimer Modelleri	19
<i>Kolinerjik fonksiyon bozukluğuna dayanan modeller</i>	20

<i>Aβ ile ilişkili modeller</i>	20
<i>Transgenik modeller</i>	20
<i>NFY'larla ilişkili modeller</i>	20
<i>Diğer yöntemler</i>	20
GEREÇLER	21
Deney Hayvanları	21
Kullanılan Maddeler	21
Kullanılan Cihazlar	22
YÖNTEMLER	23
Kimyasal Maddelerin Sentezi	23
<i>Yöntem A: 2-Kloro-N-benzotiyazol-2-il-asetamid eldesi</i>	23
<i>Yöntem B: 2-(4-Süstitüepiperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid türevlerinin genel sentez yöntemi</i>	23
Erime Noktalarının Tespiti	23
Kütle Spektrumlarının Alınması	23
¹H NMR Spektrumlarının Alınması	24
IR Spektrumlarının Alınması	24
Donepezil Hidroklorür'ün Donepezil Formuna Dönüştürülmesi	24
Kontrol Grubu Oluşturulması	24
Deneyisel Alzheimer Modelinin Oluşturulması	24
Deneyisel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanların Donepezil ile Tedavisi	25
Deneyisel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlara Test Maddelerinin Uygulaması	25
Davranış Deneyleri	25
<i>Aktivite kafesi deneyleri</i>	25
<i>Yükseltilmiş artı labirent deneyleri</i>	25
<i>Morris su tankı deneyleri</i>	26
<i>Aktif öğrenme deneyleri</i>	27
İstatistiksel Değerlendirme	27
BULGULAR VE TARTIŞMA	28
Sentez Çalışmalarına İlişkin Bulgular	28
<i>2-Kloro-N-benzotiyazol-2-il-asetamid (Bileşik A)</i>	28
<i>2-(4-Fenilpiperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B1)</i>	28

<i>2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B2)</i>	28
<i>2-(4-(4-Metoksibenzil)piperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B3)</i>	29
<i>2-(4-(4-Metilbenzil)piperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B4)</i>	29
<i>2-(4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B5)</i>	29
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	30
DNP ve Test Maddeleri Uygulamalarından Önce İ.c.v. STZ Enjeksiyonu Yapılmış Hayvanlarda DAM Oluşturulduğuna İlişkin Bulgular	31
<i>Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular</i>	31
<i>Yükseltilmiş artı labirent testlerine alınan sıçanlarda deneysel Alzheimer oluştuğuna ilişkin bulgular</i>	34
<i>Morris su tankı deneylerine alınan sıçanlarda deneysel Alzheimer oluştuğuna ilişkin bulgular</i>	36
<i>Aktif öğrenme deneylerine alınan sıçanlarda deneysel Alzheimer oluştuğuna ilişkin bulgular</i>	38
İ.c.v. STZ Enjeksiyonu Yapılarak DAM Oluşturulan Sıçanların DNP ve Test Maddeleri Uygulamalarından Sonraki Deneylerine İlişkin Bulgular	42
<i>Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular</i>	42
<i>Yükseltilmiş artı labirent deneylerine ilişkin bulgular</i>	48
<i>Morris su tankı deneylerine ilişkin bulgular</i>	52
<i>Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular</i>	56
SONUÇ ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	68
EKLER	99
EK 1. Bileşik B1'e Ait IR Spektrumu	99
EK 2. Bileşik B1'e Ait Kütle Spektrumu	100
EK 3. Bileşik B1'e Ait ¹H-NMR Spektrumu	101
EK 4. Bileşik B2'ye Ait IR Spektrumu	102
EK 5. Bileşik B2'ye Ait Kütle Spektrumu	103
EK 6. Bileşik B2'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu	104
EK 7. Bileşik B3'e Ait IR Spektrumu	105
EK 8. Bileşik B3'e Ait Kütle Spektrumu	106

EK 9. Bileşik B3'e Ait ¹H-NMR Spektrumu	107
EK 10. Bileşik B4'e Ait IR Spektrumu	108
EK 11. Bileşik B4'e Ait Kütle Spektrumu	109
EK 12. Bileşik B4'e Ait ¹H-NMR Spektrumu	110
EK 13. Bileşik B5'e Ait IR Spektrumu	111
EK 14. Bileşik B5'e Ait Kütle Spektrumu	112
EK 15. Bileşik B5'e Ait ¹H-NMR Spektrumu	113
EK 16. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararları	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ŞEKİL ADI	SAYFA
Şekil 1	Aktivitesi İncelenecek Olan Bileşiklerin Tasarlanması 3
Şekil 2	APP' den Aβ Oluşması 11
Şekil 3	2-Kloro-N-Benzotiyazol-2-il-Asetamid Reaksiyon Denklemi 23
Şekil 4	2-(4-Sübstitüepiperazin-1-il)-N-Benzotiyazol-2-il Asetamid Türevleri Reaksiyon Denklemi 23
Şekil 5	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları 31
Şekil 6	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları 31
Şekil 7	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları 32
Şekil 8	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları 32
Şekil 9	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları 32
Şekil 10	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları 33

Şekil 11	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	33
Şekil 12	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	33
Şekil 13	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	34
Şekil 14	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	34
Şekil 15	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri	35
Şekil 16	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri	35
Şekil 17	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri	35
Şekil 18	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri	36

Şekil 19	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri	36
Şekil 20	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve İlk Hatırlama Süreleri	37
Şekil 21	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve İlk Hatırlama Süreleri	37
Şekil 22	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve İlk Hatırlama Süreleri	37
Şekil 23	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve İlk Hatırlama Süreleri	38
Şekil 24	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve İlk Hatırlama Süreleri	38
Şekil 25	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	39

Şekil 26	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	39
Şekil 27	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	39
Şekil 28	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	40
Şekil 29	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	40
Şekil 30	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	40
Şekil 31	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	41
Şekil 32	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	41

Şekil 33	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	41
Şekil 34	<i>İ.c.v</i> Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere <i>İ.c.v</i> STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	42
Şekil 35	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	43
Şekil 36	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	43
Şekil 37	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	44
Şekil 38	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	44
Şekil 39	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	45
Şekil 40	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	45
Şekil 41	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	46
Şekil 42	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	46

Şekil 43	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	47
Şekil 44	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	47
Şekil 45	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları	48
Şekil 46	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları	48
Şekil 47	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	49
Şekil 48	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	49
Şekil 49	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	50
Şekil 50	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının Yükseltilmiş 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	51
Şekil 51	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	51
Şekil 52	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	52

Şekil 53	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylelerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	53
Şekil 54	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylelerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	53
Şekil 55	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylelerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	54
Şekil 56	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylelerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	55
Şekil 57	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylelerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	55
Şekil 58	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylelerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri	56
Şekil 59	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneylelerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	57
Şekil 60	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneylelerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	57
Şekil 61	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneylelerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	58
Şekil 62	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneylelerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	58

Şekil 63	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	59
Şekil 64	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	59
Şekil 65	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	60
Şekil 66	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	60
Şekil 67	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	61
Şekil 68	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg ⁻¹ , 5 mg.kg ⁻¹ ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	61
Şekil 69	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri	62
Şekil 70	Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg ⁻¹ ve 3 mg.kg ⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg ⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları	62
Şekil 71	B1 ve B2 Kodlu Bileşiklerin Kimyasal Yapılarının Kıyaslanması	63
Şekil 72	B3, B4 ve B5 Kodlu Bileşiklerin Kimyasal Yapılarının Kıyaslanması	64
Şekil 73	Donepezil'in Kimyasal Yapısı	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ÇİZELGE ADI	SAYFA
Çizelge 1 Sentez Ürünlerine Ait Hesaplanmış Fizikokimyasal Parametre Değerleri	65

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz enzimi
AH	: Alzheimer hastalığı
A2M	: α 2-makroglobülün
Apo-E	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid beta prekürsör protein
A β	: Amiloid β
Ca ⁺²	: Kalsiyum iyonu
CAT	: Kolinasetiltransferaz enzimi
C83	: 83 aminoasitli non-amiloidojenik C terminali fragmanı
C99	: 99 aminoasitli amiloidojenik C terminal fragmanı
DAM	: Deneysel Alzheimer modeli
DNA	: Deoksiribonükleik asid
DNP	: Donepezil
E.n	: Erime noktalarının
eNOS	: Endotelyal nitrik oksid sentaz
GSK3b	: Glikojen sentaz kinaz
NGF	: Sinir büyüme faktörü
¹ H-NMR	: Nükleer magnetik rezonans
<i>i.c.v</i>	: Intraserebroventriküler
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksid sentaz
i.p	: İntraperitoneal (periton zarı içine)
IR	: Kırmızı Ötesi
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
logD	: Dağılma katsayısı
logP	: Partisyon katsayısı
MCI	: Moleküler konnektivite indeksi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Pr	: Parakor
PS1	: Presenilin1

PS2	: Presenilin 2
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
NFY	: Nörofibril yumaklarda
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksid
sAPP	: Çözünebilir N terminali fragmanı
σ	: Sigma elektronik süstitüent sabitesi
STZ	: Streptozotosin

GİRİŞ ve AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH); öğrenme, akıl yürütme, konuşma, yargılama, iletişim kurma, hesaplama, günlük yaşam etkinliklerini sürdürme gibi becerilerde hasara yol açan, davranışsal değişimlerin gözlemlendiği progresif, nörodejeneratif bir hastalıktır (Yaari ve Corey-Bloom, 2007).

Hastaların yaşam kalitelerinin büyük ölçüde azalmasına ve sonunda ölümlerine neden olan AH'nın tedavisinin maliyeti, ülke ekonomisinde yüksek bir paya sahiptir. Hastalığın her yıl toplam maliyetinin 100 milyar dolardan fazla olduğu belirlenmiştir (Yaari ve Corey-Bloom, 2007).

Bu hastalığın görülme riskinin, yaşa bağlı bir şekilde logaritmik olarak arttığı bilinmektedir (Katzman ve Saitoh, 1991). 60-65 yaşları arasında popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,1 iken, 85 yaşın üzerinde bu oranın %47'lere çıktığı bildirilmiştir (Evans ve ark., 1989). AH'nın 65 yaşındaki bireylerde görülme oranının %3,6 ile %10,3 arasında olduğu ve bu oranın 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlandığı rapor edilmiştir (Hendrie, 1997; De Silva ve ark., 2003).

Son yıllarda Türkiye'de Alzheimer hastalarının sayılarının 200.000 civarına ulaştığı tahmin edilmektedir (Yılmaz ve Turan, 2007). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise Alzheimer hastası sayısının 2003 yılında 4-5 milyon olduğu ve 2050 yılında bu sayının en az üç katına çıkacağı ileri sürülmüştür (Brookmeyer ve ark., 1998).

Yapılan bir çalışmada 1990 yılında dünya nüfusunun %1'i 65 yaşın üzerinde iken, 1992 yılında bu oranın %6,2'ye çıktığı ve 2050 yılında bu oranın %25'den fazla olacağı bildirilmiştir (Olshansky ve ark., 1993). 2003 yılı Türkiye Demografik ve Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye popülasyonunun %6,9'u 65 yaşın üzerindedir. Bu oranın 2050 yılında %20'lere ulaşacağı bildirilmiştir (Zincir ve ark., 2005). Bu verilerin ışığında değerlendirildiğinde, AH'nın Türkiye için de önemli bir boyut kazandığı ortadadır.

AH için radikal bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiş olduğundan, bu hastalık hem Türkiye hem de dünya için önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hastaların yaşam kalitelerinin önemli ölçüde azalması, hasta yakınlarının üstlendiği maddi ve psikolojik sorunlar (Yılmaz ve Turan, 2007) ve hastalığın tedavisinin maliyeti göz önünde bulundurulduğunda, AH'nın tedavisine yönelik bilimsel çalışmaların önemi daha da artmaktadır.

Alzheimer hastalarının bilişsel fonksiyonlarını semptomatik olarak iyileştiren, davranışsal değişimlerini kontrol altına alan ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatan çeşitli ilaçlar klinikte kullanılmaktadır (Murray ve ark., 2001; Corey-Bloom, 2002; DeLaGarza, 2003; Geldmacher, 2003; Williams ve ark., 2003; Kelley ve Peterson, 2007). Bununla birlikte, araştırmacıların AH'nın tedavisinde kullanılmak üzere daha güçlü ve daha güvenilir ilaç geliştirme çabaları tüm hızı ile devam etmektedir.

Bu tez çalışmasında söz konusu gereksinim doğrultusunda, klinikte kullanımda olan ilaçlardan esinlenerek sentezlenen bir grup kimyasal maddenin AH'na karşı etkinliği araştırılmıştır.

Heterosiklik bileşikler, biyolojik olarak aktif ajanların tasarlanmasında medisinale kimyacılar tarafından ana yapı olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar (Neochoritis ve ark., 2008).

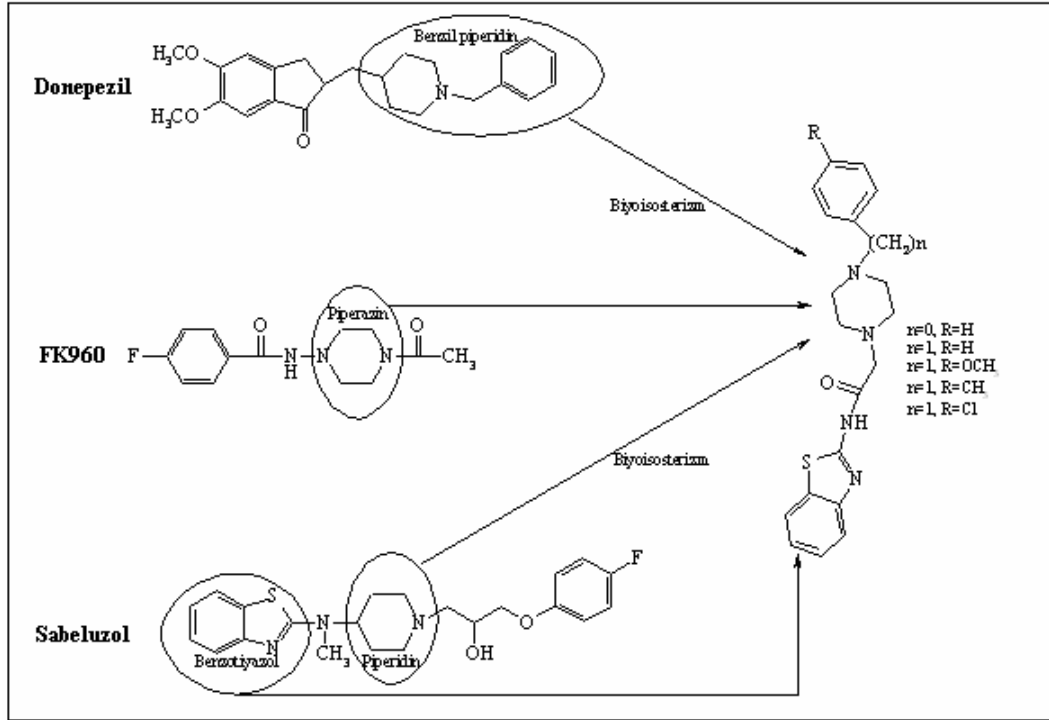
Heterosiklik bir bileşik olan benzotiyazol halkası, ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla yer almaktadır. Bu halka sistemini taşıyan ve klinik kullanımları olan çeşitli ilaç etkin maddeleri de mevcuttur (Huang ve Yang, 2006). Bunlara örnek olarak amiyotrofik lateral sklerozis hastalığında kullanılan riluzol (Song ve ark., 1997), anti epileptik etkisi bulunan etoksazolamid (Zimmerman ve ark., 2004) ve AH tedavisinde kullanılan tiyoflavin T (LeVine, 1999) ve sabeluzol (Geerts ve ark., 1996) gösterilebilir. Ayrıca benzotiyazol halka sistemi taşıyan, bazı sentetik bileşiklerin AH'na karşı etkin olduğunu bildiren çok sayıda rapor bulunmaktadır (Malgouris ve ark., 1989; Nagel ve ark., 1995; Mohr ve ark., 1997; Heiser ve ark., 2002; Flohr ve ark., 2005; Choi ve ark., 2007).

AH'nın tedavisinde klinik kullanımı olan sentetik kökenli diğer bir ilaç, piperidin halkası taşıyan donepezildir. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü olan bu ilaç için, piperidin halka sistemi farmakofor grup olarak değerlendirilmektedir. AH'na karşı potansiyel etkinliği olan ve piperidin halkası taşıyacak şekilde sentezlenmiş bileşikler içeren bir çok çalışma yayınlanmıştır (Ninomiya ve ark., 1990; Rogers, 1998; Doody, 1999; Wilkinson, 1999; Dooley ve Lamb, 2000; Borroni ve ark., 2001; Shigeta ve Homma, 2001; Mustazza ve ark., 2002; Román ve Rogers, 2004; Kwon ve ark., 2007; Pissarnitski ve ark., 2007). Benzer şekilde piperidin halka sisteminin biyoizosteri olan piperazin halka sistemini taşıyan bir çok sentetik bileşiğin de AH'na karşı etkinliği rapor edilmiştir (Maurice ve ark., 1994; Matsuoka ve Aigner, 1997; Matsuno ve ark., 1997; Maurice ve Privat, 1997; Matsuoka ve Satoh, 1998; Carli ve ark., 1999; Matsuyama ve ark., 2000; Inoue ve ark., 2001; Sadashiva ve ark., 2006).

Bu doktora tezi kapsamında, deneysel Alzheimer modeli (DAM) üzerinde etkinliği araştırılan beş adet benzotiyazol türevi kimyasal bileşiğin sentezi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin kimyasal yapıları Nükleer Magnetik Rezonans (¹H-NMR), Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (LC-MS) ve Kırmızı Ötesi (IR) spektrumları çekilerek aydınlatılmıştır.

DAM üzerinde etkinlik göstermesi beklenen benzotiyazol türevleri, bu hastalığın tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış olan sentetik bileşiklerin kimyasal yapıları göz önünde bulundurularak sentezlenmiştir.

Piperidin grubu taşıyan donepezil, piperazin türevi FK960 ve benzotiyazol halka sistemi taşıyan sabeluzol molekül modellemede seçilen referans ilaçlardır. Sentez çalışmalarında, bu üç ilacın farmakofor gruplarından ve biyoizosterezizm kavramından yararlanılmıştır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Aktivitesi İncelenecek Olan Bileşiklerin Tasarlanması

Yukarıda bahsedilen bilgiler ışığında, bu doktora tez çalışmasında; hastaların yaşamlarını kısıtlayan, entelektüel fonksiyonlarında, düşünme ve davranışlarında bozulmalara yol açan, ilerleyen safhalarda hastayı bakıma muhtaç hale getiren, ülke ekonomisi için oldukça yüksek tedavi maliyetine sahip olan, yaşam süresi ortalamalarının yükselmesi sonucu yaygınlığı artan ve üzerinde çok sayıda araştırma yürütülen hastalıklardan biri haline gelen AH'nın tedavisine yönelik yeni yaklaşımlara zemin hazırlayacak yeni bileşiklerin bulunması amaçlanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı'nın tanımı

AH, merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları (Gilman, 1997) nedeni ile ortaya çıkan; bilişsel işlevlerde azalma, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal rahatsızlıklar, özbakım yetersizlikleri ile (Lleó ve ark., 2006) karakterize progresif ve irreversibl nörodejeneratif bir hastalıktır (Flynn ve Ranno, 1999; Yaari ve Corey-Bloom, 2007).

Alzheimer hastalığı'nın tarihçesi

Demans (bunama) kavramı, antik Yunan ve Roma çağlarından bu yana bilinmektedir (Berchtold ve Cotman, 1998). Ancak, MSS'de presenil demansa ait doku lezyonları, ilk kez 1906 yılında Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Dr. Alzheimer, şiddetli bellek problemleri, konfüzyon, paranoya ve organizasyon problemleri olan 51 yaşındaki Auguste D. isimli hastada indirgenmiş gümüş boyama tekniği ile yaptığı post-mortem inceleme sonucunda, beyinde atrofi, serebral kortekste sinir hücrelerinin dışında ve çevresinde yoğun birikimler ve sinir hücrelerinin içerisinde bükülmüş iplikçikler tespit etmiş ve bu verileri Tübingen'de yapılan bir konferansta bildirmiştir (Dahm, 2006; Samanta ve ark., 2006; Goedert ve Ghetti, 2007). 1909 yılında, Alzheimer'ın çalışma arkadaşı olan Alman psikiyatrist Emil Kraepelin, Psikiyatri kitabında AH'nın, presenil bir demans çeşidi olduğunu ileri sürmüştür (Weber, 1997).

1977 yılında yapılan bir kongrede, etyopatogenezleri farklı olsa da, presenil ve senil demansın klinik ve patolojik belirtilerinin benzer olduğu belirtilmiş ve AH deyiminin hastalığın başlangıç yaşından bağımsız olarak kullanılabilceği konusunda görüş birliğine varılmıştır (Boller ve Forbes, 1998). Bu kongreden sonra bir süre, 65 yaş üzeri hastalarda meydana gelen klinik tabloya Alzheimer tipi senil demans denilirken, daha genç yaşlarda oluşan klinik tablo için klasik AH ifadesi kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda, yaş ölçütünden bağımsız olarak, hastalığın nöropatolojik bulgularını ve karakteristik semptomlarını taşıyan her olgu için AH terimi kullanılmaya başlamıştır (Amaducci ve ark., 1986).

Alzheimer hastalığı'nın belirtileri ve evreleri

AH'da temel belirtiler amnezi (bellek zayıflığı) (Greene ve ark., 1996; Gilman, 1997), afazi (konuşmanın kötüleşmesi) (Price ve ark., 1993) ve görsel-uzamsal eksikliklerdir (Kirk ve Kertesz, 1991; Gilman, 1997). Bunların yanı sıra, apraksi, apati, oryantasyon bozukluğu, karar vermede ve yönetsel işlevlerde bozukluklar hastalığın diğer belirtileri arasındadır (Samanta ve ark., 2006).

AH'nın klinik seyrine ilişkin 7 evre tanımlanmıştır. Belirtilerin ortaya çıkma sürelerinin hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Friedlander ve ark., 2006).

Evre 1: Hasta bilişsel zayıflık semptomları göstermeye başlamıştır. Başlangıç evresi olan bu evrede MSS'de çeşitli patolojik süreçler devam etmektedir.

Evre 2: (Çok hafif bilişsel zayıflık) Hastalar cüzdan, anahtar, gözlük gibi genel objelerin yerlerini unutmaya başlamaktadırlar ancak iletişim becerileri henüz bozulmamıştır.

Evre 3: (Hafif bilişsel zayıflık) Hastalar, konuşma sırasında kelime seçimlerinde ve tanıdıklarının isimlerini hatırlanmakta zorlanmakta, sıklıkla eşyalarını kaybetmektedirler. Bu evredeki hastaların plan yapma ve organizasyon becerileri azalmıştır.

Evre 4: (Orta bilişsel zayıflık) Hastalarda kısa dönem bellekte önemli kayıplar gözlenmektedir. Kişisel geçmiş ile ilgili bellek zayıflıkları söz konusudur. Hastalar sosyal ve zihinsel konularda içlerine kapanıktırlar.

Evre 5: (Orta-şiddetli bilişsel zayıflık / Erken dönem demans) Hastalar yer ve zaman kavramları ile ilişkili olarak zihinsel karışıklık yaşamaktadırlar. Adresleri, telefon numaraları, mezun oldukları okulların isimleri gibi önemli detayları hatırlamakta güçlük çekmektedirler. Dış fırçası gibi nesnelere tanıma zorlanmaktadır (agnozi). Sonradan öğrenilen ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerileri bozulmaktadır (apraksi). Bu evredeki hastalar, banyo yapma, giyinme, tuvalete gitme, beslenme gibi günlük aktiviteler için yardıma ihtiyaç duymaktadırlar.

Evre 6: (Şiddetli bilişsel zayıflık / Orta dönem demans) Spontan konuşmada, kelime bulmada zorluk ve konuşma becerilerinde kayıplar gözlenmektedir (afazi). İdrar ve dışkı tutmada zorluk yaşayan hastalar, günlük aktiviteler için daha fazla yardıma ihtiyaç duymaktadırlar.

Evre 7: (Çok şiddetli bilişsel zayıflık / Geç dönem demans) Konuşma yetenekleri azalmış ya da kaybolmuştur, yutmada zorluk yaşamaktadırlar. Bu evredeki hastalar, 24 saat bakıma ihtiyaç duymaktadırlar (Friedlander ve ark., 2006).

AH teşhisi konulan hastaların %70'inde bilişsel zayıflığa, belirgin davranış değişiklikleri ve psikiyatrik semptomlar eşlik etmektedir (Finkel ve ark., 1996). Hastalığın başlangıcında ortaya çıkan apati, depresyon ve anksiyeteyi, hastalık ilerledikçe görülen ajitasyon, saldırganlık, fobi ve başıboş dolaşmalar izlemektedir (Gilman, 1997; Craig ve ark., 2004; Gilley ve ark., 2004; Samanta ve ark., 2006). Son olarak varsanılar, sanrılar, şüphencilik gibi psikotik semptomlar ve uyku düzensizlikleri görülmektedir (Mega ve ark., 1996; Meehan ve ark., 2002; Tsang ve ark., 2008). Hastaların büyük çoğunluğunda hareketlerde yavaşlama ve sertlik, az bir kısmında ise myoklonus ve nöbetler meydana gelmektedir (Gilman, 1997).

AH, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olduğundan, hastalarda genellikle hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif pulmoner hastalığı, diyabet, hipotiroidizm gibi tıbbi rahatsızlıklar da bulunmaktadır. AH ilerledikçe, bu rahatsızlıklar da zaman içerisinde kötüleşmekte ve hastanın yaşamını tehdit edecek boyuta gelebilmektedir (Horner ve ark., 1994; Priefer ve Robbins, 1997; Chouinard ve ark., 1998; Gambassi ve ark., 1999; Chouinard, 2000; Gillick, 2000; Gitto ve ark., 2001; Wada ve ark., 2001; Kalia, 2003; Frenkel, 2004).

Alzheimer hastalığı'nın tanısı

Demans şikayeti olan bir hastada, AH'nın tanısını koyabilmek, çeşitli demans tipleri arasında ayırım yapabilmek ve demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek için bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, tek foton emisyon tomografi ya da pozitron emisyon tomografi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (Bartenstein ve ark., 1997; Mielke ve Heiss, 1998; Knopman ve ark., 2001; Kantarci ve ark., 2004; O'Brien, 2007).

Bilişsel değişikliklerin kaynağını (yaşlanma ya da AH) araştırmada yardımcı nöropsikolojik testler, kromozomlarında oluşabilecek mutasyonlar için genetik testler (Kelley ve Petersen, 2007) ve biyoışaretleyicilerle yapılan çalışmalar teşhise yönelik diğer yaklaşımlardır (Stenset ve ark., 2006; Kelley ve Petersen, 2007).

Bununla beraber, AH'nın kesin tanısı, ilerleyici demans bulguları olan hastalarda yapılan biyopsi ya da otopsi sonucunda AH'na özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilmektedir. Klinik ölçütler ve laboratuvar teknikleri ancak olası AH'nın tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır (Şirin, 2006).

AH'nin klinik tanısı için yayınlanan ve yaygın biçimde kullanılan iki tanı ölçütü bulunmaktadır. Bunlardan birisi, Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği tarafından geliştirilen tanı ölçütü, diğeri ise Tanısal ve Sayımsal El Kitabı ölçütüdür. Bu ölçütlerden yararlanılarak, hastada öğrenme ve bellek bozukluğunun ve toplumsal/mesleki yaşamı olumsuz etkileyen bilişsel bozukluğun olup olmadığı; afazi, apraksi, agnozi, planlama, organize etme, sıralama, soyutlama gibi yönetsel işlevlerde bozukluğun görülüp görülmediği ve MSS ile ilişkili başka bir patoloji bulunup bulunmadığı gibi değerlendirmeler yapılmakta ve AH tanısı koyulabilmektedir (McKhann ve ark., 1984; Kelley ve Petersen, 2007).

Bu temel ölçütlerin yanı sıra, AH tanısı için Mini Mental Durum Değerlendirmesi, Modifiye Mini Mental Durum Değerlendirmesi, Saat Çizim Testi, Klinik Demans Evreleme Ölçeği, Mini-Cog, Hızlı Demans Görüntüleme Testi, Bellek Hasarı Görüntüleme gibi bilişsel hasarı göstermek için kullanılan testlerden ve hastaların geçmiş dönem hikayelerinden de yararlanılmaktadır (Beinhoff ve ark., 2005; Borson ve ark., 2006; Cummings ve ark., 2006; Alexopoulos ve ark., 2007; Trenkle ve ark., 2007).

Alzheimer hastalığı ve genetik

AH'da genetik yatkınlık önemli bir risk faktörüdür. AH'nın %5-10'unun ailesel kaynaklı olduğu bildirilmiştir.

Amiloid β prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PS1), presenilin 2 (PS2), apolipoprotein E (apo-E) (Wang ve Ding, 2008) ve α 2-makroglobülün (A2M) genleri AH ile ilişkili olan temel genlerdir (Rosenberg, 2000). Erken başlangıçlı AH'da APP, PS1, PS2 genleri, geç başlangıçlı AH'da ise Apo-E geni ve sortilin ile ilişkili reseptör 1 geni rol oynamaktadır (Zekanowski ve ark., 2004; Reddy ve McWeeney, 2006; Ertekin-Taner, 2007; Rogaeva ve ark., 2007).

AH'da 21. kromozomda yer alan APP geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda amiloid β (A β) peptid seviyelerinde artış meydana gelmektedir

(Maccioni ve ark., 2001). A β peptidin anormal ve fazla üretimi sonucunda, hastalığın daha erken yaşlarda gözlenmesi riski artmaktadır (Gilman, 1997). 21. kromozomda meydana gelen mutasyon sonucu oluşan AH, erken başlangıçlı AH'nın yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır (Edelberg ve Wei, 1996).

14. kromozomda bulunan PS1 geninde meydana gelen mutasyonlar da AH'nın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (Brion, 1996). Normal fizyolojik koşullarda, PS1 geni, APP'den A β oluşması sürecinde rol oynamaktadır. PS1 geninde oluşan mutasyon, APP'nin hatalı bölünmesine ve A β ₁₋₄₂ üretimine neden olmaktadır. PS1 ayrıca tau fosforilasyonunda yer alan glikojen sentaz kinaz (GSK3b) ile de etkileşmektedir. Bu yüzden bazı ailesel AH olgularında, PS1 geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda oluşan anormal yapıdaki PS1 ile GSK3b etkileşmekte ve tau hiperfosforilasyonu meydana gelmektedir (Maccioni ve ark., 2001). PS1 geninde oluşan mutasyonlar, erken başlangıçlı AH'nın yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır (Gilman, 1997).

1. kromozomda yer alan PS2 ise, AH'da rol oynayan bir diğer gendir. Bu gende oluşan mutasyon sonucunda A β peptid seviyelerinde artış gözlenmektedir (Levy-Lahad ve Bird, 1996). PS2 geninde oluşan mutasyonlar erken başlangıçlı AH'nın yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (Gilman, 1997).

Geç başlangıçlı AH ile ilişkili olan gen 19. kromozomda bulunan ApoE genidir (Ertekin-Taner, 2007). ApoE geninin ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4 olmak üzere üç büyük aleli vardır (Roses ve ark., 1994; Vaisi-Raygani ve ark., 2007). ϵ 2 aleli, AH riskini azaltan, hastalığın başlangıcını engelleyen koruyucu aleldir. ϵ 4 aleli ise, AH riskini arttıran aleldir (Reiman ve ark., 1996; Tiraboschi ve ark., 2004). ApoE AH'da senil plaklar ve nörofibril yumaklarda (NFY) bulunmaktadır. ApoE beyinde lipaz aktivitesini bozmakta, kolesterol ve lipid transportunu değiştirmekte ve sinaptik plastisitede yetersizlere neden olmaktadır (Blacker ve ark., 2003). ApoE geninde oluşan mutasyonlar geç başlangıçlı AH'nın yaklaşık %50-80'ini oluşturmaktadır (Edelberg ve Wei, 1996).

12. kromozomda yer alan A2M geni tarafından kodlanan A2M proteininin polimorfizmi de AH için risk faktörüdür (Colacicco ve ark., 2008). A2M proteini A β birikimine neden olan biyokimyasal yollarda yer almaktadır (Mariani ve ark., 2006).

Alzheimer hastalığı'nın fizyopatolojisi

AH'da bellek, öğrenme, dil ve duygusal davranışlarla ilişkili olan entorhinal korteks, hipokampus, bazal ön beyin, amigdala ve parietotemporal kortekste nöropatolojik değişimler gözlenmektedir (Corey-Bloom, 2002; Walsh ve Selkoe, 2004). Bu değişimler entorhinal kortekste başlamakta ve beyinde bellek oluşumunda önemli alan olan hipokampusa doğru ilerlemektedir. Hastalık ilerledikçe çeşitli subkortikal yapılar ve özellikle serebral korteks etkilenmektedir (Gilman, 1997).

AH'da serebral kortekste ve subkortikal alanlarda belirgin atrofi, nöronlarda ve sinapslarda kayıplar ortaya çıkmaktadır (Samanta ve ark., 2006). Atrofi temporal ve parietal loblarda, frontal korteks ve singulat kıvrımda gözlenmektedir (Mudher ve Lovestone, 2002).

Hastalığın genel olarak bilinen nöropatolojik bulguları, ekstraselüler birikim gösteren amiloidce zengin senil plaklar (Selkoe, 2000), nöron içerisinde birikim gösteren NFY (Spillantini ve Goedert, 1998; Balin ve ark., 2008; Moreira ve ark., 2008) ve nöronal dejeneresyonudur (Golde, 2003).

AH'da A β , fosforillenmiş tau proteini ve alfa sinüklein birikimi söz konusudur (Jellinger, 2008). Bu birikimler sinaptik fonksiyonu bozmakta ve sonunda nöronal ölüm gözlenmektedir (Friedlander ve ark., 2006). AH'da ayrıca nöron ve sinaps kayıpları, distrofik nöritler, nörofil iplikçikleri meydana gelmekte, dendritik dallanma azalmakta, gliosis, mitokondriyal anormallikler ve inflamasyon cevapları gözlenmektedir (Brion, 1996; Selkoe, 2001; Reddy ve Beal, 2005; Lin ve Beal, 2006; Nunomura ve ark., 2006). Sinaps kaybı, sinaptik hasar ve mitokondriyal oksidatif hasar AH'da erken aşamalarda meydana gelen olaylardır (Caspersen ve ark., 2005; Devi ve ark., 2006; Manczak ve ark., 2006). Nöronlarda meydana gelen kayıplar sonucunda beyin ağırlığının %20-30 oranında azaldığı bildirilmiştir (LaFerla ve ark., 2007; Viña ve ark., 2007). Hastalık ilerledikçe bazı olgularda küçük arteriyollerin duvarlarında görülen amiloid birikiminin (amiloid anjiyopati), kan-beyin engelinin fonksiyonunu da bozduğu bildirilmiştir (Brion, 1996; Miyakawa ve ark., 2000; Knopman, 2007).

Hastalığın başlangıcında ilk önce NFY ve lifler meydana gelmektedir. Plaklar (amiloid birikim ve/veya nörotik plaklar) ise hastalığın son evrelerinde tespit edilmektedir (Braak ve Braak, 1997a).

Yapılan pek çok çalışma sonucunda, kortikal alanlardaki NFY ile demans şiddeti arasında büyük bir ilişki gözlenirken; senil plak sayısı ile demans şiddeti arasındaki ilişkinin daha zayıf olduğu bildirilmiştir (Duyckaerts ve ark., 1990; Arriagada ve ark., 1992; Cras ve ark., 1995; Hardy ve Selkoe, 2002).

Nörofibril yumaklar

NFY'lar, mikrotübül bağlantılı protein olan tau'yu içeren; hücre gövdelerinde, dendritlerde ve nöronların aksonlarında bulunan çift sarmal iplikçik yığınlarından oluşmaktadır (Brion, 1996; Octave, 2005). Yapılan çalışmalarda, NFY'ların en çok 20 nm çapında oldukları gösterilmiştir (Haraguchi ve ark., 2000; Moreno-Herrero ve ark., 2004).

NFY oluşumunda 6 aşama ayırt edilmiştir. NFY, hastalığın başlangıcında transentorhinal kortekste gözlenmekte (temporal lobun ön tarafında rinal sulkusun etrafında yer alan geçiş korteksi) (aşama I); bir sonraki aşamada entorhinal bölgeye yayılmaktadır (aşama II). Patolojik oluşum daha sonra hipokampal oluşuma, temporal ve proneokortikal alanlara ve bazı subkortikal çekirdeklere (aşama III), oradan da neokortekse doğru ilerlemektedir (aşama IV). Lezyon aşağı temporal alanlardan superolateral olarak yayılmaya başlamakta (aşama V) ve neokorteksin primer alanlarına doğru genişlemektedir (aşama VI) (Braak ve Braak., 1991; Braak ve Braak., 1996). V. aşamada primer motor alan, primer duyusal alan ve unimodal sekonder alanlar etkilenmezken ya da hafif derecede etkilenirken, VI. aşamada bu alanlarda da lezyonlar gözlenmektedir. Son aşamalarda makroskopik olarak kortikal atrofi, ventriküler genişlemeler ve beyin ağırlığında azalmalar tespit edilmiştir (Braak ve ark., 1999). NFY ayrıca subkortikal çekirdeklere (Meynert ve talamus çekirdeği) ve beyin sapındaki bazı çekirdeklere de (*Locus coeruleus* ve rafe çekirdeği) bulunmaktadır.

NFY, entorhinal kortekste 2. ve 4. tabakada yoğun olarak oluşmaktadır. 2. tabakada yer alan nöronlar uyarıları hipokampusa getirmekte, 4. tabakada yer alan nöronlar ise hipokampustan çıkan uyarıları götürmektedirler. Bu nöronlarda gözlenen disfonksiyonun hipokampal oluşumun ana bağlantılarına zarar verdiği ve bunun sonucunda AH gibi bellek rahatsızlarının oluştuğu düşünülmektedir. NFY, sıklıkla serebral korteksin 3. ve 5. tabakalardaki nöronlarında oluşmaktadır. Bu nöronlar kortiko-kortikal bağlantılarda yer almaktadırlar (Brion, 1996).

NFY'ların mikrotübül bağlantılı protein olan tau'dan oluştuğu bilinmektedir. Tau proteini hücrelerde aksonal büyüme ve gelişme için oldukça önemlidir. NFY'da yer alan tau proteinleri hiperfosforillenmiş proteinlerdir (Brion ve ark., 1991; Lee ve ark., 1991). Hiperfosforile olan tau proteinleri, tau yumaklarını oluşturan tau filamentlerinin oluşumuna yol açmaktadır (Lee ve ark., 2001). AH teşhisi konulan bireylerin beyinlerinde hiperfosforillenmiş tau proteinlerinin bulunması, mikrotübül sisteminin organizasyonunu bozmaktadır (Brion, 1992). Hiperfosforile olan tau proteininin mikrotübülleri stabilize edememesi ve aksonal transportu engellemesi sonucu protein metabolizmasında ve sinapslarda bozukluk meydana gelmektedir. Bu da nöronlarda ölüme neden olabilmektedir (Goedert, 1993; Iqbal ve ark., 1994; Feany ve Dickson, 1996). AH'da mikrotübül sayısı, tübülün ekspresyonu ve mikrotübül içinde tubulin polimerizasyonu azalmaktadır (Brion ve Flament-Durand, 1995).

Neokortekste, orbitofrontal kortekste ve ön singulatta NFY bulunması psikoz, ajitasyon ve anormal motor davranışlara neden olmaktadır (Farber ve ark., 2000; Tekin ve ark., 2001). Demanslı hastalarda frontal ve temporal loblarda gözlenen işlevsizliğin psikozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Procter ve ark., 1988; Sultzer, 1996; Ballard ve ark., 2000).

Amiloid plaklar

Senil plaklar, amiloid materyalin ekstraselüler birikiminden oluşmaktadır. Bu yapılar şişmiş, biçimi bozulmuş distrofik nörit adı verilen nöronal oluşumları içermektedirler (Munoz ve Feldman, 2000). Plaklar bu anormal nöritler ile birlikte bulduklarında nöritik plak olarak adlandırılırlar. Distrofik nöritlerle çevrelenmiş amiloid plakların boyutları 20-200 µm arasında değişmektedir (Westlind-Danielsson ve Arnerup, 2001).

AH'da gevşek (diffuse) ya da nöritik senil plaklarda, ekstraselüler amiloid peptid birikimi söz konusudur (Octave, 2005). Klasik senil plaklar, ekstraselüler amiloid birikiminin etrafındaki distrofik nörit örgüsünden; gevşek plaklar ise henüz amiloid lif formunda düzenlenmemiş olan A4/β-amiloid peptidin ekstraselüler birikiminden oluşmaktadır. Gevşek plaklar hastalığın erken aşamalarında ve ayrıca sağlıklı insanlarda yoğun olarak bulunmaktadırlar.

Hastalığın seyri sırasında senil plakların dağılımı kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu lezyonlar başlangıçta frontal ve temporal lobun ön kısımlarında bulunmakta ve hızlıca ilişkili kortikal alanlara yayılmaktadır (Brion, 1996). Kortikal alanlarda amiloid birikimi üç aşamada gerçekleşmektedir (Braak ve Braak, 1991). İlk amiloid birikimi (A aşaması); bazal neokorteks ve peririnal ve/veya ektorinal alanlar gibi miyelinizasyonun az olduğu temporal alanlarda meydana gelmektedir. Amiloid birikimi ile miyelinizasyon derecesi arasında ters

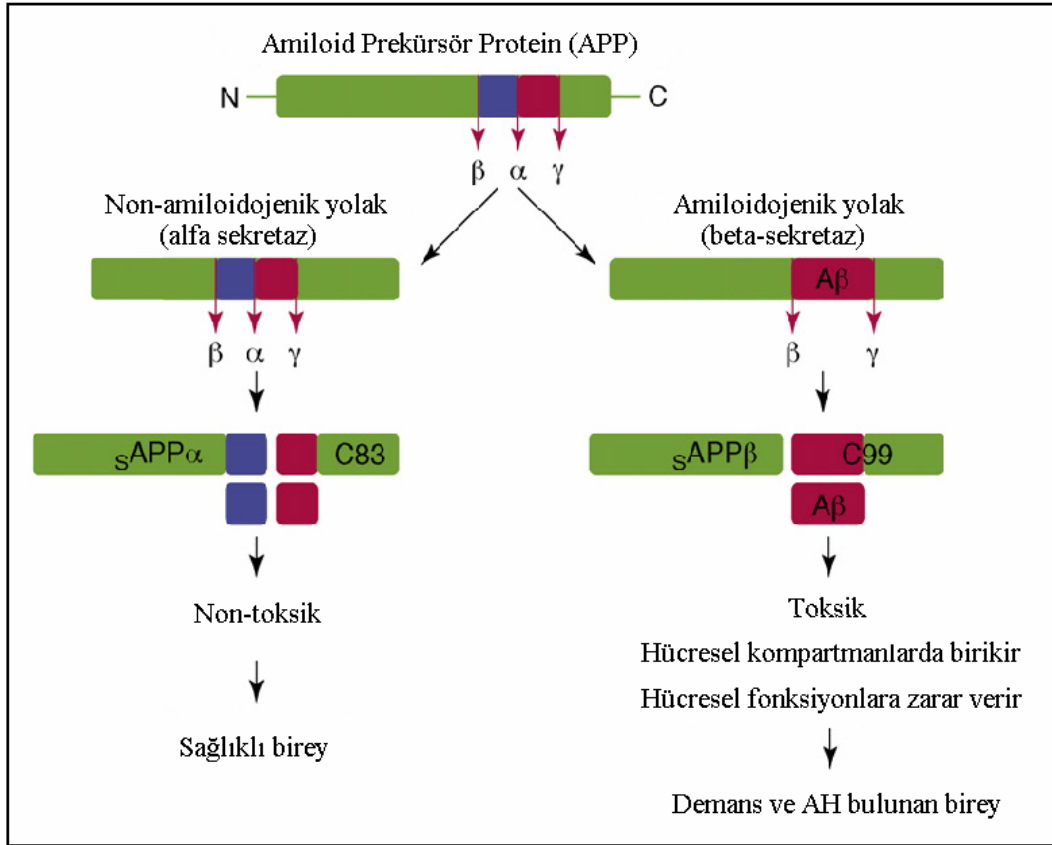
bir ilişki bulunmaktadır. Miyelinizasyonun az olduğu kortikal alanlarda ve/veya tabakalarda amiloid birikimi daha fazla olmaktadır (Braak ve ark., 1989). Hastalık ilerledikçe birikimlerin sayısı artmakta ve bitişik neokortikal alanlara ve hipokampal oluşuma doğru yayılmaktadır (B aşaması). Bu aşamada birikimler hipokampal oluşumun CA1 tabakasına ve fascia dentata'ya doğru ilerlemektedirler. Sonuçta amiloid birikimler, neokorteksin miyelinizasyonu yoğun olan bölgelerini de içermek üzere korteksin bütün alanlarında yayılmış olarak bulunmaktadır (C aşaması) (Braak ve Braak, 1997b). Senil plaklar, subkortikal çekirdek (talamus, striatum) ve beyin sapında da yoğun olarak bulunmaktadır. Amiloid birikimlere beyincikte de rastlanmaktadır (Brion, 1996).

Senil plaklar ve serebrovasküler anjiyopatide gözlenen amiloid birikiminin 40-42 aminoasitli peptitten oluştuğu saptanmıştır (Glennner ve Wong, 1984; Masters ve ark., 1985; Ortega-Aznar ve ark., 2000; Preusser ve ark., 2006). Bu peptid prekürsör protein olan APP'den türemektedir (Selkoe, 1994; Golde, 2003). Aβ serbest radikal oluşumunu stimüle edip, oksidatif strese ve nöronal hücre ölümüne neden olarak nöronal fonksiyonları önlemektedir (Cummings ve ark., 1998).

APP; nöronların büyümesine, yaşamasına ve hasar sonrası kendilerini onarmalarına yardımcı olan transmembranal bir proteindir (Turner ve ark., 2003; Priller ve ark., 2006). AH'da bilinmeyen bir mekanizma aracılığıyla APP'in küçük fragmanlara bölünmesi söz konusu olmaktadır (Hooper, 2005).

APP iki yol ile metabolize olmaktadır. Non-amiloidojenik yol, APP'yi parçalayan membrana bağlı proteaz aktivitesine sahip α-sekretaz enziminin yer aldığı metabolik yoldur. Bu yolda, Aβ alanında α-sekretaz enzimi ile bölünme meydana gelmekte ve büyük çözünebilir N terminali fragmanı (sAPPα) ve 83 aminoasitli non-amiloidojenik C terminali fragmanı (C83) oluşmaktadır. C83'ün γ-sekretaz enzimi tarafından bölünmesi sonucunda ise non-amiloidojenik peptid ve APP'nin intraselüler alanı meydana gelmektedir (**Şekil 2**). Oluşan bu ürünler toksik değildir (Esch ve ark., 1990; Reddy ve Beal, 2008). sAPPα'nın nöroprotektif özelliği vardır ve hücre eksitabilitesinin ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol almaktadır (Turner ve ark., 2003).

Amiloidojenik yol ise arka arkaya iki bölünmeyi içerir. Önce Aβ alanında β-sekretaz enzimi ile bölünme meydana gelmekte ve çözünebilir N terminali fragmanı (sAPPβ) ve 99 aminoasitli amiloidojenik C terminali fragmanı (C99) oluşmaktadır. Daha sonra C99 γ-sekretaz tarafından transmembran alanda Aβ çıkarmak üzere bölünmektedir (**Şekil 2**). C terminalde, γ-sekretaz tarafından heterojen proteolizle oluşan, değişik uzunlukta iki C-terminal varyantı (Aβ1-40 ve Aβ1-42) vardır. Aβ'nin yaklaşık olarak %90'ı Aβ1-40'dır. Ancak amiloid birikiminin ana bileşeni olan toksik ürün Aβ1-42'dir. (Iwatsubo ve ark., 1994; Golde, 2003; Octave, 2005; Silvestrelli ve ark., 2006; Reddy ve Beal, 2008).



Şekil 2. APP' den Aβ Oluşması (Reddy ve Beal, 2008)

Erken başlangıçlı AH'da APP, PS1 ve PS2 genlerinde meydana gelen mutasyon β ve γ-sekretazları aktive etmekte ve Aβ birikmesine neden olmaktadır (Mattson, 2004; Reddy ve McWeeney, 2006). Geç başlangıçlı AH'da ise oksidatif hasar β-sekretazı aktive ederek Aβ birikmesine yol açmaktadır (Reddy, 2006).

Hücrel kompartmanlarda biriken Aβ mitokondriyal ve sinaptik disfonksiyon ve tau proteinin hiperfosforilasyonuna yol açarak hücrel fonksiyonlara zarar vermektedir (Reddy ve Beal, 2008).

Amiloid birikimde, Aβ'e ek olarak, alfa-1-antikimotripsin, ApoE, ekstraselüler matriksin çeşitli molekülleri gibi diğer bazı komponentler de belirlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda alüminyum ve çinko gibi metal iyonlarının varlığı da gösterilmiştir. Bu ek komponentlerin patofizyolojik rolleri henüz tanımlanamamış olmasına rağmen, bazılarının (alfa-1-antikimotripsin, ApoE gibi) amiloid benzeri iplikçik oluşumuna yardımcı olduğu çeşitli *in vitro* çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Brion, 1996).

İleri yaşlardaki Alzheimer hastalarında serebral perfüzyon bozukluklarına neden olan etken ApoE'dir (Saunders ve ark., 1993; Eggermont ve ark., 2006). Bu hastalarda ApoE genotipinin serebral kortekste Aβ birikimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Polvikoski ve ark., 1995). ApoE4 alelinin, serebrovasküler amiloid oluşumuna ve ekstraselüler alanda Aβ birikimine neden olduğu rapor edilmiştir. Bunun sonucunda parietal, temporal ve oksipital alanların kanlanmasında görülen azalmalar, serebral perfüzyon bozuklukların temelini oluşturmaktadır (Eggermont ve ark., 2006).

Nörotransmitterler

AH'ında beyin ve beyin omurilik sıvısında asetilkolin (ACh) ve kolin asetiltransferaz (CAT) seviyelerinde gözlenen azalmaya ek olarak noradrenalin, serotonin, dopamin, aspartat, gama amino bütirik asid, somatostatin, kortikotropin salıverici faktör seviyelerinde de düşüş meydana geldiği bilinmektedir (Reinikainen ve ark., 1988; Bowen, 1990; Reinikainen ve ark., 1990; Nazarali ve Reynolds, 1992; Tohgi ve ark., 1992; Heilig ve ark., 1995; Storga ve ark., 1996; Doraiswamy, 2002; Francis, 2003, Alisky, 2006; Kalinin ve ark., 2007). Bunların yanı sıra, hastaların beyinlerinde, diğer nöromediyatörlerin düzeylerinde gözlenen düşmenin ACh düzeyindeki düşüşe göre daha küçük oranda olduğu bildirilmiştir (Mattson, 2004).

Alzheimer hastalarının serebral kortekslerinde belirlenen en tutarlı değişiklik, kolinerjik aktivitenin temel belirteci olan CAT enziminin miktar ve işlevlerinde görülen azalmadır (Markesbery, 1997).

CAT enziminin işlevlerinin izlenmesi, kolinerjik nörotransmisyon için bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. CAT enziminin miktarında görülen azalma, kolinerjik nöronların işlev bozukluğunu işaret etmektedir. Alzheimer hastalarında, hipokampusta CAT aktivitesinde (Reinikainen ve ark., 1990) ve frontal kortekste ACh ve CAT seviyelerinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Whitehouse ve ark., 1982; Cummings ve Kaufer, 1996; Gil-Bea ve ark., 2005).

AH'da Meynert'in bazal çekirdeğinden ve mediyal septal çekirdekten, hipokampus ve serebral kortekse uzanan kolinerjik nöronlarda, glukoz metabolizmasının bozulması (Hoyer, 1992) ve beyin kan akımının azalması (De La Torre, 1994) ile ilişkili dejenerasyonlar gözlenmektedir (Whitehouse ve ark., 1981; Corey-Bloom, 2002). Hastalarının beyinlerinde amigdala, hipokampus ve korteks gibi alanlarda kolinerjik nöron kaybına bağlı olarak (Cummings ve Kaufer, 1996) kolinerjik innervasyonun azaldığı bildirilmiştir (Cummings ve Kaufer, 1996; Whitehouse ve ark., 1982). Söz konusu alanlarda, presinaptik nöronların hızlı dejenerasyonuna rağmen, serebral kortikal nöronların postsinaptik reseptörleri uzun süre korunmaktadırlar. Bu nedenle, hastalığın erken aşamalarında uygulanan kolinerjik tedavi, postsinaptik nöronların fonksiyonlarında presinaptik nöronun dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan işlev bozukluklarının düzeltilmesine kısmen de olsa yardımcı olmaktadır (Gilman, 1997).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde dikkati arttıran ve öğrenmeye yardımcı bir nörotransmitter olan ACh seviyelerinin düşük olduğunu bildiren bilimsel araştırmalar, bu hastalarda gözlenen bilişsel işlev bozukluklarının kolinerjik iletimde meydana gelen yetersizlik ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemiştir (Pettenati ve ark., 2003).

AH'nın ileri aşamalarında öğrenme ve bellek üzerine etkileri bilinen postsinaptik nikotinik reseptörlerin (Guan ve ark., 2000; Pettenati ve ark., 2003; Wevers ve Schröder, 1999) ve presinaptik muskarinik reseptörlerin kaybı gözlenmektedir (Flynn ve ark., 1995). Hastaların beyinlerinde çoğu kortikal alanda M2 muskarinik reseptör yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir. M2 muskarinik reseptör yoğunluğunun frontal kortekste azalırken, temporal kortekste değişmediği

bildirilmiştir. M1 muskarinik reseptör yoğunluğunun ise bütün kortikal alanlarda sabit kaldığı ileri sürülmüştür (Lai ve ark., 2001; Ernst ve ark., 2002).

Alzheimer hastalarında, öğrenme ile ilgili alanların yanı sıra, beynin limbik ve paralimbik alanlarında da kolinerjik disfonksiyon görülmektedir. Bu alanlarda kolinerjik aktivitenin azalması, kortikal kolinerjik projeksiyonların işlevlerinin aksamasına ve çeşitli davranışsal anomalilere neden olmaktadır. (Cummings ve Back, 1998). Örneğin, Alzheimer hastalarında, kolinerjik aktivitenin değişmesinin uyku düzensizliklerine (Datta ve ark., 1993), çıkıcı kolinerjik yollarda, talamus ve kortekste meydana gelen kolinerjik hasarın ise halüsinasyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür (Rösler ve ark., 1999; Stefanatos ve Wasserstein, 2001). Kolinerjik işlev bozukluklarının, Alzheimer hastalarında ortaya çıkan depresif (Lyketsos ve ark., 2000) ve psikotik (Ernst ve ark., 2002) belirtiler ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Alzheimer hastalarında davranışsal ve psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasında, kolinerjik disfonksiyonun yanı sıra, serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonun zayıflamasının ve nöron kayıplarının da etkili olduğu düşünülmektedir (Tanaka ve ark., 2003). Bu hastalarda, limbik alanlarda, beyin sapında ve orta beyinde ortaya çıkan monoaminerjik işlev bozukluğunun sanrılara, saldırganlığa, depresyon ve anksiyeteye neden olduğu rapor edilmiştir (Cummings, 1997; Rösler ve ark., 1999; Lyketsos ve ark., 2000).

Diğer etkenler

Sinaptik yetmezlik

Hastalığın erken aşamalarından başlayarak beynin çeşitli bölgelerinde azalan sinaps yoğunluğunun sinaptik yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. Sinaptik proteinlerinin işlevlerinde meydana gelen bozukluklar, vezikül fonksiyonlarında gözlenen değişimler, plastisite fonksiyonlarında meydana gelen kayıplar sinaptik yetmezlikte rol oynayan faktörlerdir (Coleman ve ark., 2004).

Kalsiyum iyonu (Ca^{+2})

İntraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunun artışının eksitotoksositeye ve AH oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (Edelberg ve Wei, 1996).

AH'da glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılması sonucunda intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonu yükselmekte (Didier ve ark., 1996; Wenk, 2006), nöronal eksitotoksosite ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyon ve ölüm meydana gelmektedir (Michaelis, 1998; Hynd ve ark., 2004). Diğer yandan, $A\beta$ 'nin Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde rolü olduğu ve AH'da $A\beta$ 'nin Ca^{+2} homeostazını bozduğu ileri sürülmektedir (Allain ve ark., 1998; Small, 2008).

AH'da beyinde Ca^{+2} konsantrasyonunun artışının, bu iyonla aktive edilen nötral proteinazların (kalpainler) aktivasyonu artırdığı, anormal APP oluşumuna neden olduğu ve nörofibril patolojide rol oynadığı bilinmektedir (Saito ve ark., 1993).

Bunun yanı sıra, kalsiyum-kalmoduline bağımlı kinazların, tau proteinlerinin fosforilasyon ve hiperfosforilasyonunda yer aldıkları, dolayısıyla intraselüler Ca^{+2} artışının, NFY oluşumunu artırdığı rapor edilmiştir (Edelberg ve Wei, 1996). Ayrıca, intraselüler Ca^{+2} 'un deoksiribonükleik asid (DNA) hasarı ile ilişkili

olduğu ve nöronal dejenerasyona neden olduğu bilinmektedir (Didier ve ark., 1996; Edelberg ve Wei, 1996).

Oksidatif stres

AH'nın etyopatogenezi ile ilişkili hipotezlerden biri de oksidatif stres hipotezidir. AH'nın etyopatogenezinde oksidatif stresin katkısını gösteren bazı bulgular şunlardır (Markesbery, 1997);

1. Hastaların beyinlerinde serbest radikal oluşumunu uyaran demir, alüminyum ve cıvanın konsantrasyonları artmıştır (Cornett ve ark., 1998).
2. Beyinde lipid peroksidasyonu artmış, poli-ansatüre yağ asidi miktarının azalmıştır. Ventriküler sıvılarda lipid peroksidasyonunun aldehid ürünü olan 4-hidroksinonenal miktarının arttığı bildirilmiştir (Romero ve ark., 1998; Christen, 2000; Pratico ve Delanty, 2000; Smith ve ark., 2000).
3. Beyinde proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu artmıştır (Butterfield ve Lauderback, 2002).
4. Beyinde enerji metabolizması bozulmuş ve sitokrom oksidaz C miktarı azalmıştır.
5. NFY'larda ve senil plaklarda ileri glikozilasyon son ürünlerine, malondialdehide, karbonillere, peroksinitrite, hemoksijenaz-I'e, süperoksit dismutaz-I'e rastlanmıştır.
6. Aβ'nın serbest radikal oluşturabildiği bildirilmiştir.

Nitrik oksit (NO)

NO, MSS'de nörotransmitter salıverilmesini ve geri alınımında, nöronal gelişim sürecinde, sinaptik plastisitenin ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli role sahip olan bir nöromediatördür (Calabrese ve ark., 2000) NO'in, MSS'de önemli bir nörotransmitter olan glutamat ile ilişkili olması nedeniyle, hafıza oluşumunda ve öğrenme fizyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Stadler ve ark., 1991; Palmer ve ark., 1993)

NO'in, bu fizyolojik süreçlerin yanı sıra nörodejenerasyon, mitokondriyal hasar ve nöroinflamasyon gibi patolojik süreçlerde de yer aldığı rapor edilmiştir (Zweig ve ark., 1989; Brown, 1999; Calabrese ve ark., 2000; Nathan ve ark., 2005). Yapılan çalışmalar sonucunda, AH ve diğer demans türleri gibi patolojilerin varlığında, NO düzeyindeki artışın beyin homeostazını bozduğu, beyin lezyonlarına ve patolojilere neden olduğu bildirilmiştir (Dorheim ve ark., 1994; Norris ve ark., 1996; Aliyev ve ark., 2004).

Söz konusu patolojik durumlarda, NO'in fazla üretiminin nörotoksik bir döngünün başlamasına neden olduğu düşünülmektedir (Dawson ve Snyder, 1994; Dawson ve Dawson, 1998). Glutamat'ın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanması ile Ca⁺² kanallarının açıldığı, hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunun arttığı ve Ca⁺²'a bağımlı nöronal nitrik oksid sentaz (nNOS)'un aktivasyonu ile NO üretiminin gerçekleştiği bilinmektedir (Stadler ve ark., 1991; Palmer ve ark., 1993). Yapılan çalışmalarda, glutamatın aşırı miktarda salıverilmesi sonucu,

üretilen NO miktarlarını artmış olduğu ve buna bağlı toksik etkiler meydana geldiği bildirilmiştir (Moncada ve ark., 1991; Synder, 1992; Meldrum ve Garthwaite, 1990).

AH'da; süperoksid, hidrojen peroksid, nitrik oksid ve peroksinitrid gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin fazla üretimi söz konusudur (Maccioni ve ark., 2001). NO ile süperoksid'in reaksiyona girmesi sonucunda, potansiyel oksidan özelliği bulunan ve nitrooksidatif stresin ana bileşeni olan peroksinitrit (ONOO⁻) oluşmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda ONOO⁻'den reaktif oksijen türleri ve nitrooksidatif stresin ikincil bileşenleri meydana gelmektedir. Nitrooksidatif stresin apoptozu tetiklediği, nöronal ve endotel hücrelerde dejenerasyona neden olduğu rapor edilmiştir (Good ve ark., 1996; Van Dyke, 1997; Chabrier ve ark., 1999; Koppal ve ark., 1999; Malinski, 2007). Oluşan reaktif oksijen türleri, AH'da hücre ölümü ve bellek hasarı süreçlerinde yer alan, DNA/protein değişimleri, mitokondriyal disfonksiyon, artmış poli ADP-riboz polimeraz aktivasyonu, apoptozis, nöroinflamasyon ve lipid peroksidasyonunu gibi bir dizi nörotoksik mekanizmanın meydana gelmesinde rol oynamaktadırlar (Law ve ark., 2001).

NO, AH'da A β ve NFY oluşum süreçlerinde de yer almaktadır. Hastalıkta, NO ile aktive olan p21ras ekspresyonunun artmasının, A β ve NFY oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lander ve ark., 1995; Dawson ve ark., 1998; Yun ve ark., 1998; Lüth ve ark., 2000). NO'in, siklooksijenaz II yolağı aracılığı ile de NFY patolojisine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Law ve ark., 2001).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda A β 'nın mikroglia ve astrositlerden NO üremi arttırdığı bildirilmiştir (Boje ve Arora, 1992; Colton ve ark., 1994; Rossi ve Bianchini, 1996; Tanaka ve ark., 1997; Wallace ve ark., 1997; Akama ve ark., 1998). Hastalığın patolojisinde A β plakların etrafında kümelenmiş olan mikroglia hücrelerinin aktivasyonunun (McGeer ve McGeer, 1995; Fukumoto ve ark., 1996; DiPatre ve Gelman, 1997), indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) kaynaklı NO salıverilmesine neden olduğu (Kröncke ve ark., 1995; Wallace ve ark., 1997; Hu ve ark., 1998) rapor edilmiştir. Aktif haldeki mikroglia hücrelerinden salınan tümör nekroz faktör alfanın da NO salıverilmesini arttırdığı düşünülmektedir (Kröncke ve ark., 1995).

NO, apoptotik süreçler üzerinde bifazik etkiye sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda anti-apoptotik etki gözlenirken, yüksek konsantrasyonlarda pro-apoptotik etki söz konusudur (Estévez ve ark., 1995; Dimmeler ve Zeiher, 1997; Kim ve ark., 1997).

Serebral iskemi durumunda nNOS nörotoksik etki gösterirken, endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) platelet agregasyonunu, lökosit adezyonunu ve Ca⁺² girişini inhibe ederek, serbest radikal olumunu azaltarak ve inflamatuvar süreçleri engelleyerek nöroprotektif etki meydana getirmektedir (Choi, 1993; Huang ve ark., 1996; Law ve ark., 2001). AH'da serebral perfüzyon önemli derecede düştüğünde eNOS, NO'ü harekete geçirerek kan akımını düzenlemeye çalışmaktadır. Kan akımının düzenlenememesi durumunda, endotel hücrelerde ve beyine glukoz taşıyan sistemlerde hasarlar meydana geldiği bildirilmiştir (Eggermont ve ark., 2006)

Nörotrofik faktörler

AH'da; nöronal yaşamda, aksonal iletimde, bellek fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolleri olan nörotrofik faktörlerin dengesiz dağılımı söz konusudur (Schindowski ve ark., 2008).

Sinir büyüme faktörü (NGF)'nün, neokorteks ve hipokampusta üretilerek bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlara taşındığı ve kolinerjik nöronları atrofiye ve deneysel cerrahi lezyonlara karşı koruduğu bilinmektedir (Capsoni ve Cattaneo, 2006). Yapılan çalışmalarda AH'da, NGF seviyelerinin korteks ve hipokampusta yükselirken (Crutcher ve ark., 1993; Scott ve ark., 1995; Fahnestock ve ark., 1996; Hellweg ve ark., 1998; Hock ve ark., 2000), bazal ön beyinde azaldığı gözlenmiştir (Mufson ve ark., 1995; Scott ve ark., 1995). Bazal ön beyinde NGF reseptörlerinin (TrkA) kaybının da söz konusu olduğu bildirilmiştir (Boissière ve ark., 1997; Hock ve ark., 1998; Mufson ve ark., 2000; Counts ve Mufson, 2005).

AH'da sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde, bellek oluşumu ve depolanması süreçlerinde görev alan beyin kaynaklı nörotrofik faktör'ün mRNA ve reseptör (TrkB) seviyelerinin hipokampus ve neokortekste azaldığı rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, nöronları A β toksisitesine karşı koruyan nörotrofin-3 seviyelerinin motor kortekste; reseptörü (TrkB) aracılığıyla tau defosforilasyonuna neden olan nörotrofin-4/5 protein seviyelerinin ise hipokampus ve beyincikte kısmen azaldığı bildirilmiştir (Schindowski ve ark., 2008).

İnflamatuvar süreçler ve immün sistem

AH patogenezinde inflamatuvar süreçler ve immün sistem de rol oynamaktadır. Senil plakların ve astrositlerin çevresinde mikroglial hücrelerin ve inflamatuvar sitokinlerin yer aldığı bildirilmiştir (Strohmeyer ve Rogers, 2001).

Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda, Alzheimer hastalarının beyinlerinde interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) sitokinleri saptanmış ve bu sitokinlerin β -APP sentezinin artmasına neden oldukları bildirilmiştir (Aisen ve Davis, 1994; Edelberg ve Wei, 1996).

Aktive olmuş mikroglialardan salınan IL-1'in, hem amiloid plaklarda hem de NFY'larda yoğun olarak bulunduğu rapor edilmiştir (Griffin ve ark., 1989; Griffin ve ark., 1995; Sheng ve ark., 1997). IL-1, hem tau fosforilasyonunu (Sheng ve ark., 2000; Sheng ve ark., 2001; Li ve ark., 2003) hem de β -APP sentezini artırarak, NFY ve amiloid plak oluşumuna neden olmaktadır (Aisen ve Davis, 1994). IL-1'in; iNOS, alfa 1-antikimotripsin, C3 komplemant protein, IL-6, ApoE ve AChE seviyelerini arttırarak nöronal hasara neden olduğu bildirilmiştir (Mrak ve Griffin, 2005). IL-1 ayrıca, gliaları aktive ederek nöron içi Ca⁺² düzeyininin artmasına ve nörit sonucu nöronlarda hasar ve ölüm gözlenmesine neden olmaktadır (Mrak ve ark., 1995).

AH'nın patofizyolojisine yönelik, bahsedilen bütün bu hipotezlere ek olarak; apoptozis, genetik defekt, enerji metabolizması bozukluğu, değişmiş APP oluşumu, mitokondriyal hasar, viral hastalıklar, alüminyum gibi elementlerin neden olabileceği nörotoksisite gibi çok sayıda hipotez de yer almaktadır (Brion, 1996; Markesbery, 1997, Gilman, 1997). Fakat; AH'nın etyolojisi, patogenezi, fizyopatolojisi, biyokimyası ve histopatolojisi henüz kesin olarak açıklanamamıştır (Uzbay, 2003).

Risk faktörleri

AH'nın oluşumunda, yaşın ve genetiğin önemli risk faktörleri arasında yer aldığı bilinmektedir (Van Duijn ve ark., 1991; Amaducci ve ark., 1992). Yapılan çalışmalar sonucunda, hastalığın 65-85 yaşları arasında görülme prevalansının her 5 senede bir iki katına çıktığı (Gao ve ark., 1998), birinci dereceden akrabalığın hastalık riskini 4 kat arttırdığı (Hofman ve ark., 1989; Mayeux ve ark., 1991; Silverman ve ark., 1994) ve ApoE ε4 alelinin Alzheimer hastalarında sağlıklı hastalara göre daha yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir (Giunta ve ark., 1998; Irie ve ark., 2008; Ramakers ve ark., 2008).

Hastalığın oluşumunda yer alan diğer risk faktörleri arasında düşük eğitim seviyesi, post menopozal dönemde olma (Gilman, 1997; Barnes ve ark., 2005), fazla bilişsel aktivite getirmeyen işlerde çalışma, Down sendromu, bilinç kaybına neden olan kafa travması, ağır metaller, toksinler (Gilman, 1997), myokard infarktüsü, ateroskleroz (Weiner ve ark., 2008), hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, insüline bağımlı diyabet (Mendez ve ark., 1992; Duron ve Hanon, 2008), kadınlarda düşük ve yüksek tirotropin seviyeleri (Tan ve ark., 2008), küçük kafa çevresi (Mortimer ve ark., 2008), Parkinson hastalığı, tümörler, enfeksiyonlar, subdural hematoma, anoksi ve Huntington hastalığının yer aldığı bildirilmiştir (Clarfield, 2003). Ayrıca ileri anne yaşının, alkol kullanımının ve depresyon öyküsünün de AH için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Rocca ve ark., 1991).

Alzheimer hastalığı'nın tedavisi ve ilaç geliştirme çabaları

AH'nın tedavisinde amaç, bilişsel fonksiyonları semptomatik olarak iyileştirmek, davranışsal değişimleri kontrol altına almak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır.

Alzheimer hastalarında gözlenen bilişsel disfonksiyonun tedavisi için 3 temel yaklaşım söz konusudur. Bunlar; kolinerjik yaklaşım, beyinde Aβ birikimini ve amiloidojenik APP salıverilmesini azaltan non-kolinerjik yaklaşım ve serbest radikallerin yapmış olduğu hasarı ve inflamasyon cevabını düzeltmeye yönelik olan yaklaşımdır (Giacobini, 1997).

AH'nın en belirgin nörokimyasal bozukluğunun kolinerjik sistemde meydana gelen hasar olduğu bilinmektedir. Bu hasarı düzeltmek amacıyla geliştirilen farmakolojik yaklaşımların içinde en başarılı olan, AChE inhibitörleri ile yapılan tedavidir.

AChE inhibitörleri, hafif ve şiddetli AH'nın tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardır (Samanta ve ark., 2006). Bu tedavi yaklaşımında amaç, kortikal sinapslarda azalmış olan ACh düzeylerini arttırmaktır (Lleó ve ark., 2006).

Takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin AH tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olan kolinesteraz inhibitörleridir (Murray ve ark., 2001; Corey-Bloom, 2002; Cummings ve ark., 2002; DeLaGarza, 2003; Kelley ve Petersen, 2007). Takrin (Cognex®) 1993, donepezil (Aricept®) 1996 (Barner ve Gray, 1998), rivastigmin (Exelon®) 2000 (Williams ve ark., 2003), galantamin (Razadyne®, Reminyl®) ise 2001 yılında Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onay almış ilaçlardır (Geldmacher, 2003). Bu ilaçların arasında takrin,

hepatotoksik etkileri nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (DeLaGarza, 2003; Kelley ve Petersen, 2007)

AH'da, kolinerjik sistemde meydana gelen bozukluğun düzeltilmesinde kolinerjik reseptörlerin uyarılmasının etkili olabileceğine, kolinerjik reseptör agonistlerinin A β oluşumunu azaltabileceğine inanılmaktadır (Nordberg, 1996; Nordberg, 2001). Muskarinik M1 reseptör agonistlerinin, muskarinik M2 reseptör antagonistlerinin, nikotinik reseptör agonistlerin ve nikotinik reseptörlerin allosterik modülatörlerinin hastalığın tedavisindeki etkinlikleri araştırılmaktadır. (Maelicke, 2000; Albuquerque ve ark., 2001; Lai ve ark., 2001). Çeşitli muskarinik M1 reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda, non-amiloidojenik APP oluşumunda artış meydana geldiği, tau proteininin fosforilasyonunun azaldığı ve bozulmuş bilişsel fonksiyonlarında düzelmeye gözlendiği bildirilmiştir (Fisher, 2000). Kolinerjik prekürsörler ile (lesitin, fosfatidilserin, alfa gliseril fosforil kolin, sitidin difosfat kolin) yapılan araştırmalar ise klinik deneme aşamasındadır (Amenta ve ark., 2001).

AH'da, glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılmasının ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artışının (Didier ve ark., 1996; Wenk, 2006), nöronal eksitotoksositeye ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyona ve nöron kaybına neden olduğu rapor edilmiştir (Michaelis, 1998; Hynd ve ark., 2004). Glutaminerjik nörotransmisyonun artışının engellenmesi, AH'nın tedavisi için yararlanılan diğer bir yaklaşımdır. AH'da ortaya çıkan aşırı glutamaterjik etkinliğin azaltılması amacı ile geliştirilen unkompetitif NMDA antagonisti memantin (Namenda[®]), orta şiddetli ve ağır AH'da kullanılmak üzere 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Lipton, 2004).

Beynin önemli monoaminlerinden olan dopaminin, hipokampusta kolinerjik ve glutamaterjik sinapslarda ACh ve glutamin salınımını modüle ettiği ve bilişsel süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir. (Hersi ve ark., 2000; Yang, 2000). Dopaminerjik sistemde ortaya çıkan işlev bozukluklarının öğrenme ve bellek bozukluklarına neden olduğu ortaya konulmuştur (Gasbarri ve ark., 1996). Yapılan bir çalışmada, kolinerjik muskarinik reseptör antagonisti olan skopolaminin intraperitoneal (*i.p*) uygulanması ile bellek bozukluğu oluşturulan sıçanlarda, ventral hipokampusa yapılan dopamin D2 reseptör agonisti enjeksiyonunun, söz konusu bozukluğu düzelttiği bildirilmiştir (Fujishirove ark., 2005). Dolayısıyla, dopaminerjik ajanların AH gibi kolinerjik bozukluğa dayalı bellek bozukluklarının tedavisinde terapötik etkinlik gösterebileceği ileri sürülmüştür (Tsunekawa ve ark., 2008). Bu hipotezden hareketle, AH'da azalmış olan dopaminerjik nörotransmisyonu artırmak için, monoamin oksidaz B enzimi inhibitörü ilaçlar denenmiş ve selejilinin AH'da gözlenen bilişsel bozuklukların tedavisinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (Nordberg, 1996; DeLaGarza, 2003; Takahata ve ark., 2005; Tsunekawa ve ark., 2008).

Klinikte kullanılan ilaçlara ek olarak, AH'nın patogenezi inhibe edebilmek için, aşılarda (Schenk ve ark., 1999; Bard ve ark., 2000; Weiner ve Selkoe, 2002), β ve γ sekretaz inhibitörleri (Seiffert ve ark., 2000; Wolfe, 2001), α sekretaz aktivatörleri (Meziane ve ark., 1998), β amiloid birikimini azaltan ajanlar ve mikrotübül stabilize edici ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (Golde, 2003; Nordberg, 2003; Szekely ve ark., 2007).

Yaşlanmaya bağlı olarak beyinde yüksek oranlarda biriken ve Aβ agregasyonunu indükleyerek AH oluşumuna neden olan bakır, alüminyum, çinko ve demir gibi metallerin miktarlarının azaltılmasına ya da bu metallerin uzaklaştırılmasına yönelik tedavi yaklaşımları da söz konusudur (Bush ve ark., 1994; Chong ve Suh, 1995; Murayama ve ark., 1999; Flaten, 2001). Bu tedavi yaklaşımları ile, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabileceğine inanılmaktadır (Cherny ve ark. 1999).

Dezferroksamin isimli şelatör ile metal iyonlarının uzaklaştırılması sonucunda beyinde oluşan senil plaklarda çözülme meydana geldiği rapor edilmiştir (Murayama ve ark. 1999). Klinik araştırmaları devam eden kliokinol ile yapılan çalışmalarda da, Aβ birikiminde azalma söz konusu olduğu, bilişsel fonksiyonlarda düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir (Cherny ve ark. 2001; Helmuth 2002).

Günümüzde, klinikte farklı amaçlar ile kullanılan ve AH'nı önleme potansiyeli olduğu bildirilen çeşitli ilaçlar üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz II inhibitörleri, steroidler, bazı antihipertansif ilaçlar, statinler, tiazolidindionlar, arundik asit, antioksidanlar, asetil-L-karnitin ve büyüme faktörleri bu kapsamda araştırılan ilaçlardır (Whitehouse, 1999; Wilcock, 2000; Wolozin ve ark., 2000; Fassbender ve ark., 2001; Cummings ve ark., 2002; Samanta ve ark., 2006). Ayrıca, hormon (östrojen) replasman tedavisinin AH'nı önleyici etkisi üzerinde de çalışılmaktadır (Tang ve ark., 1996; Zandi ve ark., 2002)

Bunların yanı sıra, sarımsak ekstresi, melatonin, resveratrol, yeşil çay (Frank ve Gupta, 2005), *Ginkgo biloba* ekstresi, E vitamini (DeLaGarza, 2003; Murray ve ark., 2001), C vitamini, kurkumin, folik asit, huperzin A ise hastalığın ortaya çıkmasını önleyici etkileri araştırılan diğer ajanlardır (Szekely ve ark., 2007).

AH'da ortaya çıkan bilişsel semptomların yanı sıra, hastalarda görülen davranışsal değişikliklerin de tedavi edilmesi gerekmektedir. Söz konusu davranışsal değişikliklerin tedavi edilmesi amacıyla, anksiyolitik, antidepresan, antipsikotik ve antikonvülsan ilaçlardan yararlanılmaktadır (Murray ve ark., 2001; Cummings ve ark., 2002; Grossberg, 2002; Lleó ve ark., 2006; Kelley ve Petersen, 2007). Ayrıca, hastalığın tedavisinde kullanılan AChE inhibitörlerinin de dopaminerjik aktiviteyi arttırarak davranışsal bozukluklarda düzelme meydana getirdikleri bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2004).

Deneysel Alzheimer Modelleri

AH'nın tedavisine yönelik ilaç geliştirmek, davranışsal değişimler ile beyinde oluşan değişimler arasındaki ilişkiyi incelemek ve genlerin AH'ndaki rolünü araştırmak amacıyla, deney hayvanlarında AH'nın bazı nörolojik, genetik ve biyokimyasal özelliklerini kısmen taşıyan modeller oluşturulmaktadır (Allain ve ark., 1998; Yamada ve Nabeshima, 2000). Bu hayvan modellerinde, AH'na benzer genetik patolojiler kısmen taklit edilmekte, beynin korteks, hipokampus ve ön beyin Meynert bazal nükleus gibi bölgelerinde stereotaksik cerrahi yöntemlerle lezyon oluşturulmakta ve nörotoksik ajanlarla AH'na benzer nitelikte nöron harabiyeti oluşturulmaktadır (Yamada ve Nabeshima, 2000; Götz, 2001; Uzbay, 2003).

Kolinerjik fonksiyon bozukluğuna dayanan modeller

Kolinerjik nöronlara akut olarak elektrokoagülasyon uygulanması, nonspesifik eksitotoksinlerin veya kolinotoksin ve AF64A gibi kolinerjik sisteme spesifik toksinlerin verilmesi (Yamada ve Nabeshima, 2000), kinolik asid (Yamada ve ark., 1990), streptozotosin (STZ) (Sharma ve Gupta, 2001; Sharma ve Gupta, 2002; Kumar ve Gupta, 2003; Sonkusare ve ark., 2005; Baluchnejadmojarad ve Roghani, 2006; Pathan ve ark., 2006) gibi maddelerin intraserebroventriküler (*i.c.v.*) enjeksiyonu, medyal septal nükleusta lezyon oluşturulması (McDonald ve Overmier, 1998), spesifik olmayan sitokinlerin immün hedeflere uygulanması, anti-sinir büyüme faktörü antikorların septum'a *i.c.v.* enjeksiyonu (Wiley ve ark., 1991), deney hayvanlarının diyetlerine yalancı nörotransmitter eklenmesi ya da bazı farmakolojik etkili ajanların akut ya da kronik olarak uygulanması (Collier ve ark., 1979; Gölgele, 2000), kronik alkol uygulanması gibi çeşitli yöntemlerle deney hayvanlarının beyinlerinde kolinerjik hasar oluşturularak AH'nın özellikle bilişsel fonksiyon kayıplarını taklit edebilen hayvan modelleri geliştirilmiştir (Uzbay, 1996; Uzbay, 2003).

A β ile ilişkili modeller

Hayvanların beyinlerine A β , A β 1-40, A β 1-42 gibi A β fragmanlarının enjeksiyonu ya da sürekli infüzyonu nörodejenerasyona ve öğrenme-bellek kayıplarına yol açmaktadır (McDonald ve ark., 1994; Chen ve ark., 1996; Pepeu ve ark., 1996; Maurice ve ark., 1998; Oka ve ark., 1999; Uzbay, 2003).

Transgenik modeller

AH'na benzer nöropatoloji sergileyen çeşitli transgenik hayvan modelleri oluşturulmaktadır. AH ile ilişkili APP V717F mutasyonu şifreleyen bir insan APP mini geni taşıyan fareler (Games ve ark., 1995), ApoE geni ortadan kaldırılmış ApoE knockout fareler (Bales ve ark., 1997), çift mutasyon geçirmiş insan APP695 ekspresyonu yapılmış Tg2576 fareler (Hsiao ve ark., 1996), insan FTDP-17 mutant tau transgenik fareler, insan vahşi tip tau transgenik fareler (Götz, 2001), transgenik farelerin insan mutant PS1 veya PS2 geni ile ileri ekspresyonu sonucu PS'lerdeki bozukluklara bağlı AH belirtilerinin bir kısmını sergileyen fareler AH'na yönelik çalışmalarda kullanılan hayvan modelleri arasında yer almaktadır (Allain ve ark., 1998; Yamada ve Nabeshima, 2000; Uzbay, 2003).

NFY'larla ilişkili modeller

NFY'lara benzer nöropatolojiler gösteren hayvan modelleri oluşturmak amacıyla fosfataz 1/2A inhibitörü olan okadaik asidin *i.c.v.* enjeksiyonu yöntemi kullanılmaktadır (Arendt ve ark., 1995).

Diğer yöntemler

Ayrıca, AH'nın değerlendirilmesi ve araştırılması amacıyla, yaşlı primatların kullanılması (Struble ve ark., 1985; Selkoe ve ark., 1987; Walker ve ark., 1987; Abraham ve ark., 1989; Allain ve ark., 1998), alüminyum (Yokel ve ark., 1994; Gölgele, 2000) ve organofosfatlar ile intoksikasyon yapılarak (Schellenberg, 1995) ya da alkol yoksunluk sendromu oluşturularak deneysel model oluşturulmuş hayvanlarla çalışılması diğer yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Uzbay ve Kayaalp, 1995a; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay, 2003).

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Çalışmalarda, aynı yaşta olan, 200-250 g ağırlığında, erkek ve dişi Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan hayvanlar, $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, iyi havalandırılan odalarda, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde ve ayrı kafeslerde bulundurulmuşlardır. Hayvanlar Ankara Bil Yem'den temin edilen standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Deney süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması yapılmamıştır. Hayvanlar deneyden en az 48 saat önce deney esnasında bulunacakları odalara alınmışlardır.

Kullanılan Maddeler

Streptozotosin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Donepezil hidroklorür	(Doenza, Sanovel, İstanbul)
Ketamin hidroklorür	(Alfamine, Woerden, Hollanda)
Ksilazin hidroklorür	(Alfazyne, Woerden, Hollanda)
Sitrik asid	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Trisodyum sitrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Etanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Antiseptik	(Biokadin®, Biokan, İstanbul)
Benzotiyazol türevi kimyasal maddeler	(A.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.)
Trietilamin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Benzen	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Kloroasetil klorür	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Potasyum karbonat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
2-Aminobenzotiyazol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
1-Fenilpiperazin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
1-Benzilpiperazin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
1-(4-Metilbenzil)piperazin	(Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(4-Metoksibenzil)piperazin	(Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(4-Klorobenzil)piperazin	(Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Aseton	(Riedel de haen, Seelze, Almanya)
KBr	(Merck, Darmstadt, Almanya)
DMSO	(Merck, Darmstadt, Almanya)
DMSO-d6	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Asetik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)

Sodyum hidroksid	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Kullanılan Cihazlar	
Stereotaksik enjeksiyon cihazı	(Harvard Apparatus, 51650, Massachusetts, ABD)
Hamilton şırınga	(Harvard Apparatus, 72-1776, Massachusetts, ABD)
Kemik mikro delici sistem	(Harvard Apparatus, BS4 72-4951, Massachusetts, ABD)
Hayvan ısı kontrol sistemi	(Harvard Apparatus, 50-7087-F, Massachusetts, ABD)
Aktivite kafesi	(Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya)
Otomatik refleks koşullayıcı	(Ugo-basile, 7530, Verase, İtalya)
Hassas terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Yükseltilmiş artı şekilli labirent düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Morris su tankı düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Enjektörler	(Hayat A.Ş., Türkiye)
Kronometre	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR3003, Schwabach, Almanya)
Erime noktası tayini cihazı	(Electrothermal, 9100, ABD)
IR spektrofotometresi	(Shimadzu, 8400 FTIR, Japonya)
NMR spektrometresi	(Bruker, UltraShield NMR, ABD)
Kütle spektrometresi	(Agilent, 1100 Series, ABD)
Rotary Evaporator	(Heidolph, 9003, Schwabach, Almanya)

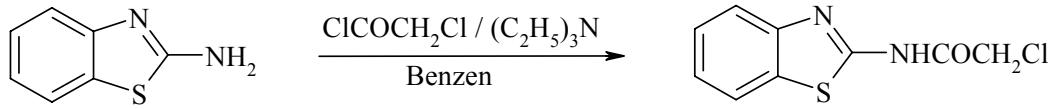
YÖNTEMLER

Kimyasal Maddelerin Sentezi

DAM üzerinde etkinliği incelenen kimyasal bileşikler, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda görevli olan Araş. Gör. Yusuf ÖZKAY tarafından sentezlenmiştir.

Yöntem A: 2-Kloro-N-benzotiyazol-2-il-asetamid eldesi

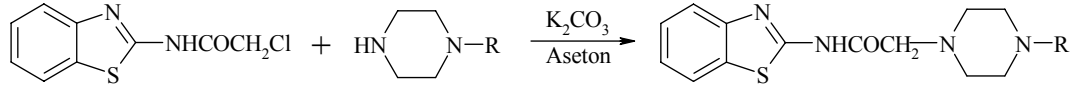
30 g (0.2 mol) 2-Aminobenzotiyazol, 200 mL benzen içerisinde süspansiyon haline getirilmiştir. Karışım, 34 mL (0.24 mol) trietilamin ilave edilerek manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bir damlatma hunisine 19.2 mL (0.24 mol) kloroasetil klorür ve 20 mL benzen konulmuştur. Kloroasetil klorür ve benzen karışımı çok yavaş ve dikkatli bir şekilde buz banyosundaki süspansiyon üzerine damla damla ilave edilmiştir. Bu esnasında süspansiyonun kuvvetli bir biçimde karıştırılmasına özen gösterilmiştir. Damlatma işlemi bitiminde, karışım buz banyosundan çıkartılmış ve oda sıcaklığında bir saat daha karıştırılmıştır. Benzen rotovoporda uçurulduktan sonra krem renkli ürün kazınarak alınmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. 2-Kloro-N-Benzotiyazol-2-il-Asetamid Reaksiyon Denklemi

Yöntem B: 2-(4-Sübstitüepiperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid türevlerinin genel sentez yöntemi

4.52 g (0.02 mol) 2-Kloro-N-benzotiyazol-2-il-asetamid, 2.76 g (0.02 mol) potasyum karbonat ve 0.003 mol 4-Sübstitüepiperazin bileşiği 50 mL aseton içerisinde çözülmüştür. Elde edilen çözelti geri çeviren soğutucu altında ve 40 °C'de 24 saat ısıtılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon kabı ağzı açık bir şekilde oda sıcaklığında bir gün boyunca kendi haline bırakılarak asetonun uçması sağlanmıştır. Kalıntının üzerine 15 ml eter ilave edilerek katılaşması sağlanmıştır. Süzülerek alınan ürün, bol miktar su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. 2-(4-Sübstitüepiperazin-1-il)-N-Benzotiyazol-2-il Asetamid Türevleri Reaksiyon Denklemi

Erime Noktalarının Tespiti

Bileşiklerin erime noktalarının (E.n) saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Elektrotermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Bileşiklere ait kütle spektrumları Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi alt yapısında bulunan kütle spektrometresinde alınmıştır.

Numuneler, %0.5 oranında asetik asit içeren dimetil sülfoksit çözeltisi içinde çözüldükten sonra, kütle spektrometresine uygulanmış ve bileşiklerin kütle spektrumları, “Elektron-Spray” tekniği kullanılarak alınmıştır

¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Bileşiklere ait NMR spektrumları Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi alt yapısında bulunan NMR spektrometresinde alınmıştır. Bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 mL dötoryo dimetil sülfoksit içindeki çözeltisinin, tetra metil silan’a karşı 500 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Bileşiklere ait IR spektrumları Farmasötik Kimya Anabilim Dalı laboratuvarı alt yapısında bulunan IR spektrometresinde alınmıştır. Bileşiklerin IR spektrumları, sentez ürününün yaklaşık %1 oranında potasyum bromür içerisine karıştırılması ile hazırlanan tabletlerin kullanılması sonucu IR spektrofotometresinde alınmıştır.

Donepezil Hidroklorür’ün Donepezil Formuna Dönüştürülmesi

5 mg donepezil hidroklorür içeren piyasa tabletlerinden (Doenza®, Sanovel, İstanbul) 20 adeti 10 ml distile su ile süspansiyon haline getirilmiş, iyice karıştırılarak filtre kağıdından süzölmüştür. Süzöntü üzerine çökeltme gözlenene kadar %10’luk sodyum hidroksit solüsyonundan ilave edilmiştir. Elde edilen çökelti süzölerek alınmış ve oda ısısında kurumaya bırakılmıştır.

Kontrol Grubu Oluşturulması

Hayvanlarda DAM, *i.c.v* STZ enjeksiyonu ile oluşturulmuştur. STZ, sitrat tamponu içerisinde çözüldüğü için, altı hayvandan oluşan kontrol grubuna, STZ uygulaması yapılan koordinatlar kullanılarak, stereotaksik düzenekte sitrat tamponu enjekte edilmiştir. Sitrat tamponu enjeksiyonu 1. ve 3. günlerde sagittal sutura’nın hem sağ tarafına (10 µL) hem de sol taraflarına (10 µL) çift taraflı olarak yapılmıştır.

Etkinliği araştırılacak olan kimyasal bileşikler ve referans ilaç olarak kullanılacak donepezil (DNP) çiçek yağında çözümlenerek uygulandığı için, kontrol grubunda yer alan altı adet sıçana, *i.c.v* enjeksiyondan iki hafta sonra, üçüncü hafta boyunca her gün çiçek yağı enjeksiyonu yapılmıştır.

Enjeksiyonlar her gün aynı saatte (17⁰⁰) yapılmıştır.

Deneysel Alzheimer Modelinin Oluşturulması

Sıçanlar, ketamin hidroklorür (100 mg.kg⁻¹, *i.p.*) ve ksilazin hidroklorür (5 mg.kg⁻¹, *i.p.*) kullanılarak anestezi altına alındıktan sonra stereotaksik cihaza (Harvard Apparatus, 51650, Massachusetts, ABD) yerleştirilmişlerdir. Cihaza yerleştirilen sıçanların kafa derilerinde kemik mikro delici sistem ile (Harvard Apparatus, BS4 72-4951, Massachusetts, ABD) sagittal kesik açılmıştır. Paxinos and Watson atlasına (Paxinos ve Watson, 1997) göre *i.c.v* STZ uygulanan koordinatlar şu şekildedir: bregma’dan posterior’a 0.8 mm, sagittal sütür’dan laterale 1.5 mm, beyin yüzeyinden aşağıya 3.6 mm. Hayvanların vücut sıcaklıkları, hayvan ısısı kontrol sistemi ile (Harvard Apparatus, 50-7087-F, Massachusetts, ABD) 37.1 ve 37.3 °C arasında tutulmuştur.

DAM oluşturulacak hayvanlara, sitrat tamponu içerisinde çözülmüş olan STZ (3 mg.kg⁻¹) Hamilton şırınga ile (Harvard Apparatus, 72-1776, Massachusetts, ABD), iki doza bölünerek, 1. ve 3. günlerde uygulanmıştır. Enjeksiyon sagittal sutura'nın hem sağ tarafına (10 µL) hem de sol tarafına (10 µL) çift taraflı olarak yapılmıştır (Sharma ve Gupta, 2001; Sharma ve Gupta, 2002; Kumar ve Gupta, 2003; Sonkusare ve ark., 2005; Baluchnejadmojarad ve Roghani, 2006; Pathan ve ark., 2006).

Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanların Donepezil ile Tedavisi

DAM oluşturulmuş iki grup sıçana, DNP tedavisi uygulanmıştır. Birinci gruptaki altı sıçana 1 mg.kg⁻¹, ikinci gruptaki altı sıçana ise 3 mg.kg⁻¹ DNP *i.p* olarak verilmiştir.

DAM oluşturulduktan iki hafta sonra, üçüncü hafta boyunca sıçanlara her gün çiçek yağında çözülmüş DNP enjeksiyonu yapılmıştır.

Enjeksiyonlar her gün aynı saatte (17⁰⁰) yapılmıştır.

Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlara Test Maddelerinin Uygulanması

DAM oluşturulmuş altışar hayvandan oluşan on beş grup sıçana beş adet benzotiyazol türevi kimyasal bileşik çiçek yağında çözümlenerek, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında *i.p* yolla uygulanmıştır.

Enjeksiyonlar her gün aynı saatte (17⁰⁰) yapılmıştır.

Davranış Deneyleri

Aktivite kafesi deneyleri

Hayvanların yatay ve dikey aktivitelerini ölçmek amacıyla aktivite kafesi cihazı (Ugo Basile Biological Research Apparatus, Comerio, Varese, Italy) kullanılmıştır. Cihaz 40 cm x 40 cm x 31 cm boyutlarında küp şeklinde saydam pleksiglas kafes şeklindedir. Cihaz üzerinde yer alan kapağın altında, tabandan 3 cm ve 16 cm yüksekliklerde bulunan bir çift 16 fotosel bulunmaktadır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infra Red, IR) ışınlar üretmektedir. Hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri sonucunda, fotosellere uzanan infrared ışık demetlerinde meydana gelen kesintiler cihaz tarafından kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği verileri önceden belirlenmiş olan aralıklarla kaydetmekte ve yazdırmaktadır. Bu çalışmada, hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan motor hareketleri 10 dakika süre ile kaydedilmiştir (Crawley, 1999; Dolezal ve Krsiak, 2002; Pironi ve ark., 2005).

Aktivite kafesi deneyleri, 14. ve 21. günlerde hep aynı saatler arasında (9³⁰-11³⁰) gerçekleştirilmiştir.

Yükseltilmiş artı labirent deneyleri

Hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yükseltilmiş artı labirent deneyleri uygulanmaktadır (Itoh ve ark., 1990; Reddy, 1997; Reddy ve Kulkarni, 1998; Parle ve ark., 2005; Udayabanu ve ark., 2008).

Deneyleerde kullanılan düzeneğin açık kolları ve kapalı kolları, 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde ve 40 cm yüksekliğindedir. Kolların arasındaki merkezi kare 10x10 cm² boyutlarında olup, düzenek yerden 50 cm yükseklikte dizayn edilmiştir (Kumar ve Gupta, 2002; Parle ve Singh, 2004; Zanolı ve ark., 2005; Parle ve Singh, 2007; Vasudevan ve Parle, 2007; Yıldız Akar ve ark., 2007; Ohmura ve ark., 2008).

İ.c.v enjeksiyonun 13. gününde hayvanlar açık olan kollardan birinin sonuna yüzü merkez kareye bakacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Sıçanın açık koldan ilerlemesi ve kapalı kollardan herhangi birine girme süresi, ilk geçiş süresi olarak kaydedilmiştir. İlk geçiş süresi kaydedildikten sonra hayvan, labirenti keşfetmesi için 30 saniye süre ile düzenekte bırakılmış ve ardından kafesine alınmıştır. *İ.c.v* enjeksiyonun 14. ve 21. günlerinde, sıçanlar tekrar açık kola yerleştirilmiş ve kapalı kola girme süreleri kaydedilmiştir. 14. gün kaydedilen veriler ilk hatırlama süresi, 21 gün kaydedilen veriler ise ikinci hatırlama süresi olarak adlandırılmaktadır (Bhattacharya, 1994; Sharma ve Gupta, 2001; Sharma ve Gupta, 2002; Veerendra Kumar ve Gupta, 2002; Kumar ve Gupta, 2003; Parle ve ark., 2005; Naidu ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2007; Parle ve Singh, 2007). 300s içerisinde kapalı kolu bulamayan sıçanlar düzenekten alınmışlar ve deney grubundan çıkarılmışlardır (De-Mello ve Carobrez, 2002; Sonkusare ve ark., 2005).

Yükseltilmiş artı labirent deneyleri, 13., 14. ve 21. günlerde hep aynı saatler arasında (11³⁰-13³⁰) gerçekleştirilmiştir.

Morris su tankı deneyleri

Morris su tankı deneyi, ilk kez Morris tarafından 1984 yılında önerilmiş olan (Morris, 1984) ve uzamsal belleği test etmek amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Anger, 1991; Frautschy ve ark., 2001; Ishrat ve ark., 2006; Pathan ve ark., 2006; Prediger ve ark., 2007).

Su tankı, büyük daire şeklinde siyah bir havuzdan (150 cm çap, 60 cm yükseklik) oluşmaktadır. Tabandan 4 eşit çeyrek daireye bölünmüş (I, II, III, IV) olan tankın içerisinde 40 cm yüksekliğinde, 25±1 °C sıcaklığında su bulunmaktadır. 10 cm çapında, siyaha boyanmış olan kaçma platformu suyun 2 cm altında kalacak şekilde havuza yerleştirilmektedir. Kaçma platformu havuz içerisinde hep aynı çeyrek daireye (IV) yerleştirilmektedir. Deneyleerde, hayvanların kaçma platformunu bulma süreleri kaydedilmektedir (Wang ve ark., 1999; Liu ve ark., 2000; Park ve ark., 2002; Sun ve Alkon, 2002; Manschot ve ark., 2003; Cohen, 2005; Ishrat ve ark., 2006; Pathan ve ark., 2006; Salkovic-Petrisic ve ark., 2006; Grünblatt ve ark., 2007).

İ.c.v enjeksiyonun 13. gününde hayvanlar ilk olarak platformsuz havuzda 60 s boyunca yüzdürülmüşlerdir. Daha sonra hayvanlara 6-10 dk ara ile 4 kez alıştırmaya yaptırılmıştır. Alıştırmalarda hayvanlar, 4 farklı çeyrek daireden yüzleri havuzun duvarına bakacak şekilde suya bırakılmışlardır. Her hayvanın platformu bulma süresi kaydedilmiştir. Bu süreye ilk bulma süresi adı verilmektedir (Kumar ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2007). Hayvanların platformu bulmaları için 60 s süre tanınmıştır (Grünblatt ve ark., 2007; Prediger ve ark., 2008; Prickaerts ve ark., 1999; Salkovic-Petrisic ve ark., 2006). Bu süre içerisinde başarısız olan hayvanlara platformu bulmaları için yardım edilmiş ve platform üzerine 30 s

kalmaları sağlanmıştır (Ishrat ve ark., 2006). *İ.c.v* enjeksiyonun 14. ve 21. günlerinde hayvanlar aynı şekilde havuzun 4 çeyrek dairesinden suya bırakılmışlar ve platformu bulma süreleri kaydedilmiştir. 14. gün kaydedilen veriler ilk hatırlama süresi, 21 gün kaydedilen veriler ise ikinci hatırlama süresi olarak adlandırılmaktadır (Kumar ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2007).

Morris su tankı deneyleri, 13., 14. ve 21. günlerde hep aynı saatler arasında (13^{30} - 15^{30}) gerçekleştirilmiştir.

Aktif öğrenme deneyleri

Hayvanların şoktan sakınmayı öğrenmeleri esasına dayanan aktif öğrenme deneyi, Ugo Basile'in çift yönlü elektriksel şok oluşturabilen otomatik refleks koşullayıcı cihazı (automatic reflex conditioner, model 7531) kullanılarak yapılmıştır. Koşullu uyarıcı olarak (conditioned stimulus, CS) 11 saniye süreyle 70 dB, 670 Hz'lik ses ve 10 W'lık ışık uyararı uygulanmıştır. 1 sn sonra, koşulsuz uyarıcı olarak (unconditioned stimulus, US) 10 saniye süreyle 0.4 mA'lık elektrik şoku tatbik edilmiştir. Her deneme için total süre 22 sn, iki ardışık deneme arasındaki süre ise 4 sn olarak belirlenmiştir. Hayvanlar, deneyden önceki üç ardışık gün boyunca alıştırmalara (training) alınmışlardır. Hayvanlara her gün aynı saatte 50 alıştırma yaptırılmıştır. Deneylerde toplam sakınma sayıları ve toplam sakınma süreleri kaydedilmiştir. İlk denemede hayvanın cihaza alışması için 10 dakika zaman tanınmıştır (Sanchez ve ark., 1998).

Bu çalışmada, hayvanlar 11. ve 21. günler arasında aktif öğrenme deneylerine alınmışlardır.

Öğrenme deneyleri, 11. ve 21. günler arasında, günün aynı saatlerinde (15^{30} - 17^{30}) gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için, altışar hayvandan alınan veriler tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak, GraphPad Prism ver. 4.03 paket programı ile analiz edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, GraphPad Prism ver. 4.03 programından yararlanılmıştır.

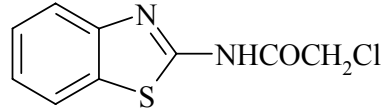
Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentez Çalışmalarına İlişkin Bulgular

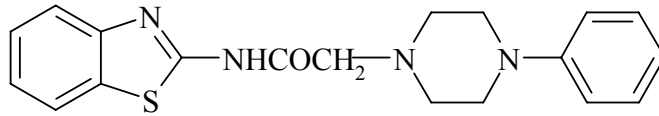
Sıçanlarda, DAM oluşturulmasına bağlı olarak gelişen öğrenme ve bellek bozuklukları üzerinde etkisi denenecek olan test maddelerinin yapılarını aydınlatan spektrum bulguları verilmiştir (EK 1-EK 15).

2-Kloro-N-benzotiyazol-2-il-asetamid (Bileşik A)



Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:155°C. Literatür E.n: 156°C (Bhargava ve Phulgan, 1964). Verim %84

2-(4-Fenilpiperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B1)



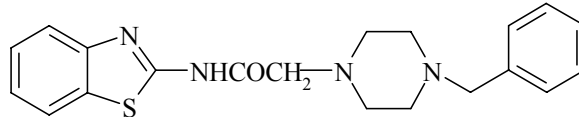
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:184°C. Literatür E.n: 180-182°C (Papadopoulou ve ark., 2005). Verim %75

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3350 (N-H gerilim bandı), 3040 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2913 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-Disübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-698 (Monosübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz) (DMS- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.47 (4H, s, piperazin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 3.64 (4H, s, piperazin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 3.92 (2H, s, CO- $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.34-7.58 (7H, m, aromatik-H), 7.84 (H, d, $J=8.91$, benzotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$), 8.02 (H, d, $J=8.81$, benzotiyazol $\text{C}_5\text{-H}$), 10.96 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z : 353 [%100, M+1].

2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B2)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:118 °C. Verim %76

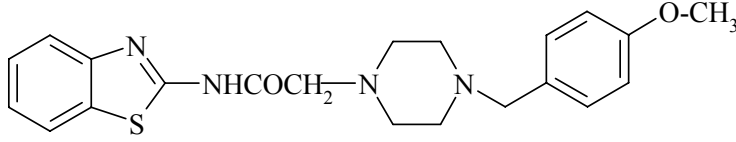
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3350 (N-H gerilim bandı), 3040 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2913 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-Disübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-698 (Monosübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz) (DMS- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.14 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.37 (4H, s, piperazin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 2.66 (4H, s, piperazin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 3.62 (2H, s, CO- $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.24-

7.48 (7H, m, aromatik-H), 7.83 (H, d, J=8.08, benzotiyazol C₂-H), 8.00 (H, d, J=7.89, benzotiyazol C₅-H), 11.56 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 367 [%100, M+1].

2-(4-(4-Metoksibenzil)piperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B3)



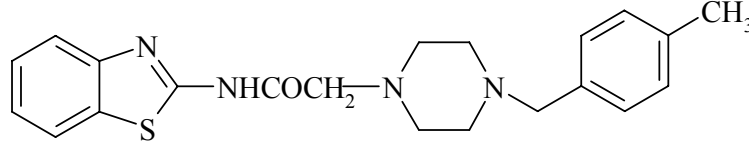
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:114 °C. Verim %77

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3349 (N-H gerilim bandı), 3044 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2903 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1397 (C=C ve C=N gerilim bandları), 829 (1,4-Disübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-698 (Monosübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 Mhz) (DMS-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.34 (2H, s, C₆H₅CH₂), 3.26 (4H, s, piperazin C_{3,5}-H), 3.44 (4H, s, piperazin C_{2,6}-H), 3.82 (2H, s, CO-CH₂-Cl), 3.98 (3H, s, OCH₃), 6.84-7.38 (6H, m, aromatik-H), 7.71 (H, d, J=8.20, benzotiyazol C₂-H), 7.92 (H, d, J=7.74, benzotiyazol C₅-H), 11.54 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 397 [%100, M+1].

2-(4-(4-Metilbenzil)piperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B4)



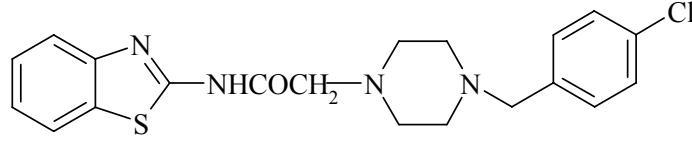
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:140 °C. Verim %74

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3339 (N-H gerilim bandı), 3048 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 762-708 (Monosübütü benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 Mhz) (DMS-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 1.18 (3H, s, CH₃), 2.25 (2H, s, C₆H₅CH₂), 2.41 (4H, s, piperazin C_{3,5}-H), 2.64 (4H, s, piperazin C_{2,6}-H), 3.56 (2H, s, CO-CH₂-Cl), 7.04-7.46 (6H, m, fenil-H), 7.78 (H, d, J=8.02, benzotiyazol C₂-H), 7.98 (H, d, J=7.73, benzotiyazol C₅-H), 12.04 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 381 [%100, M+1].

2-(4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)-N-benzotiyazol-2-il asetamid (Bileşik B5)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:131 °C. Verim %71

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3237 (N-H gerilim bandı), 3019 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974-2934 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1694 (Amid C=O gerilim bandı), 1605-1398 (C=C ve C=N gerilim bandları), 845 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-696 (Monosübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz) (DMS- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.11 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.36 (4H, s, piperazin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 2.68 (4H, s, piperazin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 3.65 (2H, s, $\text{CO-CH}_2\text{-Cl}$), 7.25-7.44 (6H, m, fenil-H), 7.84 (H, d, $J=8.00$, benzotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$), 7.98 (H, d, $J=7.66$, benzotiyazol $\text{C}_5\text{-H}$), 12.10 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z : 401 [%100, M+1].

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, spesifik amid karbonili gerilmesinin $1691\text{-}1705\text{ cm}^{-1}$ ve N-H gerilmesinin $3234\text{-}3284\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında olduğu gözlenmektedir (**EK 1, EK 4, EK 7, EK 10 ve EK 13**). Elde edilen bu değerler literatür verileri (Turan-Zitouni ve ark., 2004) ile uyum göstermektedir.

Bileşiklerin NMR spektrumları değerlendirildiğinde, bütün ürünlerde ortak olarak bulunan piperazin halkasına ait piklerin halkanın 3. ve 5. konumlarında bulunan protonlar için $2.36\text{-}3.47\text{ ppm}$ aralığında, halkanın 2. ve 6. konumlarında bulunan protonlar için ise $2.64\text{-}3.64\text{ ppm}$ aralığında multipler şeklinde geldiği gözlenmektedir. Bu veriler literatür bilgileri ile benzerdir (Papadopoulou ve ark., 2005). Yine bütün ürünlerde ortak olarak bulunan, karbonil grubuna komşu metilen grubu protonları, spektrumlarda $3.56\text{-}3.96\text{ ppm}$ aralığında singlet olarak göze çarpmaktadır ve literatür verileri ile uyumludur (Turan-Zitouni ve ark., 2004). Benzotiyazol halkasının 5. ve 6. konumlarındaki aromatik protonlar ile piperazin halkasının 4. konumunda bulunan fenil ve benzil gruplarının taşıdığı aromatik protonlar $6.84\text{-}7.58\text{ ppm}$ aralığında multipler olarak pik vermiştir. Benzotiyazol halkasının 4. ve 7. konumlarında bulunan aromatik protonlar ise sırası ile $7.71\text{-}7.84\text{ ppm}$ ve $7.92\text{-}8.02\text{ ppm}$ aralığında dublet olarak pik vermişlerdir. Aromatik bölgede elde edilen bütün pikler literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (Ozawa ve ark., 2007). Amid grubu protonuna ait pik $10.96\text{-}12.10\text{ ppm}$ aralığında yayvan şekilde, literatür verileri (Turan-Zitouni ve ark., 2004) ile uyumlu biçimde elde edilmiştir. Yarılma biçimi net olarak belirlenebilen protonlar, benzotiyazol halkasının 4. ve 7. konumlarında bulunmaktadır. Bu protonlara ait J değerleri hesaplanmış ve 4. konum protonları için $8.00\text{-}8.91$, 7. konum protonları için $7.66\text{-}8.81$ olarak bulunmuştur (**EK 3, EK 6, EK 9, EK 12 ve EK 15**). Hesaplanan J değerleri, literatür verileri ile uyum göstermektedir (Ozawa ve ark., 2007).

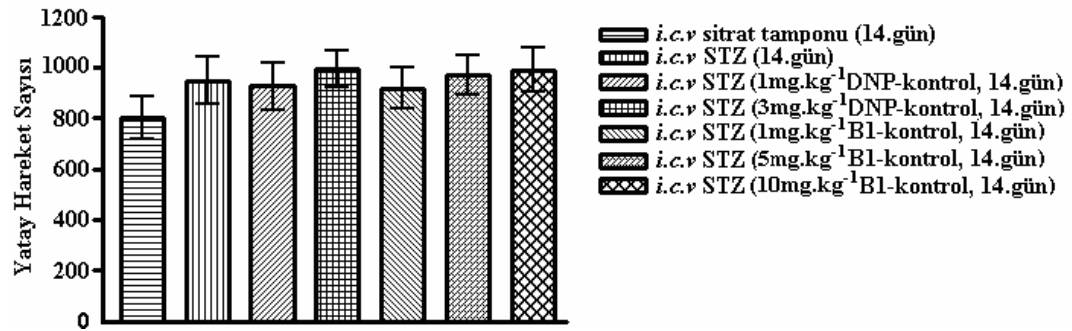
Bileşiklerin Mass spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Bu nedenle hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir (EK 2, EK 5, EK 8, EK 11 ve EK 14).

DNP ve Test Maddeleri Uygulamalarından Önce *i.c.v.* STZ Enjeksiyonu Yapılmış Hayvanlarda DAM Oluşturulduğuna İlişkin Bulgular

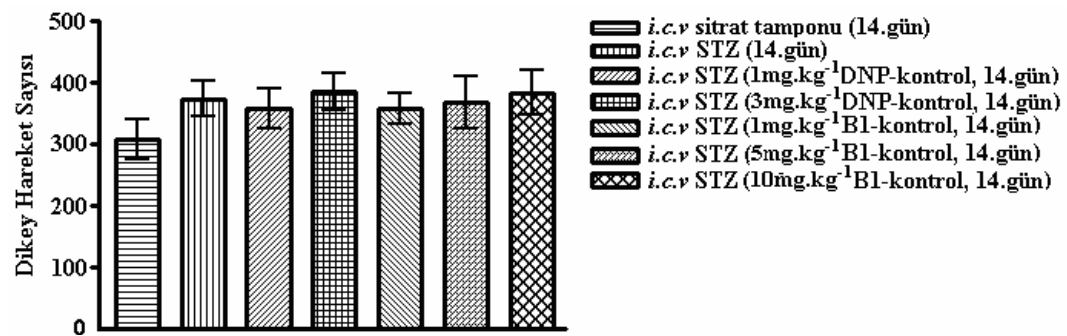
DNP'nin 1 mg.kg^{-1} ve 3 mg.kg^{-1} dozları ve test maddelerinin 1 mg.kg^{-1} , 5 mg.kg^{-1} ve 10 mg.kg^{-1} dozları uygulanmadan önce, *i.c.v.* STZ enjeksiyonu yapılmış olan hayvanlarda DAM oluştuğunu göstermek amacıyla, sıçanlar *i.c.v.* STZ enjeksiyonundan sonraki 13. ve 14. günlerde deneylere alınmışlardır.

Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

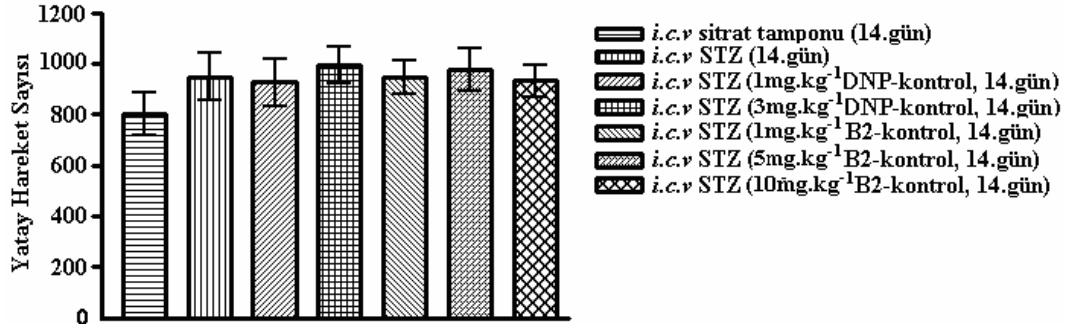
Kontrol solüsyonunu (çiçek yağı), DNP'i ve test maddelerini uygulamak üzere; *i.c.v.* sitrat tamponu ve STZ enjeksiyonu yapılmış olan hayvanların, yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktiviteleri, enjeksiyonu izleyen 14. günde kaydedilmiştir.



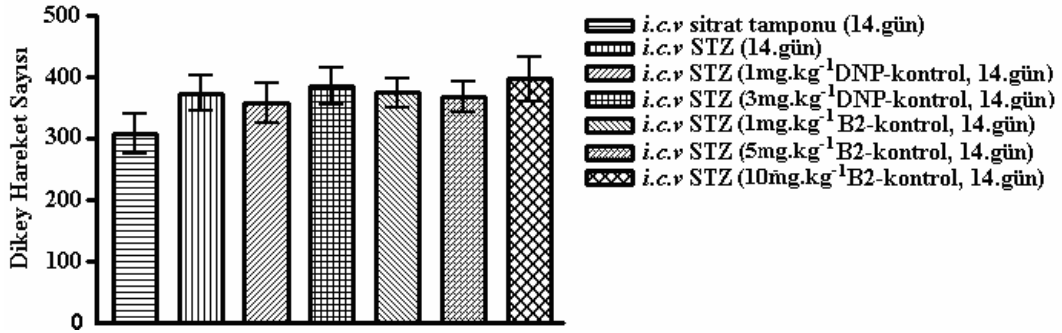
Şekil 5. *i.c.v.* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v.* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg^{-1} ve 3 mg.kg^{-1} Dozlarda DNP; 1 mg.kg^{-1} , 5 mg.kg^{-1} ve 10 mg.kg^{-1} Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v.* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



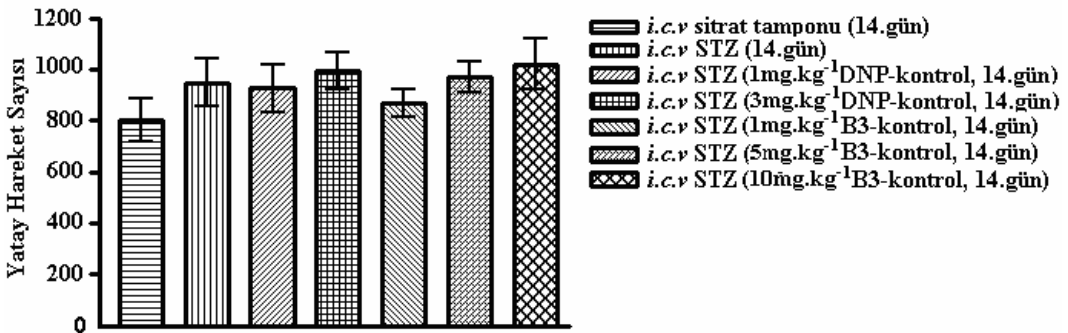
Şekil 6. *i.c.v.* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v.* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg^{-1} ve 3 mg.kg^{-1} Dozlarda DNP; 1 mg.kg^{-1} , 5 mg.kg^{-1} ve 10 mg.kg^{-1} Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v.* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



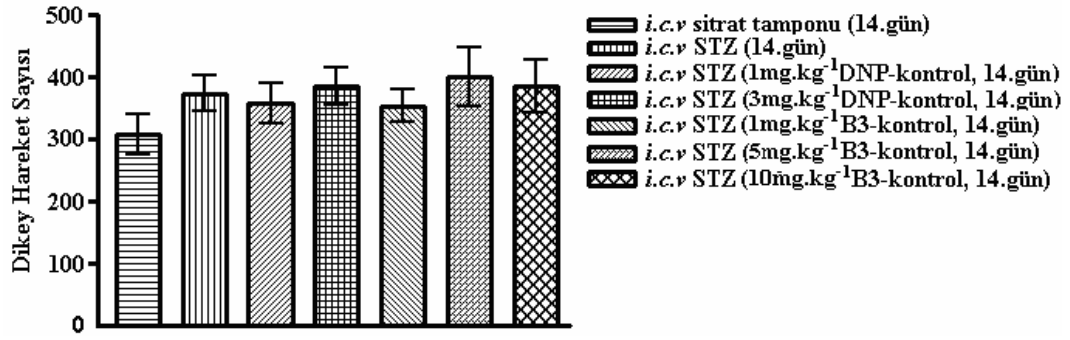
Şekil 7. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



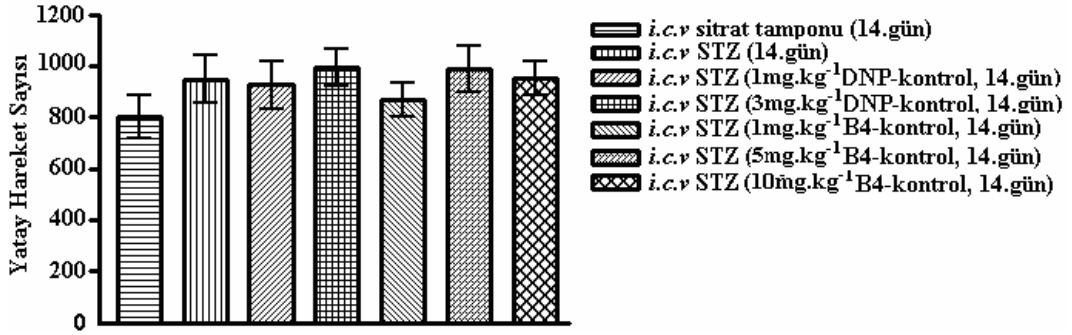
Şekil 8. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



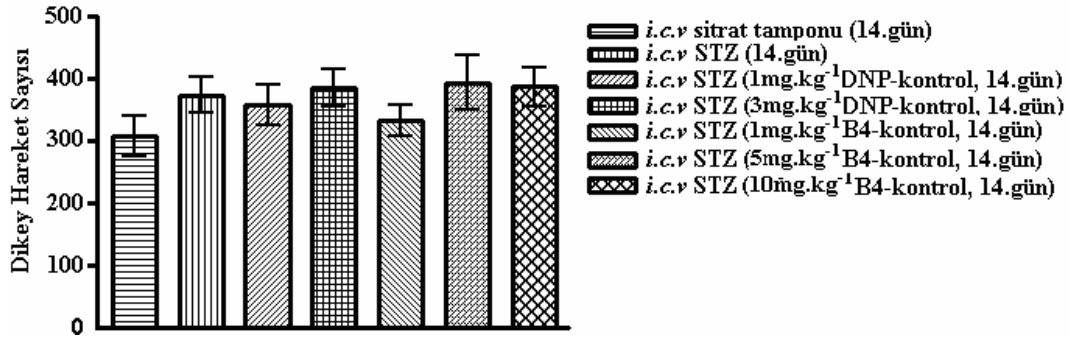
Şekil 9. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



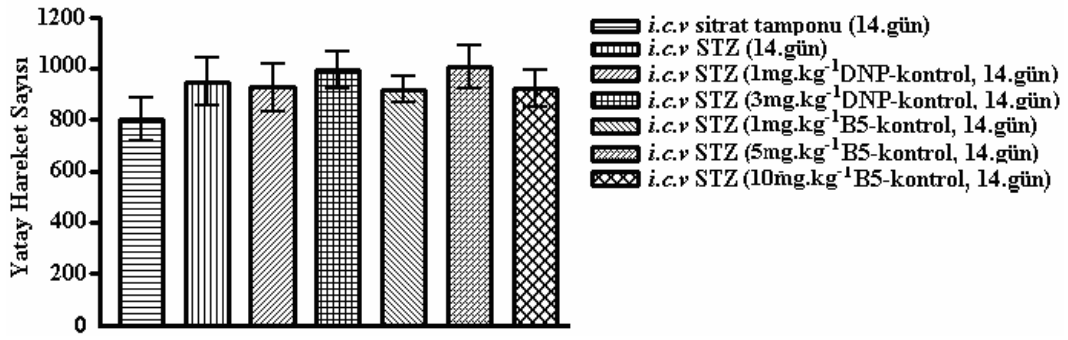
Şekil 10. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



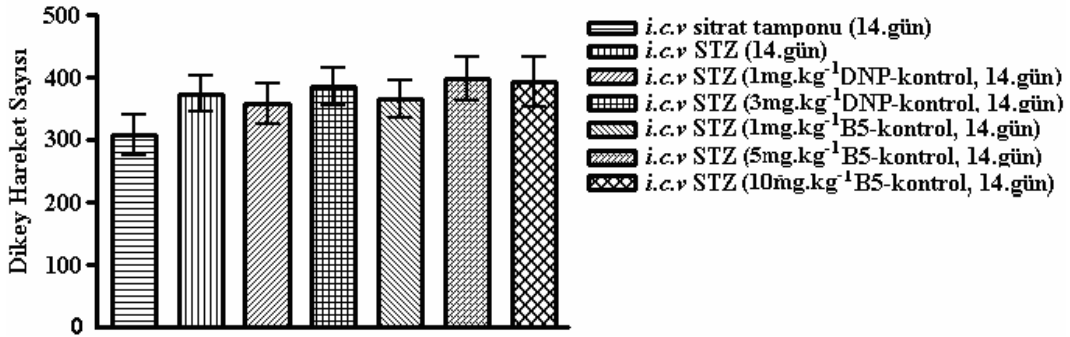
Şekil 11. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



Şekil 12. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



Şekil 13. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



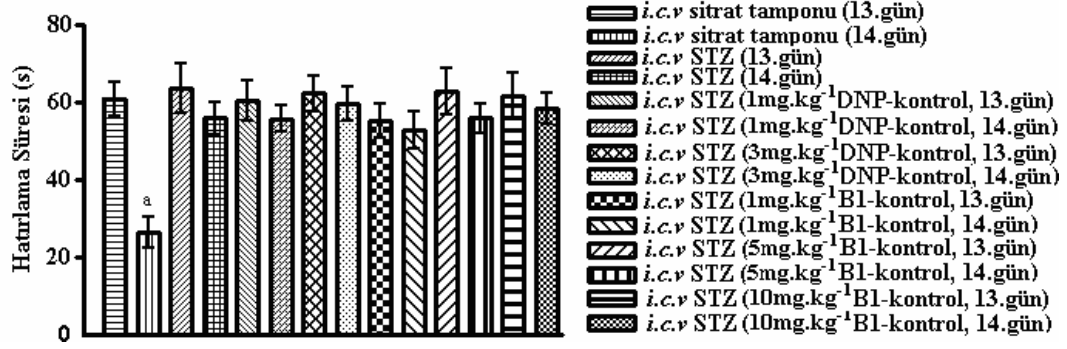
Şekil 14. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 14. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

İ.c.v. enjeksiyonu izleyen 14. günde yapılan ölçümlerde, STZ enjeksiyonu yapılan hayvanların yatay ve dikey yönlereki lokomotor aktivite sayılarının, sitrat tamponu enjeksiyonu yapılan hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görülmektedir (Şekil 5-Şekil 14).

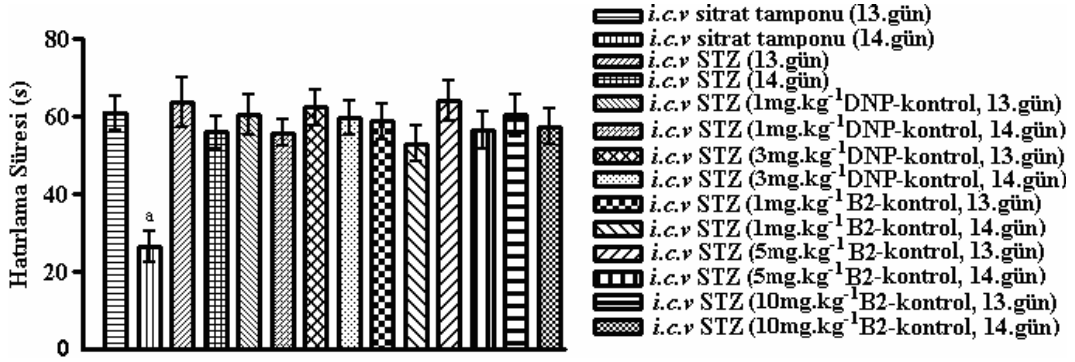
Bu bulgular, literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir (Kumar ve Gupta, 2003; Pathan ve ark., 2006). Hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin, kontrol grubuna göre farklılık göstermemiş olması, öğrenme testlerinde gözlenen etkilerin, deneysel Alzheimer'lı sıçanların motor aktivitelerindeki herhangi bir bozukluktan ya da anksiyete düzeylerindeki değişiklikten kaynaklanmadığını gösteren bir işaret olarak kabul edilmektedir.

Yükseltilmiş artı labirent testlerine alınan sıçanlarda deneysel Alzheimer oluştuğuna ilişkin bulgular

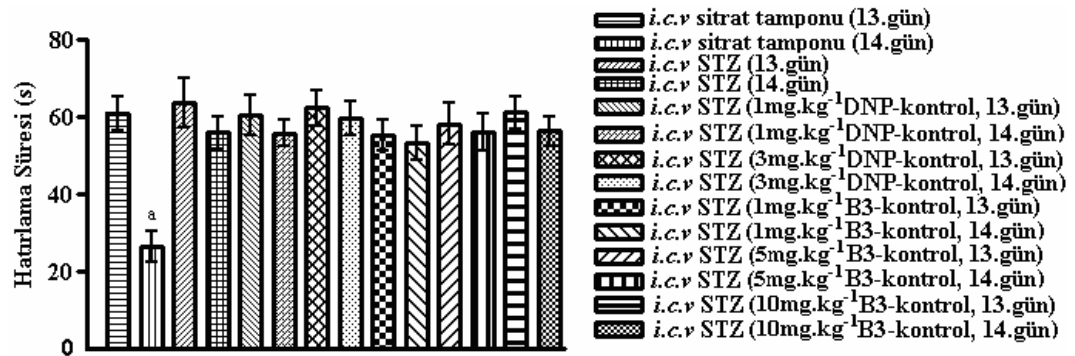
Kontrol solüsyonunu (çiçek yağı), DNP'yi ve test maddelerini uygulamak üzere; *i.c.v.* sitrat tamponu ve STZ enjeksiyonu yapılmış olan hayvanların, kapalı kola ilk geçiş ve kapalı kolu ilk hatırlama süreleri, enjeksiyonu izleyen 13. ve 14. günlerde kaydedilmiştir.



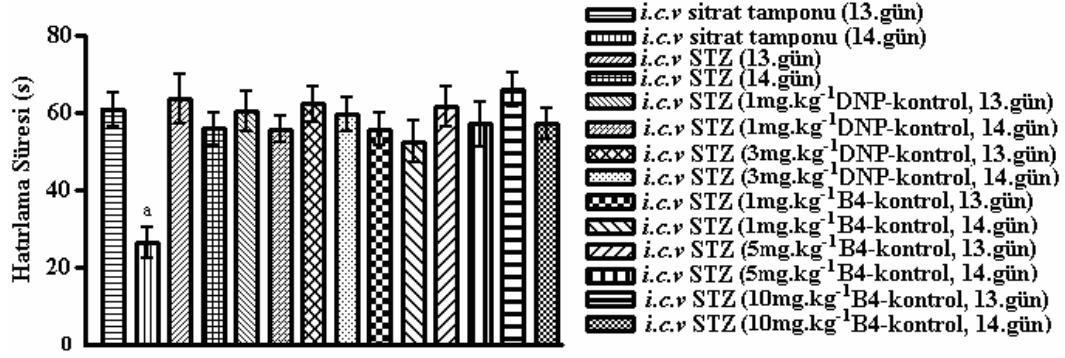
Şekil 15. $i.c.v$ Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; $i.c.v$ STZ Enjeksiyonu; $1 mg.kg^{-1}$ ve $3 mg.kg^{-1}$ Dozlarda DNP; $1 mg.kg^{-1}$, $5 mg.kg^{-1}$ ve $10 mg.kg^{-1}$ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere $i.c.v$ STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık $^a p < 0,001$, $n=6$



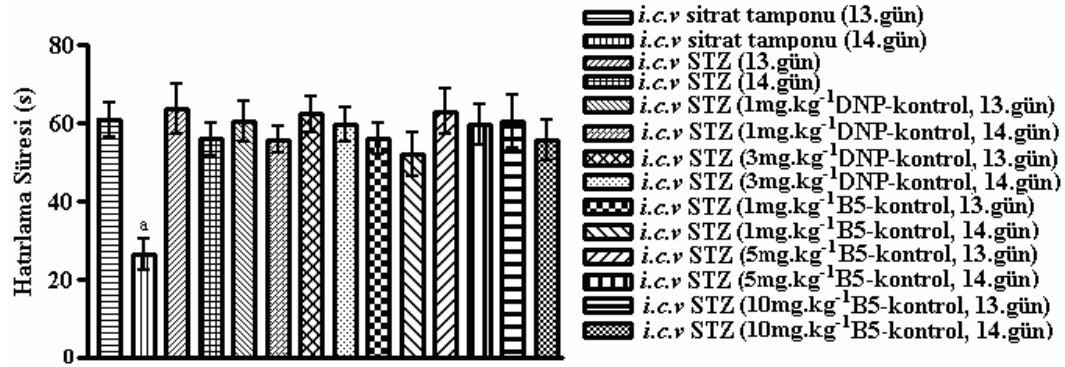
Şekil 16. $i.c.v$ Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; $i.c.v$ STZ Enjeksiyonu; $1 mg.kg^{-1}$ ve $3 mg.kg^{-1}$ Dozlarda DNP; $1 mg.kg^{-1}$, $5 mg.kg^{-1}$ ve $10 mg.kg^{-1}$ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere $i.c.v$ STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık $^a p < 0,001$, $n=6$



Şekil 17. $i.c.v$ Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; $i.c.v$ STZ Enjeksiyonu; $1 mg.kg^{-1}$ ve $3 mg.kg^{-1}$ Dozlarda DNP; $1 mg.kg^{-1}$, $5 mg.kg^{-1}$ ve $10 mg.kg^{-1}$ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere $i.c.v$ STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık $^a p < 0,001$, $n=6$



Şekil 18. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6



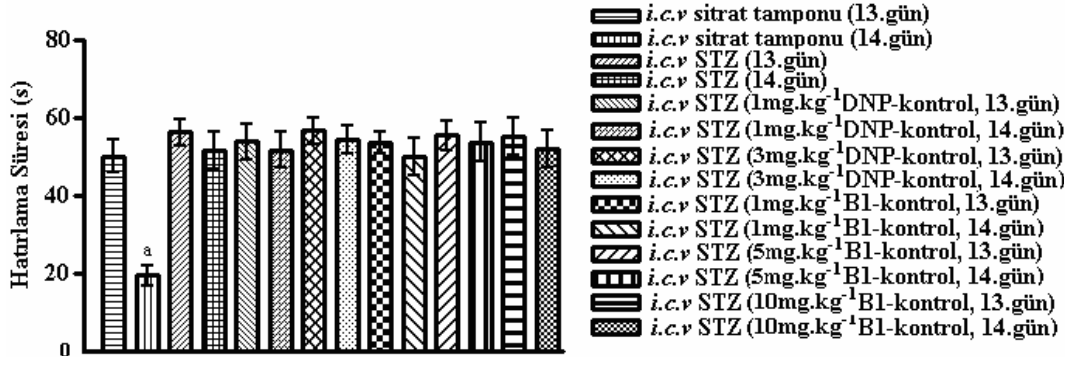
Şekil 19. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen Kapalı Kola İlk Geçiş ve Kapalı Kolu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6

i.c.v. enjeksiyonları takiben 14. gün yapılan ölçümler sonucunda, sitrat tamponu enjekte edilen kontrol grubu hayvanlarının hatırlama sürelerinin, bir önceki güne göre (13. gün) anlamlı şekilde kısaldığı görülmüştür. Ancak, *i.c.v.* STZ enjekte edilen sıçanların 14. gün ölçümleri ile 13. gün ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 15-Şekil 19).

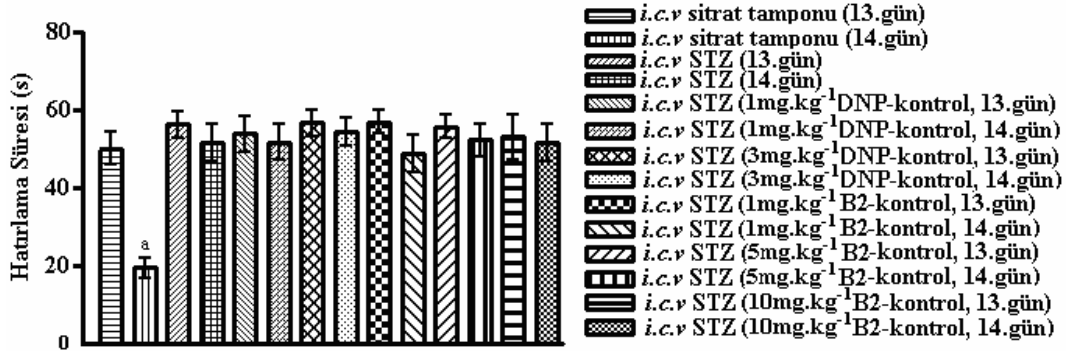
Bu verilerden hareketle, *i.c.v.* STZ enjekte edilen sıçanların, öğrenme ve bellek parametrelerinin enjeksiyonu izleyen 14. günde bozulmuş olduğu; bir başka ifade ile bu sıçanlarda deneysel Alzheimer'in olduğu ortaya konulmuştur.

Morris su tankı deneylerine alınan sıçanlarda deneysel Alzheimer oluştuğuna ilişkin bulgular

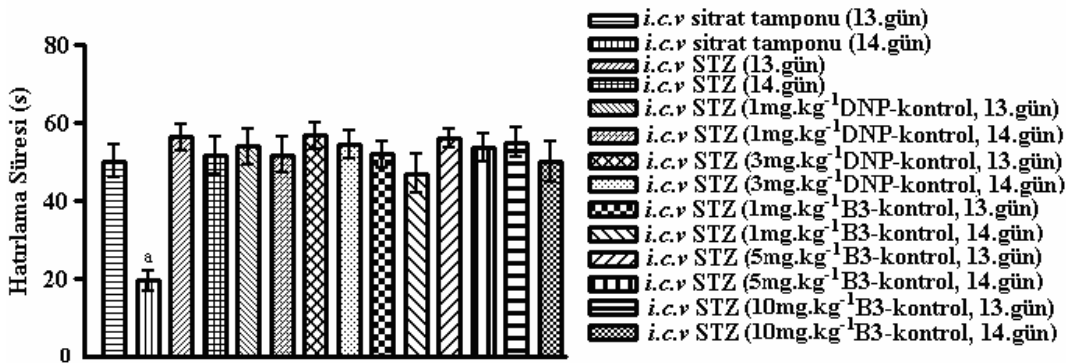
Kontrol solüsyonunu (çiçek yağı), DNP'yi ve test maddelerini uygulamak üzere; *i.c.v.* sitrat tamponu ve STZ enjeksiyonu yapılmış olan hayvanların, Morris su tankı deneylerinde platformu ilk bulma ve ilk hatırlama süreleri, enjeksiyonu izleyen 13. ve 14. günlerde kaydedilmiştir.



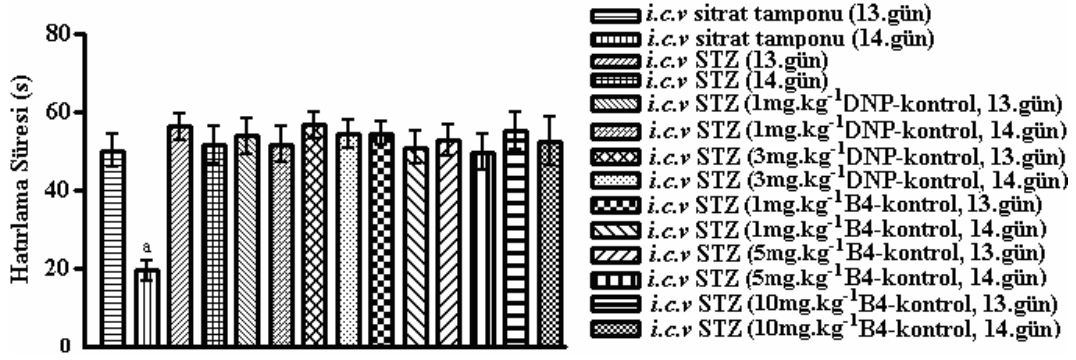
Şekil 20. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve Platformu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6



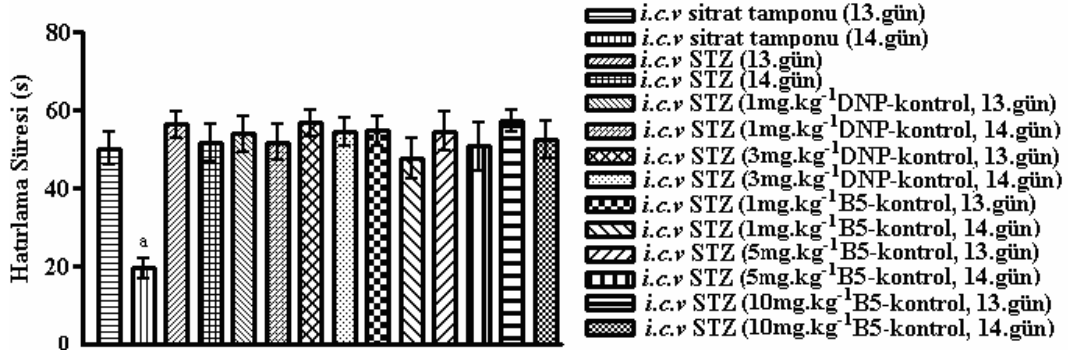
Şekil 21. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve Platformu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6



Şekil 22. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve Platformu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6



Şekil 23. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve Platformu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6



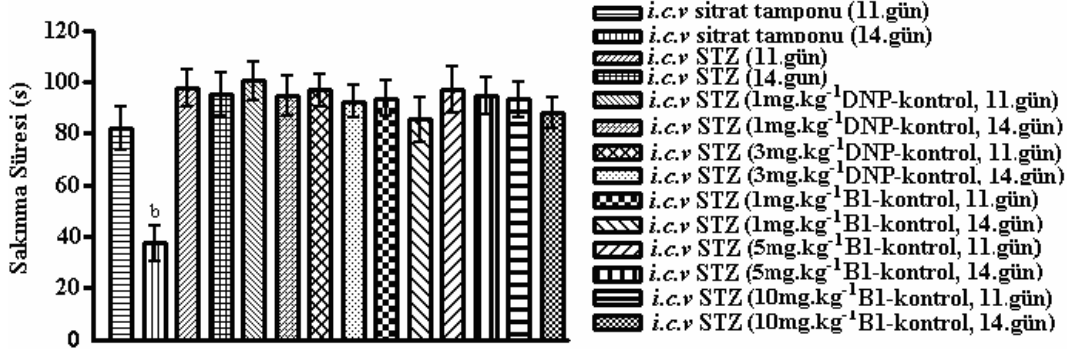
Şekil 24. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 13. ve 14. Günlerde Uygulanan Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen Platformu İlk Bulma ve Platformu İlk Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, n=6

i.c.v. enjeksiyonları takiben 14. gün yapılan ölçümler sonucunda, sitrat tamponu enjekte edilen kontrol grubu hayvanlarının hatırlama sürelerinin, bir önceki güne göre (13. gün) anlamlı şekilde kısaldığı görülmüştür. Ancak, *i.c.v.* STZ enjekte edilen sıçanların 14. gün ölçümleri ile 13. gün ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 20-Şekil 24).

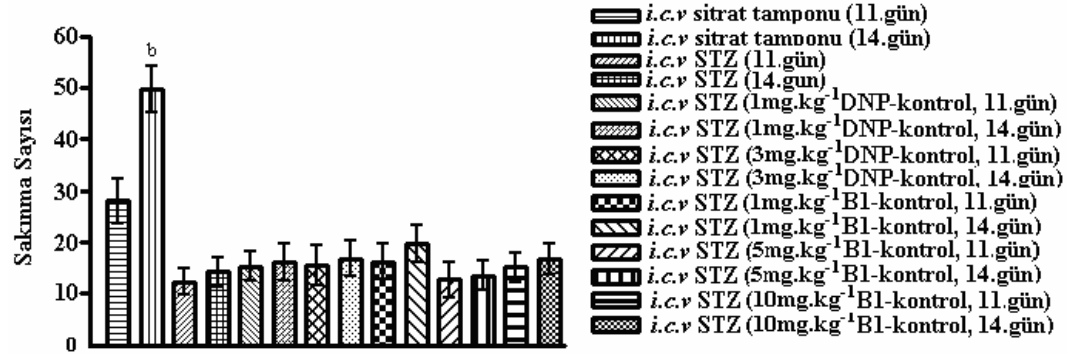
Bu verilerden hareketle, *i.c.v.* STZ enjekte edilen sıçanların, öğrenme ve bellek parametrelerinin enjeksiyonu izleyen 14. günde bozulmuş olduğu; bir başka ifade ile bu sıçanlarda deneysel Alzheimer'in oluştuğu ortaya konulmuştur.

Aktif öğrenme deneylerine alınan sıçanlarda deneysel Alzheimer oluştuğuna ilişkin bulgular

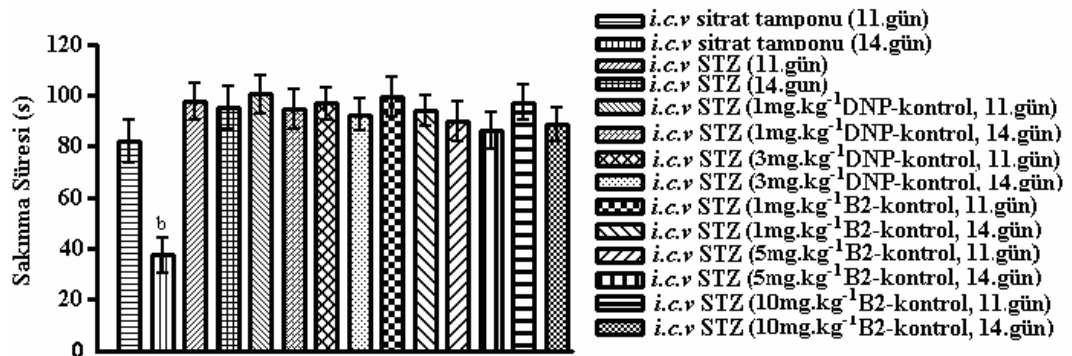
Kontrol solüsyonunu (çiçek yağı), DNP'i ve test maddelerini uygulamak üzere; *i.c.v.* sitrat tamponu ve STZ enjeksiyonu yapılmış olan hayvanlara, 11. ve 13. günler arasında üç kez alıştırma yapılmış, hayvanların 11. ve 14. günlerdeki toplam sakınma süreleri ve toplam sakınma sayıları cihaz yardımıyla kaydedilmiştir.



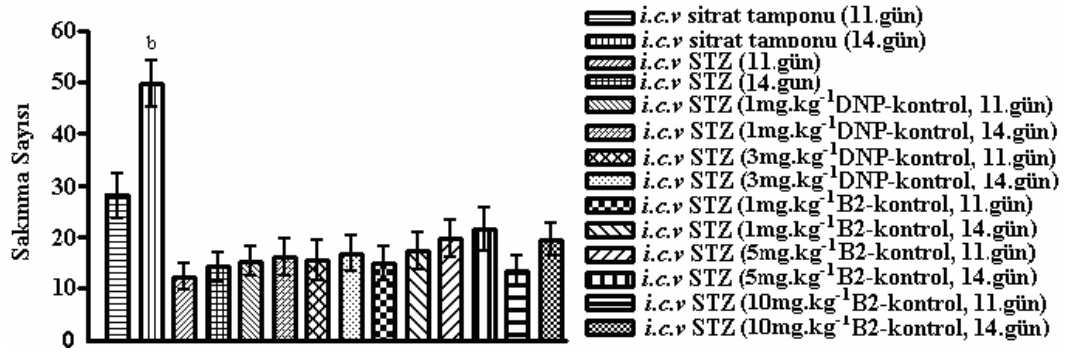
Şekil 25. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



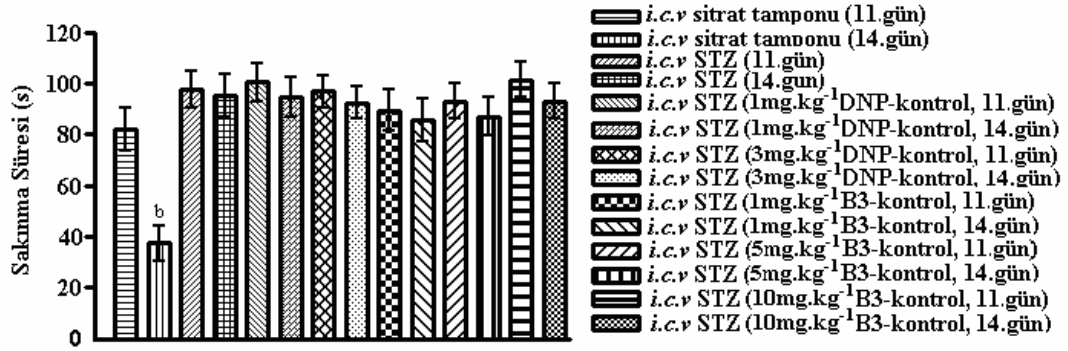
Şekil 26. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



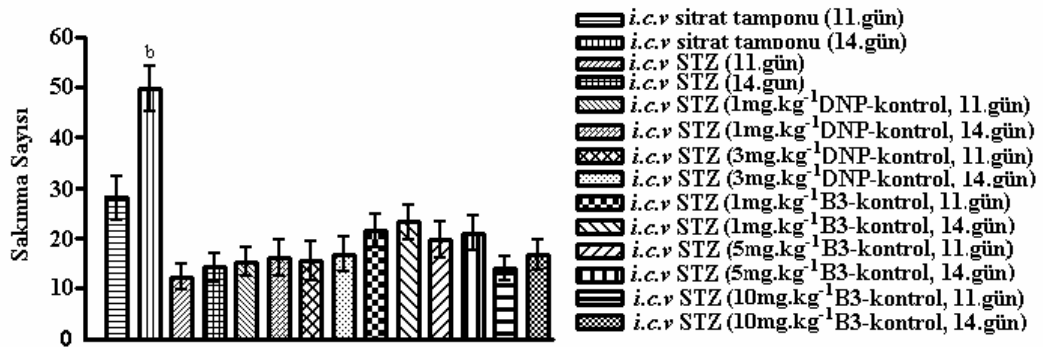
Şekil 27. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



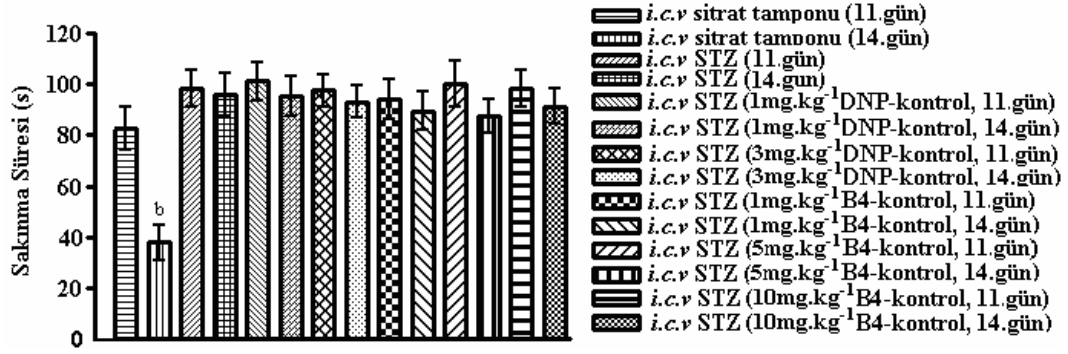
Şekil 28. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



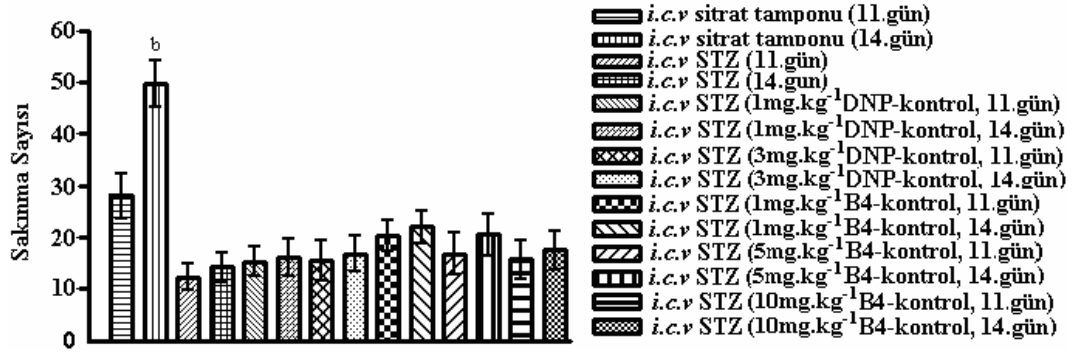
Şekil 29. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



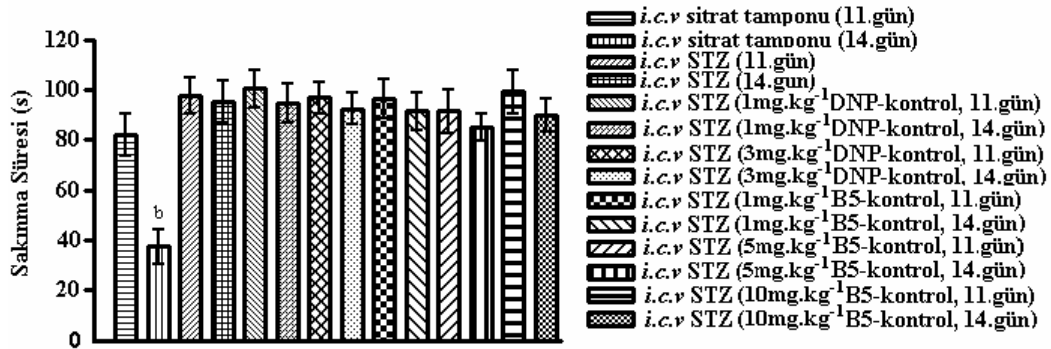
Şekil 30. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



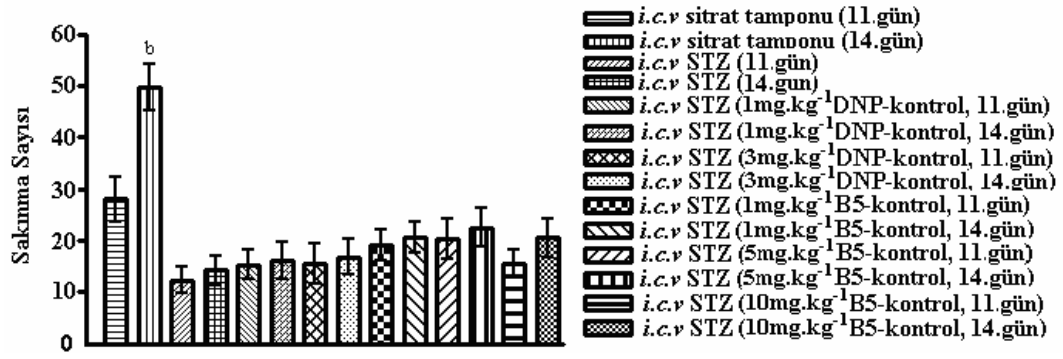
Şekil 31. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



Şekil 32. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



Şekil 33. *i.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *i.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *i.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6



Şekil 34. *İ.c.v* Sitrat Tamponu Enjeksiyonu; *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ Dozlarda DNP; 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanmak Üzere *İ.c.v* STZ Enjeksiyonu Yapılan Hayvan Gruplarının 11. ve 14. Günlerde Uygulanan Aktif Öğrenme Deneylerinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, n=6

İ.c.v. enjeksiyonları takiben 11. ve 14. günlerde yapılan ölçümler sonucunda, sitrat tamponu enjekte edilen kontrol grubu hayvanlarının sakınma sürelerinin, 11. güne anlamlı şekilde kısaldığı; sakınma sayılarının ise anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Ancak, *i.c.v.* STZ enjekte edilen sıçanların 14. gün ölçümleri ile 11. gün ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 25-Şekil 34).

Bu verilerden hareketle, *i.c.v.* STZ enjekte edilen sıçanların, öğrenme ve bellek parametrelerinin enjeksiyonu izleyen 14. günde bozulmuş olduğu; bir başka ifade ile bu sıçanlarda deneysel Alzheimer'in oluştuğu ortaya konulmuştur.

***İ.c.v.* STZ Enjeksiyonu Yapılarak DAM Oluşturulan Sıçanların DNP ve Test Maddeleri Uygulamalarından Sonraki Deneylerine İlişkin Bulgular**

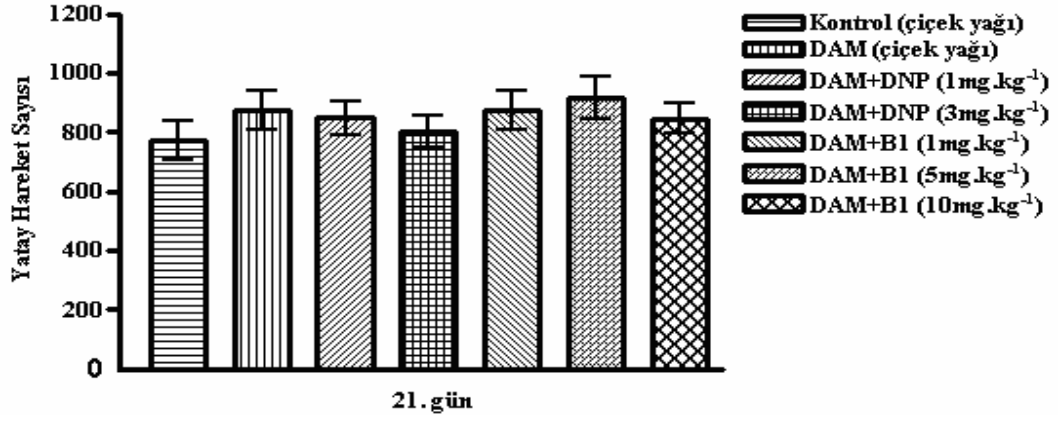
İ.c.v. STZ enjeksiyonunu takiben 11., 13. ve 14. günlerde yapılan deneyler ile hayvanlarda DAM oluştuğu gözlemlendikten sonra, hayvanlara 1 hafta süre ile DNP'nin 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ dozları ve test maddelerinin 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozları uygulanmıştır. DNP ve test maddelerinin enjeksiyonlarında sonra, 21. günde hayvanlar aktivite kafesi, yükseltilmiş artı labirent, morris su tankı ve aktif öğrenme deneylerine alınmışlardır.

Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

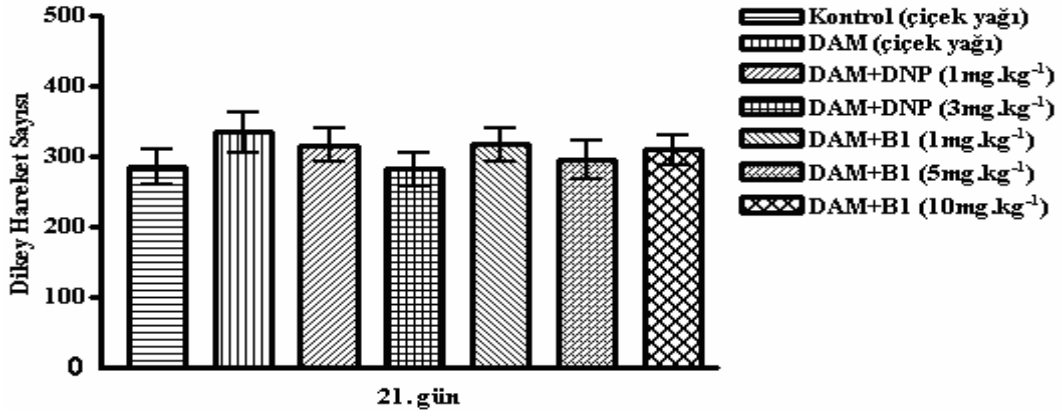
Sağlıklı, DAM oluşturulan, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP ile tedavi edilen ve 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda test maddeleri uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yatay ve dikey yöndeki spontan lokomotor hareketlerinin sayıları 10'ar dakika süre ile kaydedilmiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, deneysel Alzheimerli sıçanların spontan lokomotor hareket sayılarının kontrol grubuna göre; 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP ile tedavi edilen deneysel Alzheimerli sıçanların spontan lokomotor hareket sayılarının ise deneysel Alzheimer grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya konulmuştur (Şekil 35- Şekil 46).

Şekil 35 ve Şekil 36, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B1 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yatay ve dikey yöndeki spontan lokomotor hareketlerinin sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



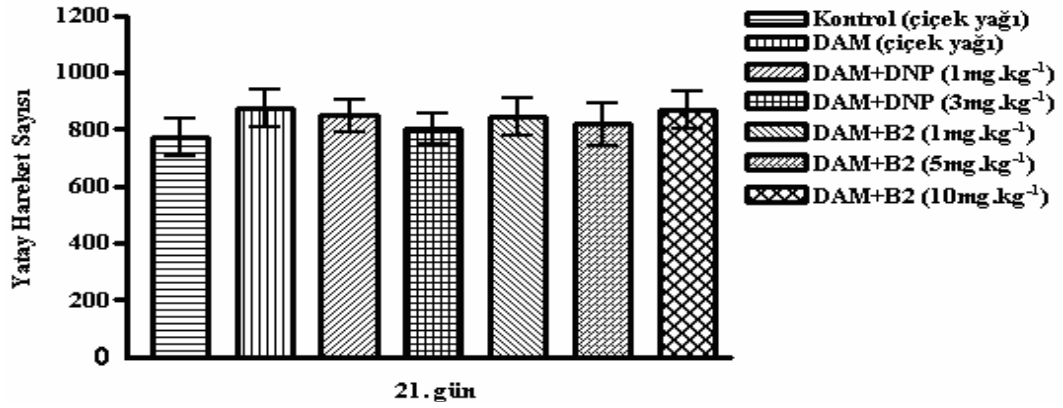
Şekil 35. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



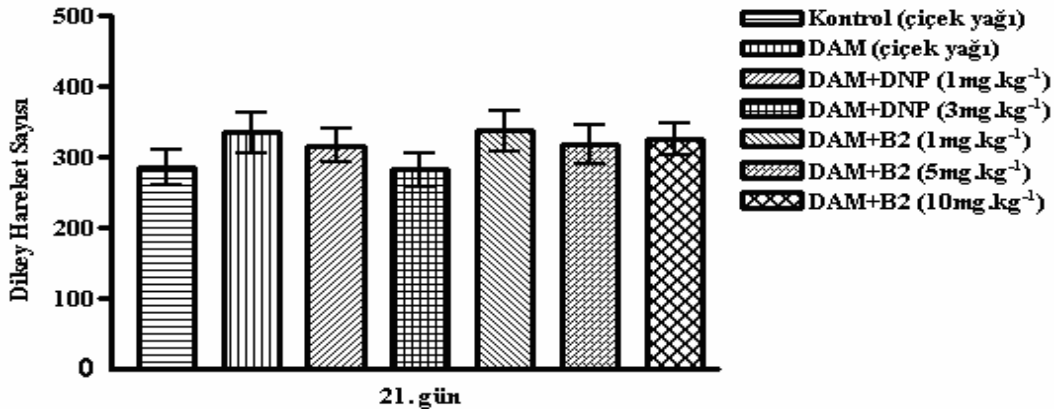
Şekil 36. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

B1 test maddesinin, uygulanan dozlarda deneysel Alzheimer'lı sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 35 ve Şekil 36).

Şekil 37 ve Şekil 38, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında B2 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yatay ve dikey yöndeki spontan lokomotor hareketlerinin sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



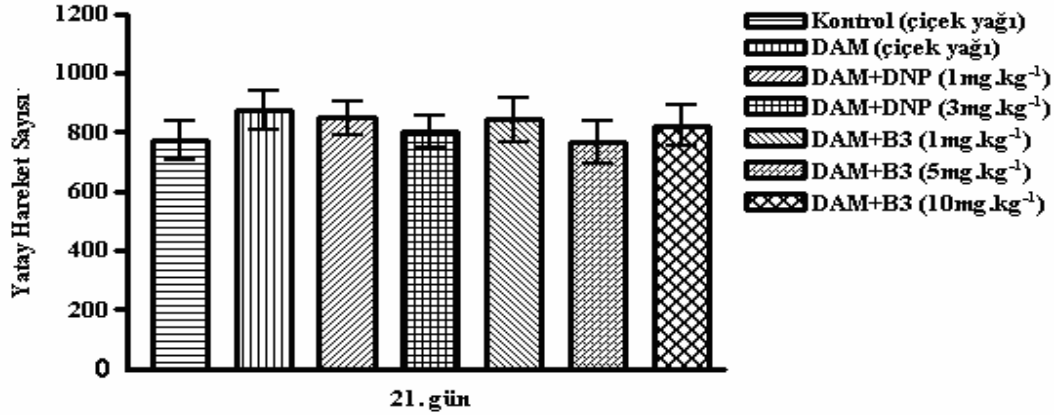
Şekil 37. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



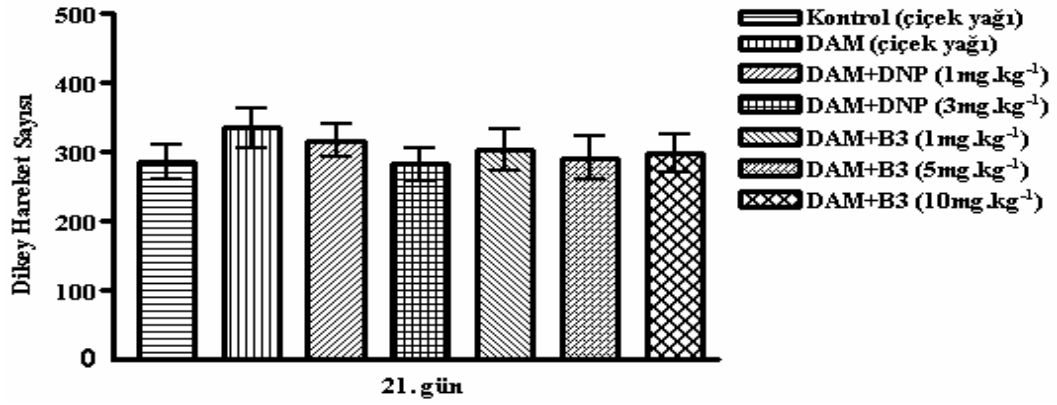
Şekil 38. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

B2 test maddesinin, uygulanan dozlarda deneysel Alzheimer'lı sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 37 ve Şekil 38).

Şekil 39 ve Şekil 40, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında B3 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yatay ve dikey yöndeki spontan lokomotor hareketlerinin sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



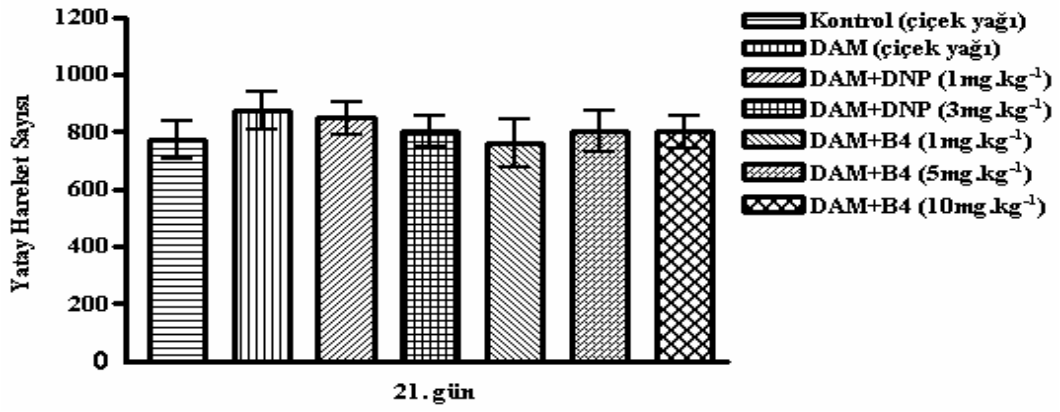
Şekil 39. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



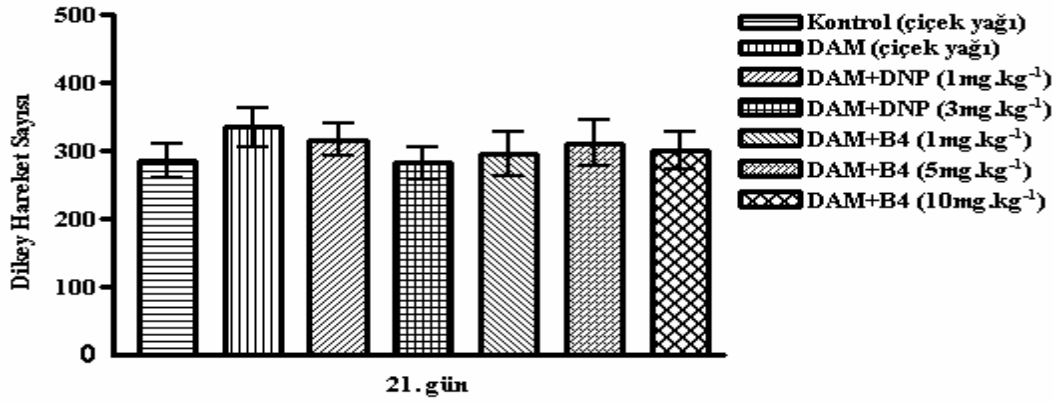
Şekil 40. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

B3 test maddesinin, uygulanan dozlarda deneysel Alzheimer'lı sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 39 ve Şekil 40).

Şekil 41 ve Şekil 42, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında B4 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yatay ve dikey yöndeki spontan lokomotor hareketlerinin sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



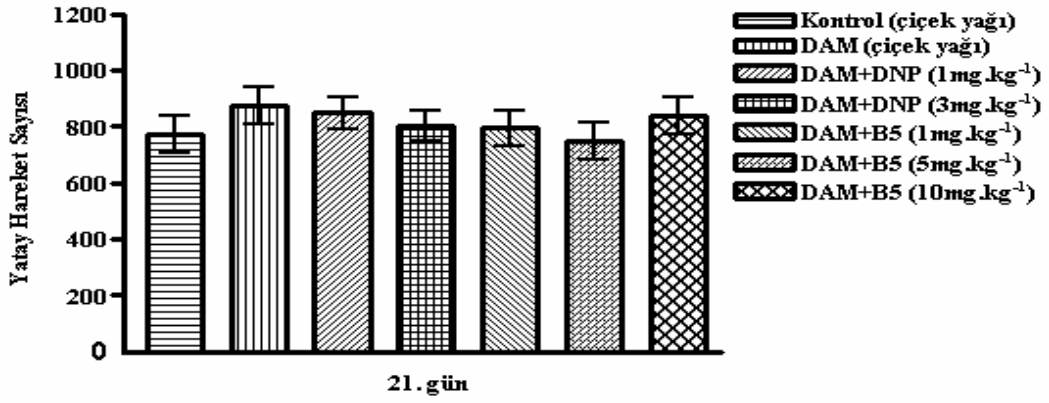
Şekil 41. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



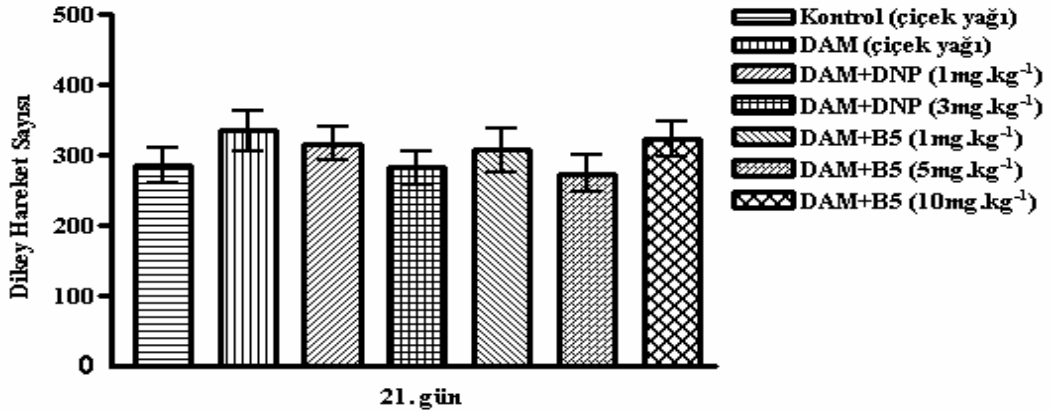
Şekil 42. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

B4 test maddesinin, uygulanan dozlarda deneysel Alzheimer'lı sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 41 ve Şekil 42).

Şekil 43 ve Şekil 44, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında B5 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yatay ve dikey yöndeki spontan lokomotor hareketlerinin sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



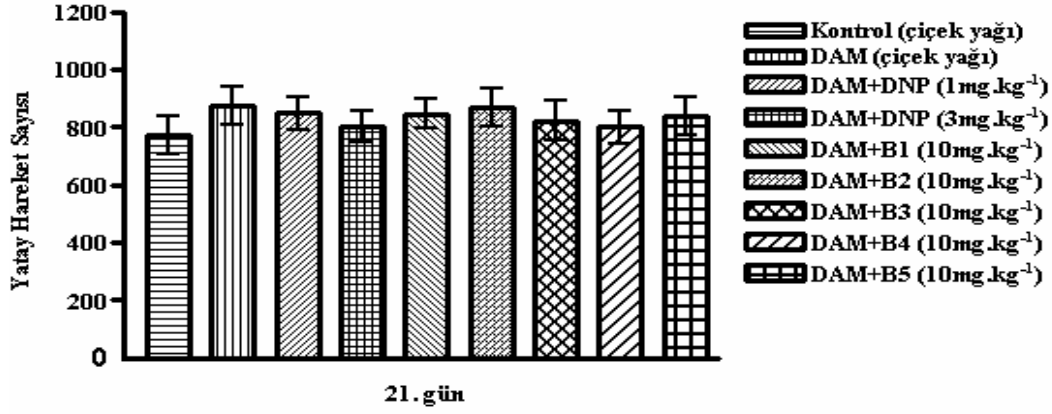
Şekil 43. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



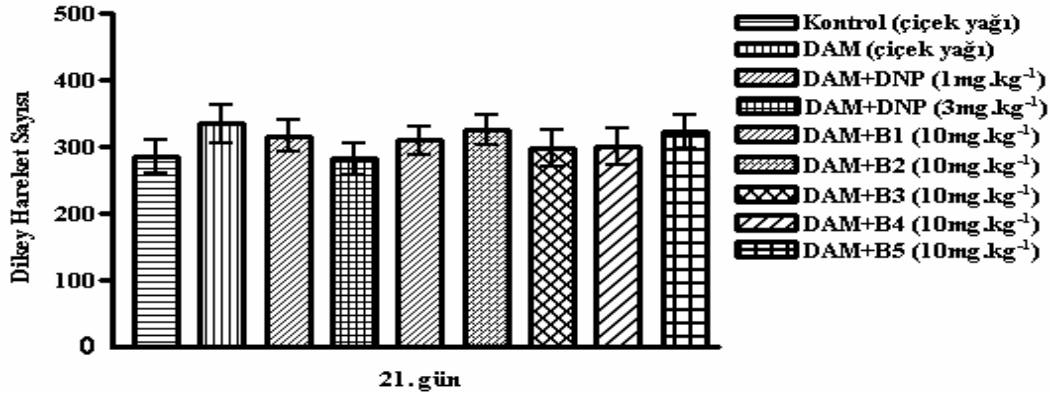
Şekil 44. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

B5 test maddesinin, uygulanan dozlarda deneysel Alzheimer'lı sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 43 ve Şekil 44).

Şekil 45 ve Şekil 46, sıçanların spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkileri araştırılan test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının kontrol, DAM ve DNP grupları ile ve birbirleri ile karşılaştırmalı olarak göstermek üzere hazırlanmıştır.



Şekil 45. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Yatay Yöndeki Hareket Sayıları, n=6



Şekil 46. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktivite Kafesi Deneyinde Ölçülen Dikey Yöndeki Hareket Sayıları, n=6

Uygulanan test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozları, deneysel Alzheimer'lı sıçanların lokomotor aktivitelerini kontrol, DAM ve DNP gruplarına göre anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

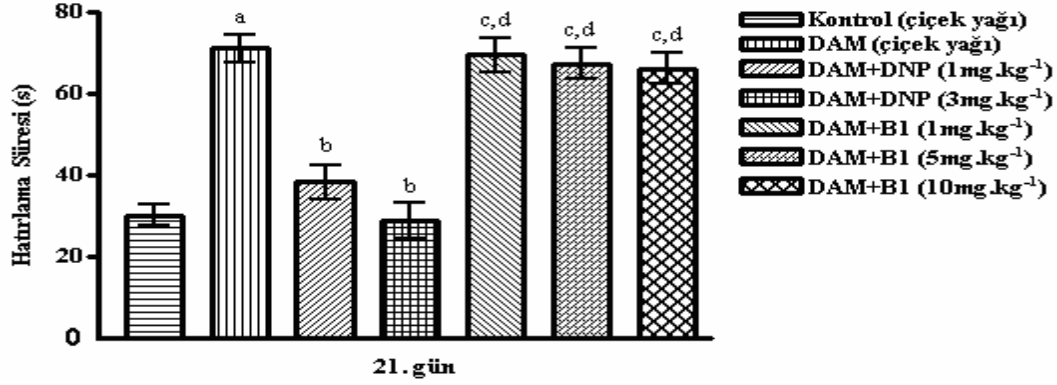
Bununla birlikte, 10 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan test maddelerinden elde edilen spontan lokomotor aktivite sonuçları birbirlerine göre de anlamlılık göstermemektedir.

Yükseltilmiş artı labirent deneylerine ilişkin bulgular

Sağlıklı, DAM oluşturulan, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP ile tedavi edilen ve 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında test maddeleri uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde hatırlama süreleri kaydedilmiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde hatırlama sürelerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde uzadığı görülmüştür. 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP tedavisi, deneysel Alzheimer'lı sıçan grubunda uzamış olan hatırlama sürelerini anlamlı ölçüde azaltarak, kontrol seviyesine indirmektedir (Şekil 47-Şekil 52).

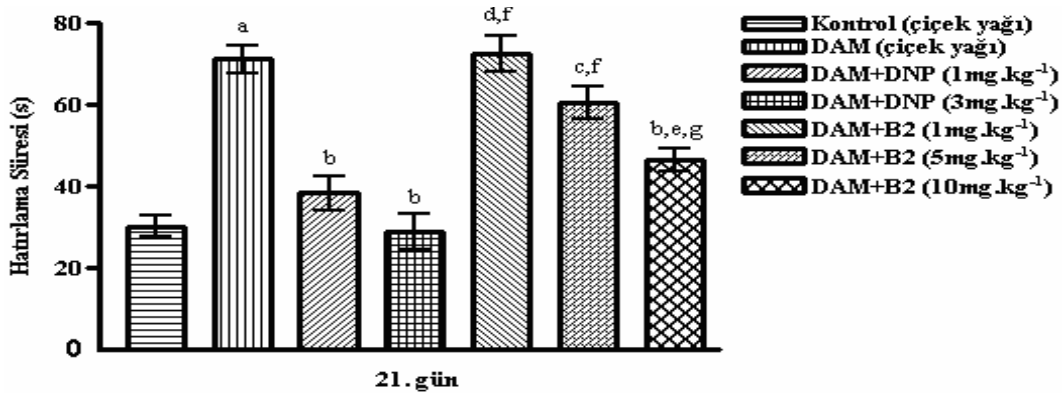
Şekil 47, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B1 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 47. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklilik ^c*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklilik ^d*p*<0,001, n=6

B1 test maddesinin uygulanan hiçbir dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamli bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (**Şekil 47**).

Şekil 48, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B2 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



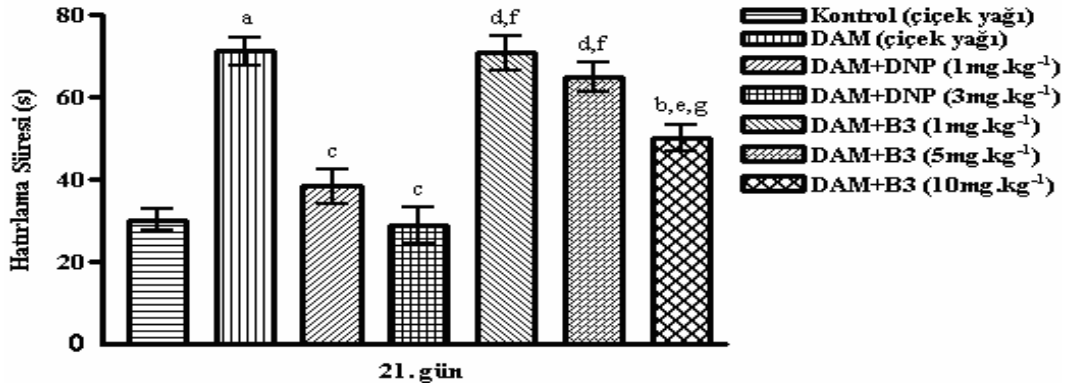
Şekil 48. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklilik ^c*p*<0,01, ^d*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklilik, ^e*p*<0,05, ^f*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^g*p*<0,001, n=6

B2 test maddesinin yalnızca 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerinin kısalmasına

neden olduğu görülmüştür, test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 48).

DAM oluşturulmuş hayvanlarda, yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini kısaltan maddelerin, bu hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığı rapor edilmiştir (Kumar ve Gupta, 2003; Kumar ve ark., 2007; Sharma ve Gupta, 2001; Sonkusare ve ark., 2005). Dolayısı ile, B2 maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun deneysel Alzheimer'lı sıçanların hatırlama sürelerini kısaltmış olması, test maddesinin bu dozda, deneysel Alzheimer'lı hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığını ortaya koymaktadır. B2 maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun, hatırlama süresini kısaltmakta 1 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür.

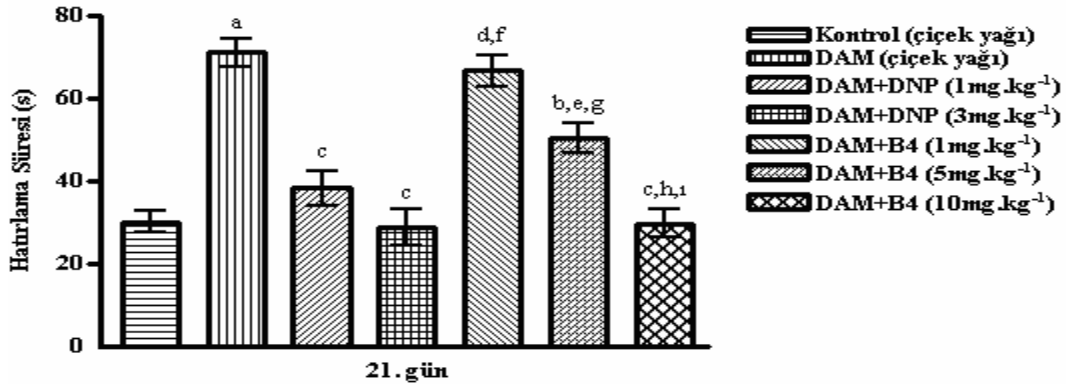
Şekil 49, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B3 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 49. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarında B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrole Göre Anlamli Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklılık, ^d*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklılık, ^e*p*<0,01, ^f*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^g*p*<0,01, n=6

B2 test maddesine benzer şekilde, B3 test maddesinin de yalnızca 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerinin kısalmasına neden olduğu görülmüştür. Test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 49). Bu sonuçtan hareketle, B3 test maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığı ileri sürülebilir. B3 maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun, hatırlama süresini kısaltmakta 1 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür.

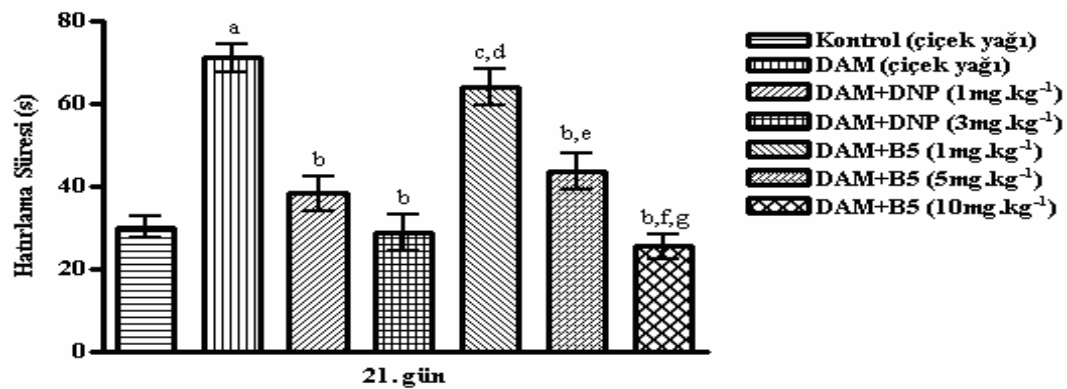
Şekil 50, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında B4 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 50. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının Yükseltmiş 21. Günde Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrol Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklilik, ^d*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklilik, ^e*p*<0,01, ^f*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^g*p*<0,05, ^h*p*<0,001, 5 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ⁱ*p*<0,01, n=6

İlk üç test maddesinden farklı olarak, B4 test maddesinin hem 5 mg.kg⁻¹ hem de 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini anlamli ölçüde kısalttığı görülmüştür. Ancak, bu test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ dozu etkisizdir (Şekil 50). İstatistik sonuçları yorumlandığında, B4 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını doza bağımlı olarak artırdığı, test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür.

Şekil 51, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B5 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

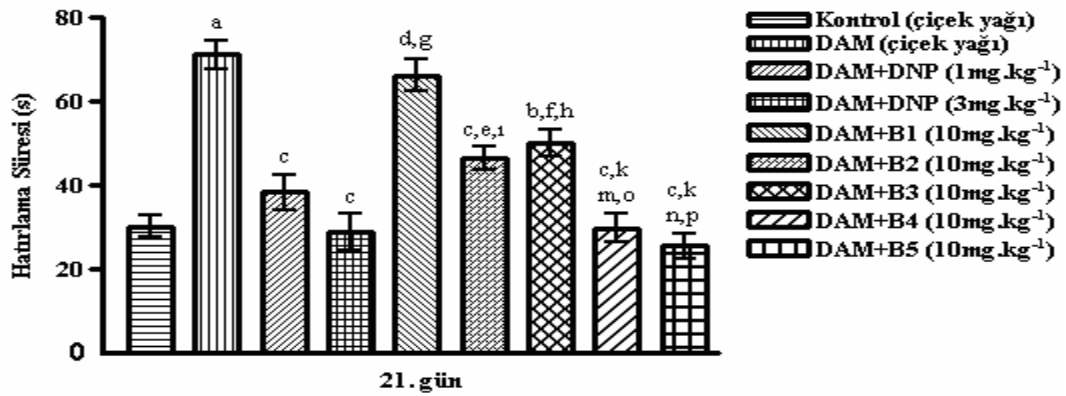


Şekil 51. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrol Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklilik, ^c*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklilik, ^d*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^e*p*<0,05, ^f*p*<0,001, 5 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklilik ^g*p*<0,05, n=6

B4 test maddesine benzer biçimde, B5 test maddesinin de 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama sürelerini anlamlı ölçüde kısalttığı görülmüştür. Bu test maddesinin de 1 mg.kg⁻¹ dozu etkisizdir (Şekil 51).

İstatistik sonuçları yorumlandığında, B5 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını doza bağımlı olarak artırdığı; test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür.

Şekil 52, sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kaydedilen hatırlama süreleri üzerine etkileri araştırılan test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının kontrol, DAM ve DNP grupları ile ve birbirleri ile karşılaştırmalı olarak göstermek üzere hazırlanmıştır.



Şekil 52. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, ^cp<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^dp<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^ep<0,05, ^fp<0,01, ^gp<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B1 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlılık, ^hp<0,05, ⁱp<0,01, ^kp<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlılık ^mp<0,05, ⁿp<0,01, 10 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlılık ^op<0,01, ^pp<0,001, n=6

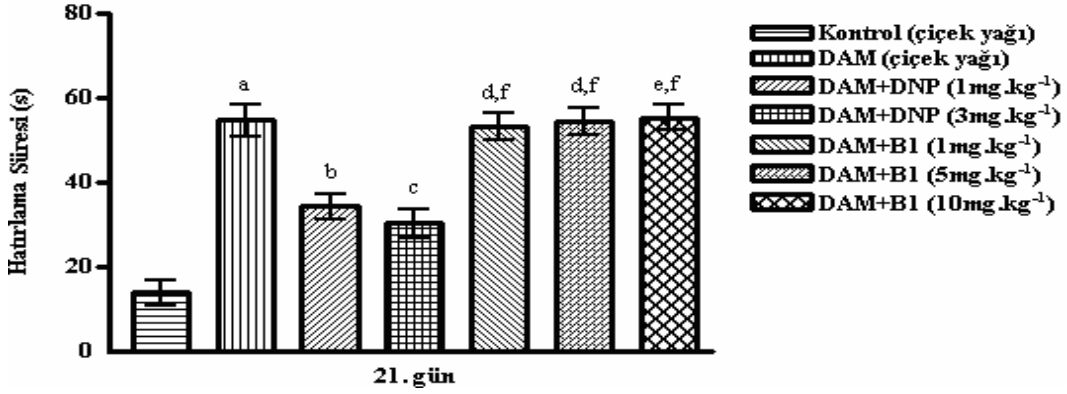
Test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, yükseltilmiş artı labirent testindeki etkinlikleri karşılaştırıldığında; B2 ve B3 maddelerinin, deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan hatırlama sürelerini kısaltmakta B1'e göre daha etkili oldukları saptanmıştır. Bunun yanı sıra, B5 ve B4 maddeleri de, hatırlama sürelerini kısaltmakta diğer üç test maddesine göre daha etkilidir. B2 ve B3 maddelerinin deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan hatırlama sürelerini kısaltıcı etkilerinin, 1 mg.kg⁻¹ DNP kadar; B4 ve B5 maddelerinin ise Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan hatırlama sürelerini kısaltıcı etkilerinin ise 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar güçlü olduğu belirlenmiştir. B4 ve B5 maddeleri, sıçanlarda DAM oluşturulması ile uzamış olan hatırlama sürelerini, kontrol grubu ile aynı seviyeye düşürmüştür.

Morris su tankı deneylerine ilişkin bulgular

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, deneysel Alzheimerli sıçanların Morris su tankı deneylerinde ölçülen hatırlama sürelerinin, kontrol grubuna göre önemli ölçüde uzadığı görülmüştür. 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP tedavisi,

deneysel Alzheimer'lı sıçan grubunda uzamış olan hatırlama sürelerini anlamlı ölçüde azaltarak, kontrol seviyesine indirmektedir (Şekil 53-Şekil 58).

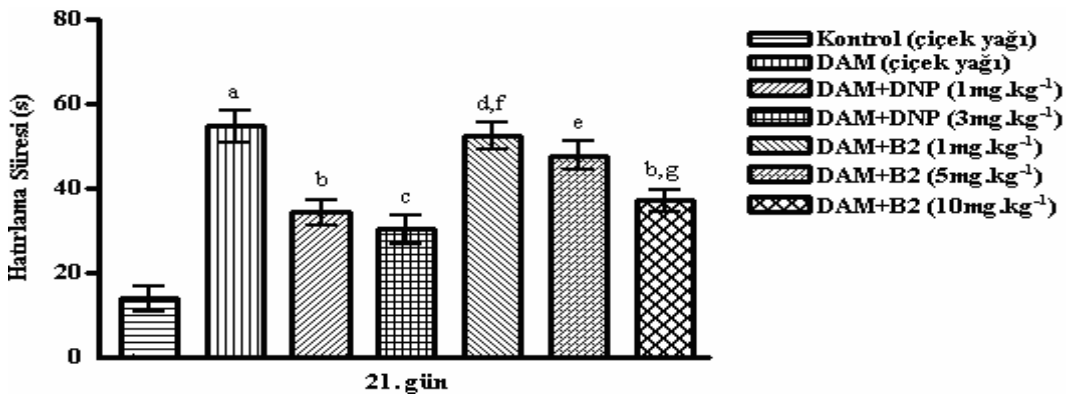
Şekil 53, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B1 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 53. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,01, ^e*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,001, n=6

B1 test maddesinin uygulanan hiçbir dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 53).

Şekil 54, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B2 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

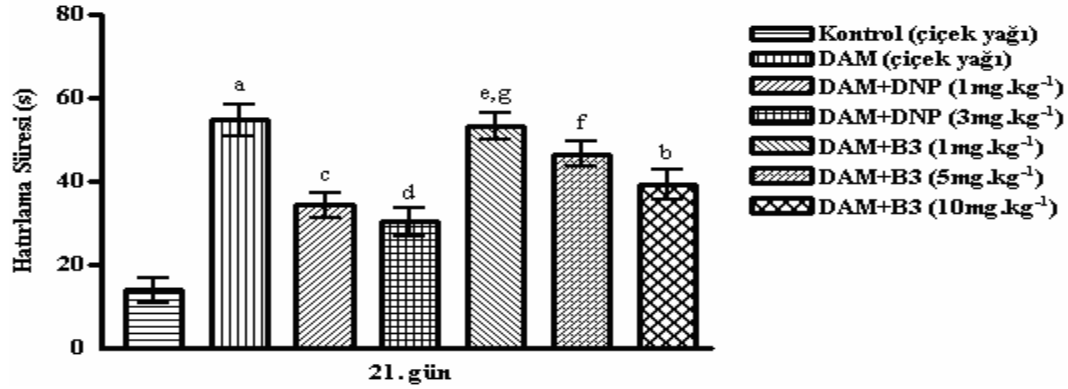


Şekil 54. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,01, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,01, ^f*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^g*p*<0,05, n=6

B2 test maddesinin yalnızca 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerinin kısalmasına neden olduğu görülmüştür. 10 mg.kg⁻¹ test maddesi, hatırlama sürelerinin kısaltmada 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkilidir. Diğer yandan, test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 54).

DAM oluşturulmuş hayvanlarda, Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini kısaltan maddelerin, bu hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığı rapor edilmiştir (Ishrat ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2007; Pathan ve ark., 2006). Dolayısı ile, B2 maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun deneysel Alzheimer'lı sıçanların hatırlama sürelerini kısaltmış olması, test maddesinin bu dozda, deneysel Alzheimer'lı hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığını ortaya koymaktadır.

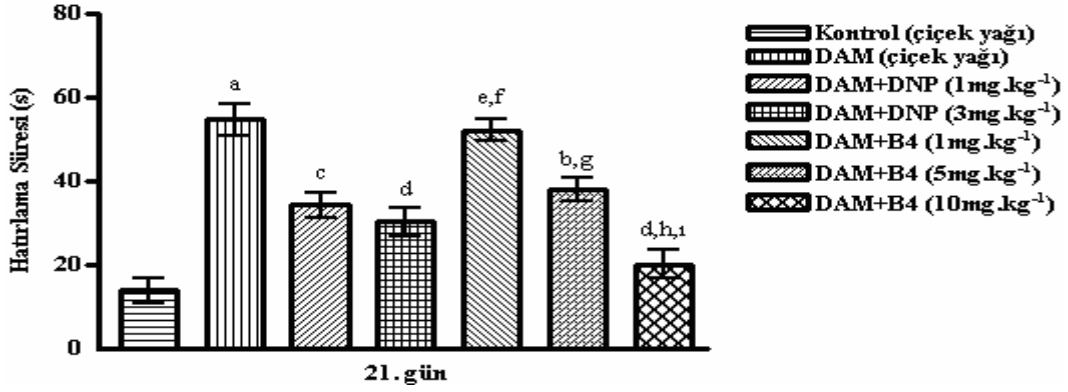
Şekil 55, 1mg.kg⁻¹, 5mg.kg⁻¹ ve 10mg.kg⁻¹ dozlarda B3 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 55. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarında B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,05, ^cp<0,01, ^dp<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^ep<0,01, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^fp<0,05, ^gp<0,001, n=6

B2 test maddesine benzer şekilde, B3 test maddesinin de yalnızca 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerinin kısalmasına neden olduğu görülmüştür. 10 mg.kg⁻¹ test maddesi, hatırlama sürelerinin kısaltmada 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkilidir. Test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 55). Bu sonuçtan hareketle, B3 test maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığı ileri sürülebilir.

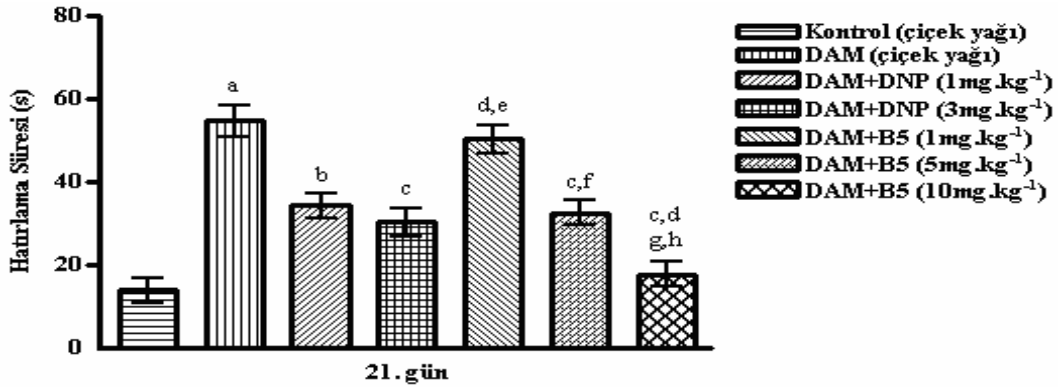
Şekil 56, 1mg.kg⁻¹, 5mg.kg⁻¹ ve 10mg.kg⁻¹ dozlarında B4 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 56. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, ^c $p<0,01$, ^d $p<0,001$, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^e $p<0,01$, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f $p<0,001$, 1 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^g $p<0,05$ ^h $p<0,001$, 5 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ⁱ $p<0,01$, n=6

B4 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozları, deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini anlamlı ölçüde kısaltmıştır. Bu test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ dozu etkisizdir (Şekil 56). İstatistik sonuçları yorumlandığında, B4 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını doza bağımlı olarak artırdığı, test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozunun, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür.

Şekil 57, 1mg.kg⁻¹, 5mg.kg⁻¹ ve 10mg.kg⁻¹ dozlarda B5 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

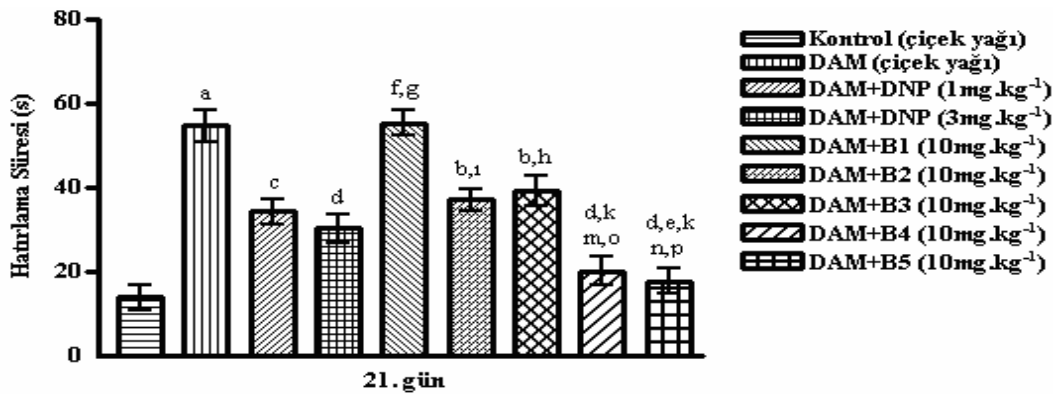


Şekil 57. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,01$, ^c $p<0,001$, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d $p<0,05$, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^e $p<0,01$, 1 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^f $p<0,01$, ^g $p<0,001$, 5 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^h $p<0,05$, n=6

B4 test maddesine benzer biçimde, B5 test maddesinin de 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama sürelerini anlamlı ölçüde kısalttığı görülmüştür. Bu test maddesinin de 1 mg.kg⁻¹ dozu etkisizdir (Şekil 57).

İstatistik sonuçları yorumlandığında, B5 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını doza bağımlı olarak artırdığı; test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu ve hatırlama sürelerini kontrol hayvanlarının seviyesine indirdiği görülmüştür.

Şekil 58, sıçanların Morris su tankı deneylerinde kaydedilen hatırlama süreleri üzerine etkileri araştırılan test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının kontrol, DAM ve DNP grupları ile ve birbirleri ile karşılaştırmalı olarak göstermek üzere hazırlanmıştır



Şekil 58. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Morris Su Tankı Deneylerinde Ölçülen İkinci Hatırlama Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,05, ^cp<0,01, ^dp<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^ep<0,05, ^fp<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık, ^gp<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B1 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık, ^hp<0,05, ⁱp<0,01, ^jp<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^kp<0,05, ^lp<0,01, 10 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^mp<0,05, ⁿp<0,01, 10 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^op<0,01, ^pp<0,001, n=6

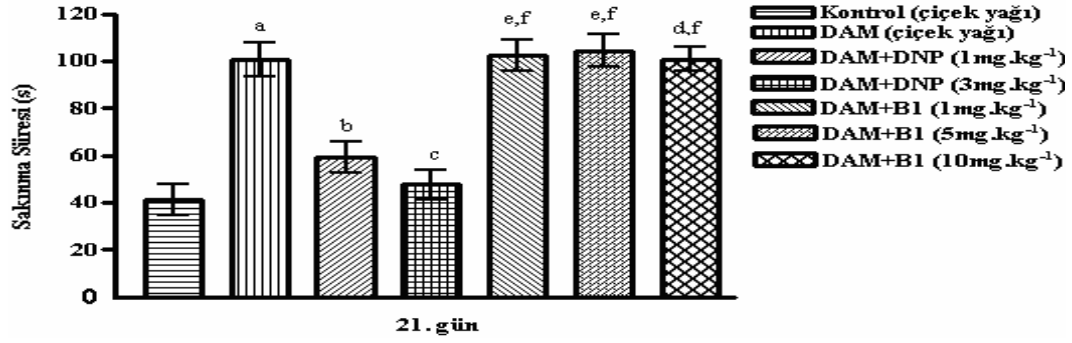
Test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, Morris su tankı deneylerindeki etkinlikleri karşılaştırıldığında; B2 ve B3 maddelerinin, deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan hatırlama sürelerini kısaltmakta B1'e göre daha etkili oldukları saptanmıştır. Bunun yanı sıra, B5 ve B4 maddeleri de, hatırlama sürelerini kısaltmakta diğer üç test maddesine göre daha etkilidir. B2, B3, B4 ve B5 maddelerinin, deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan hatırlama sürelerini kısaltıcı etkilerinin, DNP kadar güçlü olduğu belirlenmiştir. B4 ve B5 maddeleri, sıçanlarda DAM oluşturulması ile uzamış olan hatırlama sürelerini, kontrol grubu ile aynı seviyeye düşürmüştür.

Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular

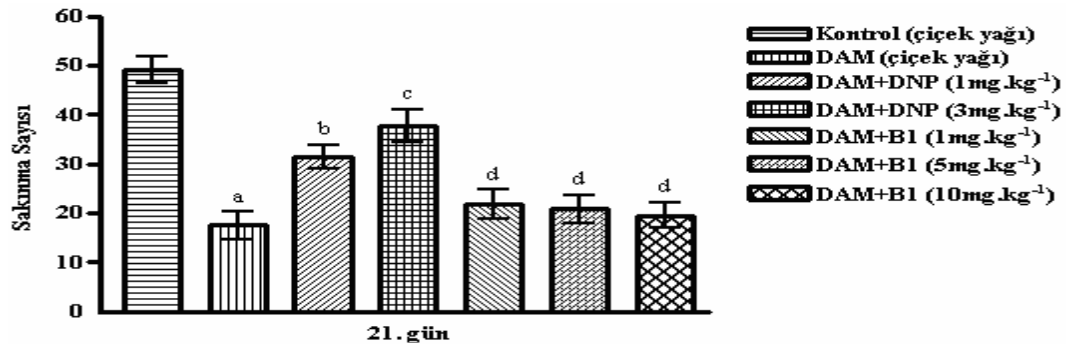
Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, deneysel Alzheimer'lı sıçanların aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerinin kontrol grubuna göre uzadığı, sakınma sayılarının ise azaldığı saptanmıştır. 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP tedavisi, deneysel Alzheimer'lı sıçan grubunda uzamış olan toplam sakınma

sürelerini kısaltarak ve azalmış olan toplam sakınma sayılarını artırarak, kontrol seviyesine getirmektedir (Şekil 59-Şekil 70).

Şekil 59, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B1 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların, aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerini, Şekil 60 ise sakınma sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



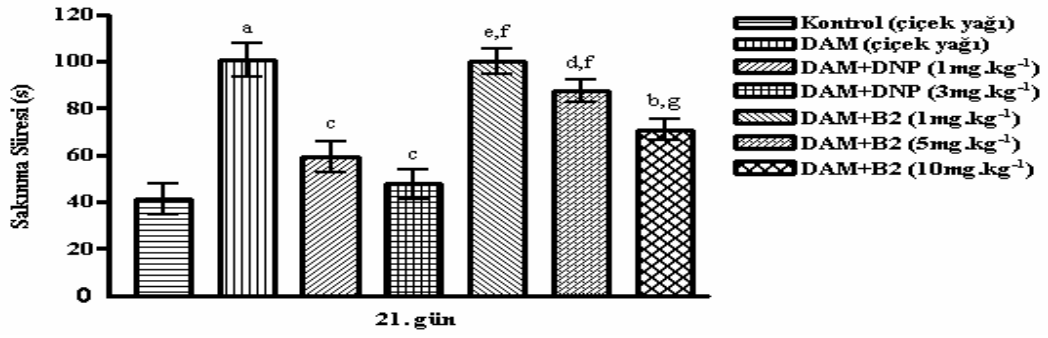
Şekil 59. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,01, ^e*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,001, n=6



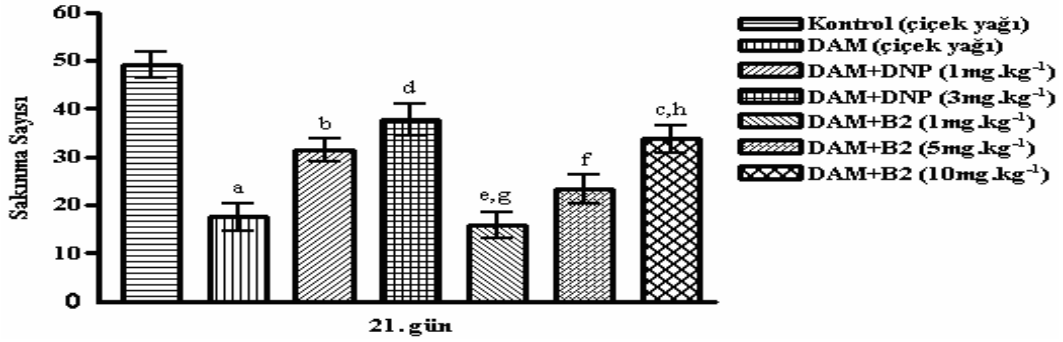
Şekil 60. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B1 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,01, n=6

B1 test maddesinin uygulanan hiçbir dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanların aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerinde ve sakınma sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Şekil 59 ve Şekil 60).

Şekil 61, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B2 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların, aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerini, Şekil 62 ise sakınma sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 61. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,05, ^e*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^g*p*<0,05, n=6



Şekil 62. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B2 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, ^d*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,01, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,05, ^g*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^h*p*<0,01, n=6

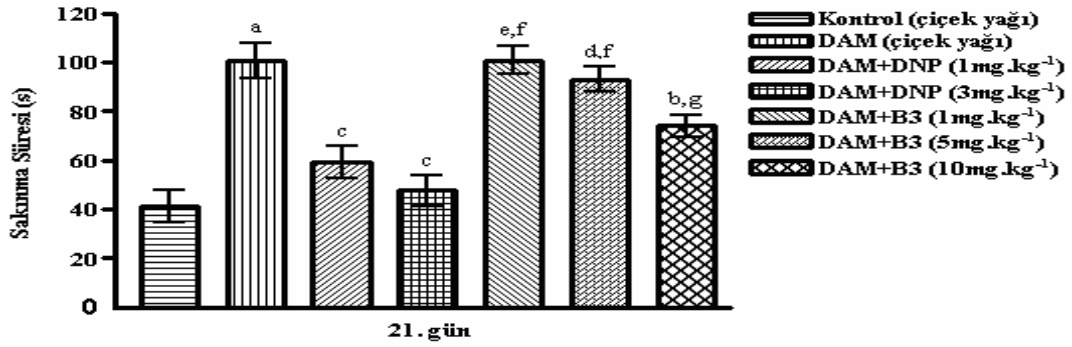
B2 test maddesinin yalnızca 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan sakınma sürelerinin kısalmasına neden olduğu görülmüştür. 10 mg.kg⁻¹ test maddesi, sakınma sürelerini kısaltmada 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkilidir. Diğer yandan, test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 61).

B2 test maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun uygulanmasının, toplam sakınma sayıları azalmış olan deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda, sakınma sayılarının artmasına neden olduğu görülmüştür. 10 mg.kg⁻¹ test maddesi sakınma sayılarını artırmakta 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkilidir. Diğer yandan, test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 62).

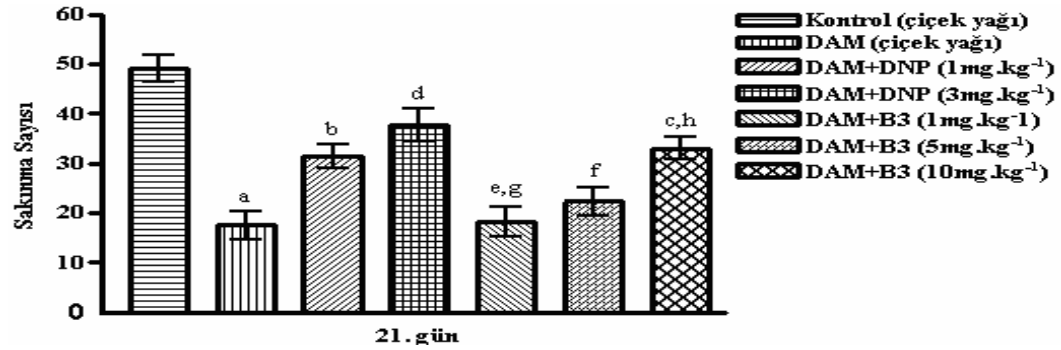
Aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerini kısaltan ve sakınma sayılarını artıran maddelerin, bu hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığı rapor edilmiştir (Hashimoto ve ark., 2002; Hashimoto ve ark., 2006; Sanchez ve ark., 1998). B2 maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozu, deneysel Alzheimer'lı

şıçanların hem sakınma sürelerini kısalttığı hem de sakınma sayılarını artırdığı için, bu maddenin 10 mg.kg⁻¹ dozda, deneysel Alzheimer'lı hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını artırdığı ileri sürülebilir.

Şekil 63, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B3 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı şıçanların, aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerini, **Şekil 64** ise sakınma sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 63. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,01, ^e*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^g*p*<0,05, n=6



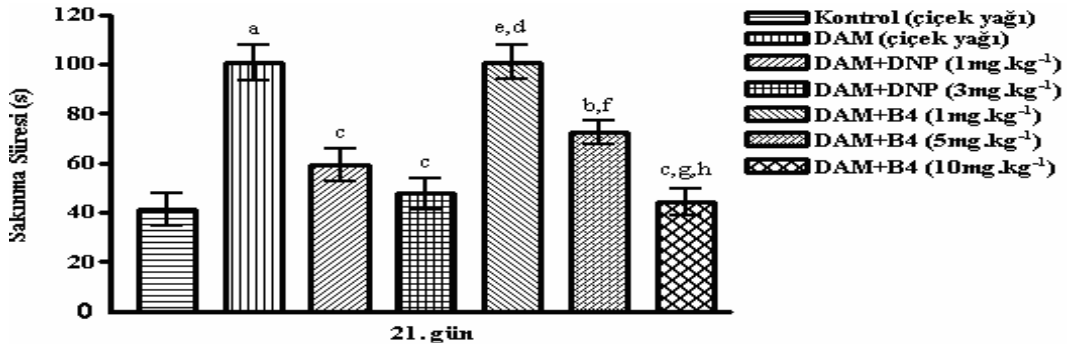
Şekil 64. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B3 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, ^d*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,05, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,01, ^g*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^h*p*<0,01, n=6

B3 test maddesinin yalnızca 10 mg.kg⁻¹ dozunun, deneysel Alzheimer'lı şıçanlarda uzamış olan sakınma sürelerinin kısalmasına neden olduğu görülmüştür. 10 mg.kg⁻¹ test maddesi sakınma sürelerini azaltmakta 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkilidir. Diğer yandan, test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (**Şekil 63**).

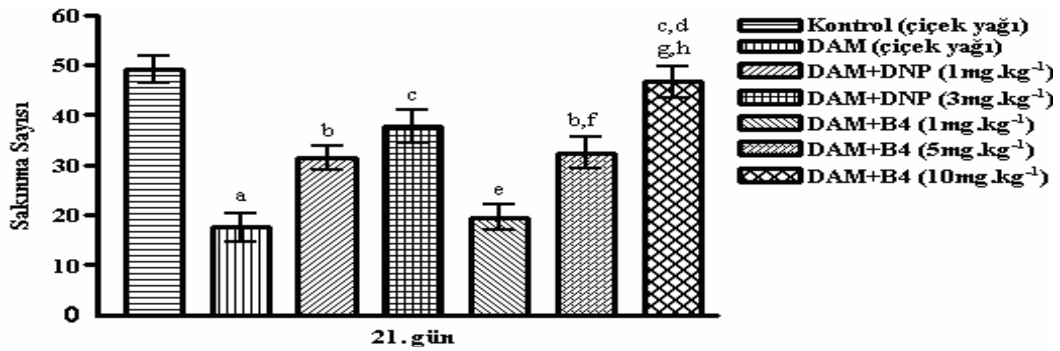
B3 test maddesinin 10 mg.kg⁻¹ dozunun uygulanmasının, toplam sakınma sayıları azalmış olan deneysel Alzheimer'lı şıçanlarda, sakınma sayılarının artmasına

neden olduğu görülmüştür. 10 mg.kg⁻¹ test maddesi sakınma sayılarını artırmakta 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkilidir. Diğer yandan, test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ ve 5 mg.kg⁻¹ dozları etkisizdir (Şekil 64).

Şekil 65, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B4 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların, aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerini, Şekil 66 ise sakınma sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 65. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,05, ^g*p*<0,001, 5 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^h*p*<0,05, n=6

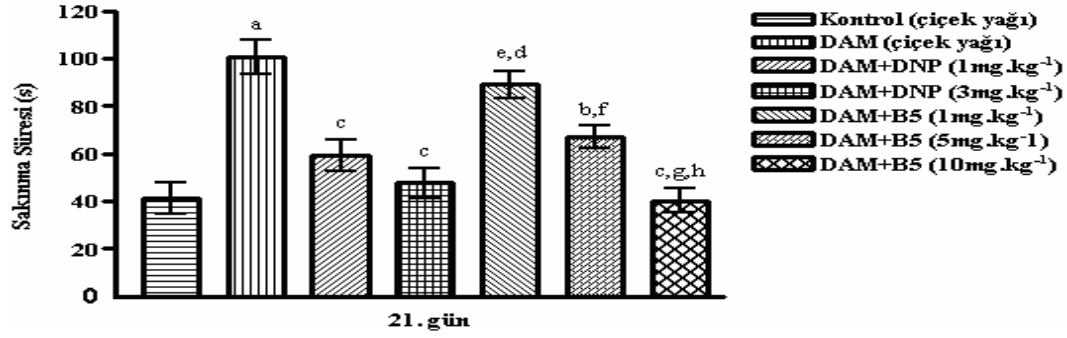


Şekil 66. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B4 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,05, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,01, 1 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,05, ^g*p*<0,001, 5 mg.kg⁻¹ B4 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^h*p*<0,05, n=6

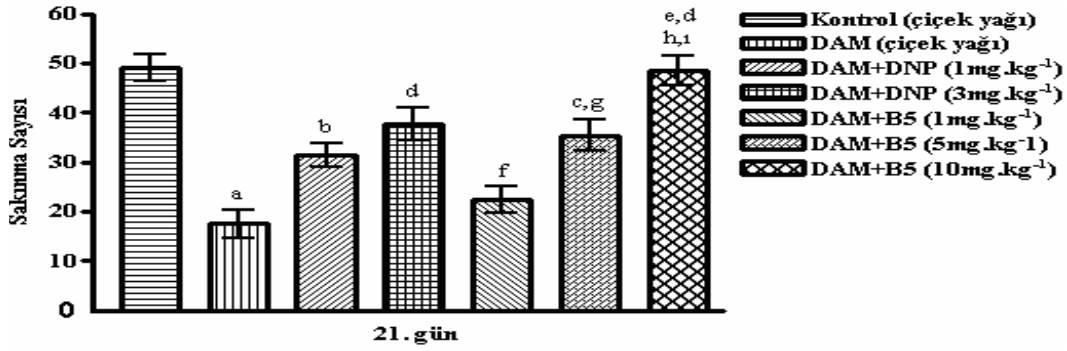
B4 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerinin kısalmasına ve sakınma sayılarının artmasına neden olduğu belirlenmiştir. Bu test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ dozu her iki parametre üzerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. İstatistik sonuçları yorumlandığında, B4 test

maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını doza bağımlı olarak artırdığı, test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozunun, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür (Şekil 65 ve Şekil 66).

Şekil 67, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda B5 test maddesi uygulanan deneysel Alzheimer'lı sıçanların, aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerini, Şekil 68 ise sakınma sayılarını; kontrol, DAM ve DNP grupları ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



Şekil 67. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,01, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,05, ^g*p*<0,001, 5 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^h*p*<0,05, n=6

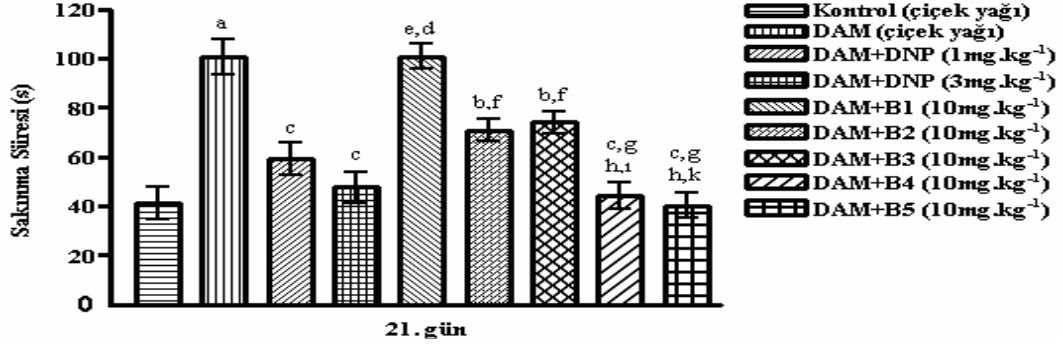


Şekil 68. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM, 1 mg.kg⁻¹, 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda B5 Test Maddesi Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, ^d*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamlı Farklılık ^e*p*<0,01, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamlı Farklılık ^f*p*<0,01, 1 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ^g*p*<0,05, ^h*p*<0,001, 5 mg.kg⁻¹ B5 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamlı Farklılık ⁱ*p*<0,05, n=6

B5 test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sürelerinin kısalmasına ve sakınma sayılarının artmasına neden olduğu belirlenmiştir. Bu test maddesinin 1 mg.kg⁻¹ dozu her iki parametre üzerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır İstatistik sonuçları yorumlandığında, B5 test

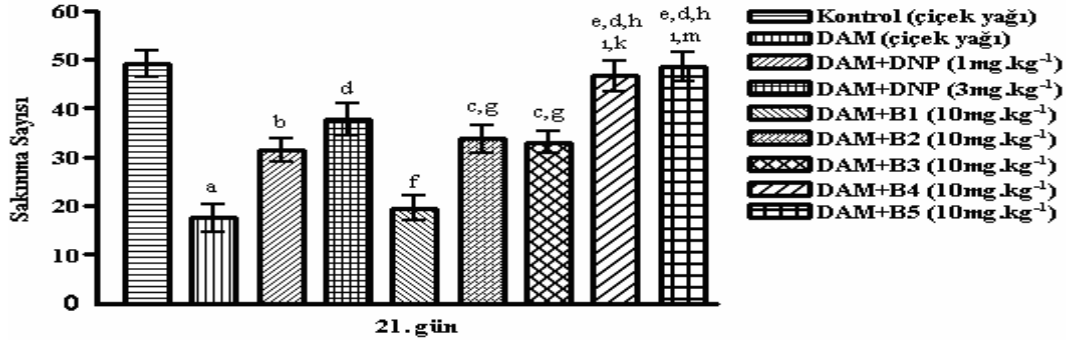
maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını doza bağımlı olarak artırdığı, test maddesinin 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹ dozunun, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP kadar etkili olduğu görülmüştür (Şekil 67 ve Şekil 68).

Şekil 69, deneysel Alzheimer'lı sıçanların aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma süreleri üzerine etkileri araştırılan test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının; kontrol, DAM ve DNP grupları ile ve birbirleri ile karşılaştırmalı olarak göstermek üzere hazırlanmıştır.



Şekil 69. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklılık ^d*p*<0,001, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklılık ^e*p*<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B1 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^f*p*<0,05, ^g*p*<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^h*p*<0,05, 10 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ⁱ*p*<0,05, ^k*p*<0,01, n=6

Benzer şekilde, Şekil 70'de, deneysel Alzheimer'lı sıçanların aktif öğrenme deneylerinde kaydedilen sakınma sayıları üzerine etkileri araştırılan test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, kontrol, DAM ve DNP grupları ile ve birbirleri ile karşılaştırmalı olarak göstermek üzere hazırlanmıştır.



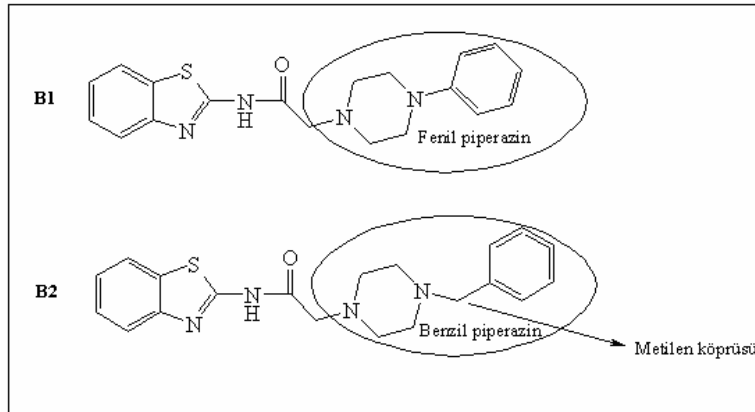
Şekil 70. Sağlıklı, DAM, 1 mg.kg⁻¹ ve 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM ve 10 mg.kg⁻¹ Dozlarda Test Maddeleri Uygulanan DAM Hayvan Gruplarının 21. Günde Aktif Öğrenme Deneyinde Ölçülen Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık ^a*p*<0,001, DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, ^d*p*<0,001, 1 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM'e Göre Anlamli Farklılık ^e*p*<0,01, 3 mg.kg⁻¹ DNP Tedavili DAM Göre Anlamli Farklılık ^f*p*<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B1 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^g*p*<0,05, ^h*p*<0,001, 10 mg.kg⁻¹ B2 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ⁱ*p*<0,05, 10 mg.kg⁻¹ B3 Test Maddesi Uygulanan DAM'ne Göre Anlamli Farklılık ^k*p*<0,05, ^m*p*<0,01, n=6

Test maddelerinin 10 mg.kg⁻¹ dozlarının, aktif öğrenme deneylerindeki etkinlikleri karşılaştırıldığında; B2 ve B3 maddelerinin, deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan sakınma sürelerini kısaltmakta ve sakınma sayılarını artırmakta B1'e göre daha etkili olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, B5 ve B4 maddeleri de, sakınma sürelerini kısaltmakta ve sakınma sayılarını artırmakta diğer üç test maddesine göre daha etkilidir. B2, B3, B4 ve B5 maddelerinin, deneysel Alzheimer'lı sıçanlarda uzamış olan sakınma sürelerini kısaltıcı ve azalmış olan sakınma sayılarını artırıcı etkilerinin, DNP kadar güçlü olduğu belirlenmiştir. B4 ve B5 maddeleri, sıçanlarda DAM oluşturulması ile uzamış olan sakınma süreleri ve sakınma sayıları, kontrol grubu ile aynı seviyeye düşürmüştür.,

Bütün bu deneysel veriler birlikte değerlendirildiğinde, anti-Alzheimer etkinliği kanıtlanmış olan kimyasallardan yola çıkılarak sentezlenmiş olan beş test maddesinin dördünün, DAM oluşturulan hayvanların öğrenme parametreleri üzerinde olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir. Oluşturulan deney gruplarının hiçbirinde, ölçülen spontan lokomotor aktivite değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiş olması, hayvanların motor işlevlerinin ve anksiyete düzeylerinin öğrenme sonuçlarını etkileyecek ölçüde bozulmadığını göstermektedir.

Deneysel veriler toplu halde değerlendirildiğinde, ölçülen tüm öğrenme parametreleri için, serideki en etkili bileşiklerin B5 ve B4 kodlu bileşikler olduğu, B3 ve B2 kodlu bileşiklerin aktivitelerinin ise B1'den yüksek ancak B5 ve B4'den düşük olduğu görülmektedir.

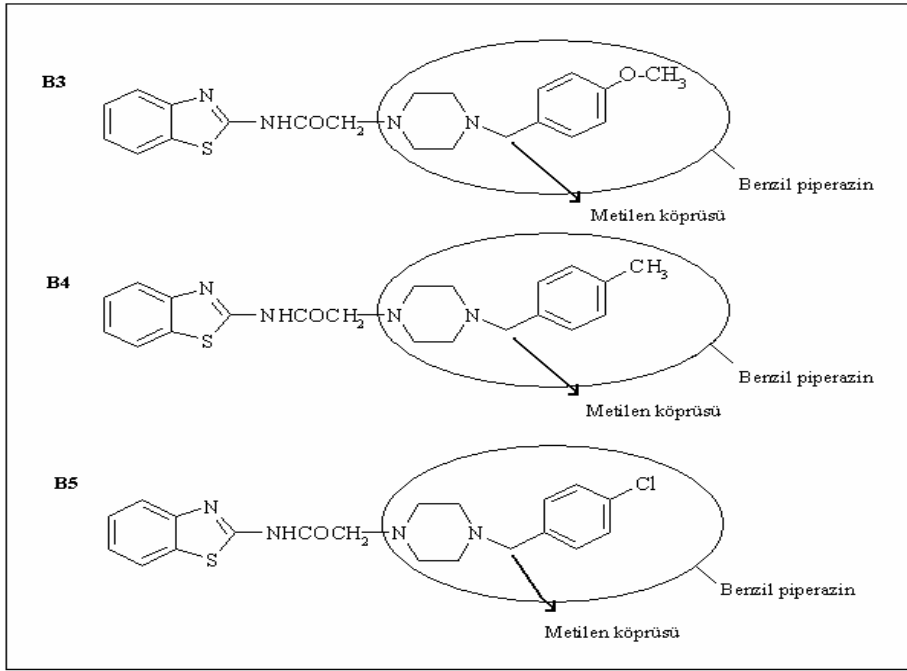
Serideki etkisiz bileşik olan B1 kodlu bileşik, yapısında fenil piperazin halka sistemi içermektedir. B2 kodlu bileşik ise temel olarak aynı kimyasal yapıya sahip olmakla birlikte, fenil piperazin halka sistemi yerine benzil piperazin halka sistemine sahiptir (**Şekil 71**). Bu iki bileşiğin öğrenme parametreleri üzerine etkinlikleri kıyaslandığında, B2'nin B1'e göre çok daha etkin olduğu görülmektedir (**Şekil 52, Şekil 58, Şekil 69 ve Şekil 70**).



Şekil 71. B1 ve B2 Kodlu Bileşiklerin Kimyasal Yapılarının Kıyaslanması

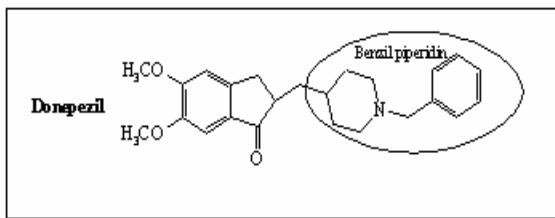
B1 ve B2 kodlu bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde yapısal farklılığın, piperazin halkasının dördüncü konumunda fenil (B1) veya benzil (B2) gruplarının bulunması ile ilişkili olduğu görülmektedir. Piperazin halkası direkt olarak benzen halkasına bağlı olduğunda gözlenen aktivite, bu iki halka sistemi arasında bir metilen köprüsünün (-CH₂) bulunması durumunda gözlenen aktiviteden daha

zayıftır. Bu durum benzil grubunun yapıda bulunması ile farmakolojik aktivitenin daha güçlü olacağını düşündürmüştü ve B3, B4 ve B5 kodlu bileşiklerde fenil türevleri yerine benzil türevleri tercih edilmiştir (**Şekil 72**).



Şekil 72. B3, B4 ve B5 Kodlu Bileşiklerin Kimyasal Yapılarının Kıyaslanması

B3, B4 ve B5 bileşiklerinin öğrenme parametreleri üzerine olan etkilerinin de, B1 bileşiğinden elde edilen sonuçlara göre daha yüksek etkinlik gösterdiğinin ortaya konulması ile (**Şekil 52, Şekil 58, Şekil 69 ve Şekil 70**), bileşiğin yapısında fenil yerine benzil grubunun bulunmasının, farmakolojik aktiviteye katkısına yönelik düşünce daha çok netlik kazanmıştır. Nitekim, donepezil adlı sentetik ilaçta da, piperazin halkasının biyoizosteri olan piperidin halkası, fenil grubu yerine benzil grubu ile süstitüe edilmiştir (**Şekil 73**).



Şekil 73. Donepezil'in Kimyasal Yapısı

Bütün bu verilerin ışığında, kimyasal yapıda benzil grubunun bulunmasının, deneysel Alzheimer'lı sıçanların bozulmuş olan öğrenme ve bellek parametreleri üzerinde görülen farmakolojik aktiviteyi artırdığı ileri sürülebilir.

Yapılarında benzil grubu içeren B2, B3, B4 ve B5 kodlu benzotiyazol türevi bileşiklerden elde edilen farmakolojik aktivite sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldığında, serinin en aktif bileşiğinin B5 kodlu bileşik olduğu göze çarpmaktadır. Bu bileşiği B4 kodlu bileşik takip etmektedir. B2 ve B3 kodlu bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri birbirlerine oldukça yakındır. Bileşiklerin aktivitelerinde görülen farklılıkları açıklayabilmek ve farmakolojik aktivite ile

kimyasal yapı arasında her hangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla deneysel Alzheimer modeli üzerinde etkili bulunan bu dört bileşiğe ait bazı fizikokimyasal parametre değerleri hesaplanmıştır (**Çizelge 1**).

Çizelge 1. Sentez Ürünlerine Ait Hesaplanmış Fizikokimyasal Parametre Değerleri

Bileşik	Hidroforik Parametreler		Sterik Parametreler		Elektronik Parametre
	logP	logD (pH=6.62)*	Pr	MCI	σ
B ₂	3.44	2.48	759.70	12.76	0.00
B ₃	3.32	2.57	818.40	13.69	-0.27
B ₄	3.93	2.98	798.00	13.15	-0.17
B ₅	4.00	3.71	796.90	13.15	0.23

*Deneysel Alzheimer Modeli Beyin Omurilik Sıvısı Ortalama pH Değeri (Wu ve ark. 2006)

Çizelge 1’de görüldüğü üzere, bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini incelemek amacı ile partiyon katsayısı (logP), dağılma katsayısı (logD), sigma elektronik süstitüent sabitesi (σ), moleküler konnektivite indeksi (MCI) ve parakor (Pr) gibi parametreler seçilmiştir. Bileşiklerin logP değerleri, ChemOffice 2005 ChemDraw Ultra version 9.0, logD ve MCI değerleri Marvin, Calculator Plugin and Chemical Terms Demo web version, ve Pr değerleri ACDLABS version 11.0 bilgisayar programları kullanılarak hesaplanmıştır. σ değerleri ise Alman araştırmacı Corwin Hansch tarafından hesaplanarak oluşturulan tablodan alınmıştır (Hansch ve ark., 1973).

Söz konusu parametrelerden logP, yağda çözünürlüğün nicel bir göstergesidir ve bileşiklerin lipofiliteleri ile farmakolojik aktiviteleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını tespiti için kullanılır (Leo ve ark., 1975). LogP gibi hidroforik bir parametre olan logD ise, bileşiklerin gerek etki yöresine taşınması gerekse hedefle etkileşmesi ile ilgili olayların çözümlenmesinde kullanılan pKa değeri ile logP değerinin bileşkesi durumundadır. Bu değer hesaplanırken ortamın pH’sının dikkate alınması gerekmektedir (Bowden 1990).

Elektronik bir parametre olan σ değeri, aynı kimyasal seride bulunan bileşiklerde süstitüent değişikliğinin bileşik-reseptör etkileşme mekanizması üzerinde etkisi olup olmadığını saptamak amacıyla kullanılmaktadır (Hansch ve ark., 1973). Bunun yanı sıra, moleküllerin topolojik özelliklerini yansıtan MCI ise, kimyasal bileşik-reseptör etkileşmesini konu alan bir parametredir (Hall ve Kier 1978). Bir bileşiğin, biyolojik sistemde etki yöresine ulaşmaya kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında, bileşiklere ait özelliklerden molekül hacmi ve molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey gerilimi önemli roller üstlenmektedir. Bu nedenle bileşiklere ait bu özelliklerin bileşkesi durumunda olan Pr değerleri ile gözlenen farmakolojik aktivite arasındaki olası ilişkiler de incelenmiştir (Quayle, 1953).

Yapılan hesaplamalar sonucunda, hidroforik parametreler olan ve bileşiklerin lipofilitelerini kıyaslamakta kullanılan log P ve log D değerlerinin sıralamasının

B5 > B4 > B2 > B3 olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerin DAM oluşturulmuş sıçanların öğrenme ve bellek parametrelerini artırıcı etkilerinin sıralaması da, B5 > B4 > B2 ≥ B3 şeklindedir ve log P ve log D değerlerinin sıralamasına oldukça benzemektedir. Buradan hareketle, sentezi gerçekteştirilen bileşiklerde lipofilitenin artışına bağlı olarak, santral sinir sistemine geçişin ve dolayısı ile farmakolojik aktivitenin arttığı düşünülmektedir.

Diğer yandan, aktivite sonuçları, hesaplanan sterik ve elektronik parametreler ile paralellik göstermemektedir. Dolayısı ile, ortaya konulan farmakolojik aktiviteler ile moleküllere ait sterik ve elektronik özellikleri ilişkilendirmek mümkün olmamaktadır.

Sonuç olarak, ana kimyasal yapıda fenil yerine benzil grubu içeren ve yağda çözünürlüğü daha yüksek olan bileşiklerin, DAM oluşturulmuş sıçanların öğrenme ve bellek parametrelerini artırmakta daha etkin bileşikler oldukları görülmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması, hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde düşüren hatta ölümlerine neden olan; bakıma muhtaç hale gelen hastanın yakınlarının yaşamlarını zorlaştıran (Yılmaz ve Turan, 2007), prevelansı tüm dünyada ve Türkiye’de hızla artan (Çelik ve Uzbay, 2003; Zincir ve ark., 2005) ve yüksek tedavi maliyeti nedeni ile ülkelerin ekonomilerine önemli yükler getiren (Yaari ve Corey-Bloom, 2007) AH’nın tedavisine yönelik ilaç geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmak üzere planlanmıştır.

Bu çalışma ile, DAM oluşturulmuş sıçanların öğrenme parametrelerinin bozulduğu bir kez daha ortaya konulmuştur ve elde edilen sonuçlar daha önceki literatür bilgilerini destekler niteliktedir. Bunun yanı sıra, klinikte AH tedavisinde kullanılmakta olan DNP’in, beklendiği üzere, deneysel Alzheimer’lı sıçanlarda bozulmuş olan öğrenme parametrelerini düzelttiği görülmüştür.

Bu tez çalışmasında, anti-Alzheimer etkinlikleri bilinen donepezil (Birks, 2006; Sonkusare ve ark., 2005), FK960 (Inoue ve ark., 2001; Matsuoka ve Satoh, 1998; Matsuyama ve ark., 2000) ve sabeluzol (Geerts ve ark., 1996; Verreck ve ark., 2005) adlı ilaçların fonksiyonel gruplarından hareketle sentezlenmiş olan test maddelerinden, B2, B3, B4 ve B5 kodlu olanların, deneysel Alzheimer’lı sıçanlarda bozulmuş olan öğrenme ve bellek parametrelerini düzeltici etkinlikleri ortaya konulmuştur. Bileşiklerin yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, kimyasal yapıda benzil grubunun bulunmasının ve molekülün lipofilitesindeki artışın, farmakolojik aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada etkinliği ortaya konulmuş olan bileşikler, piperazin halkalarının dördüncü konumundan türevlendirilmiş olan ve yapılarında benzil grubu bulduran benzotiyazol türevleridir. Dolayısıyla, benzer yöntem kullanarak, daha lipofilik bileşikler sentezlemek üzere yapılacak türevlendirme çalışmaları ile, deneysel Alzheimer’lı sıçanların bozulmuş olan öğrenme ve bellek parametrelerini düzeltme potansiyeline sahip olabilecek yeni kimyasallar sentezlenmesinin mümkün olabileceğine inanılmaktadır.

Molekül modellemede kullanılan referans ilaçlar olan donepezil, AChE enzimini inhibe edip, sinaptik aralıkta ACh miktarını artırarak (Birks, 2006; Sonkusare ve ark., 2005), FK960, hipokampal nörotransmisyonu artırarak (Inoue ve ark., 2001; Matsuoka ve Satoh, 1998; Matsuyama ve ark., 2000) ve sabeluzol de nöroprotektif etkisi ile nöron harabiyetini yavaşlatarak (Geerts ve ark., 1996; Verreck ve ark., 2005) anti-Alzheimer yolla etkinlik göstermektedir. Bu referans ilaçlardan hareketle sentezlenmiş olan test maddelerinin etki mekanizmaları, sözü edilen mekanizmalardan biri ya da birkaçı olabileceği gibi, başka etki mekanizmaları da söz konusu olabilir. Bu araştırmanın bir sonraki basamağı olarak, test edilen maddelerin etki mekanizmalarının çözümüne ilişkin daha detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu tez çalışması ile, DAM’ne bağlı öğrenme ve bellek bozukluklarını düzeltme potansiyeline sahip kimyasalların sentezine yeni bir ışık tutulmuş ve henüz radikal bir tedavisi olmayan AH’nı tedavi etmek üzere hızla devam eden ilaç geliştirme çalışmalarına bir ölçüde katkıda bulunulmuştur.

KAYNAKLAR

Abraham, C.R., Selkoe, D.J., Potter, H., Price, D.L., Cork, L.C., Alpha 1-antichymotrypsin is present together with the beta-protein in monkey brain amyloid deposits, *Neurosci.*, 32 (3), 715-720 (1989).

Aisen, P.S., Davis, K.L., Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy, *Am. J. Psychiatry.*, 151 (8), 1105-1113 (1994).

Akama, K.T., Albanese, C., Pestell, R.G., Van Eldik, L.J., Amyloid beta-peptide stimulates nitric oxide production in astrocytes through an NFkappaB-dependent mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95 (10), 5795-5800 (1998).

Albuquerque, E.X., Santos, M.D., Alkondon, M., Pereira, E.F., Maelicke, A., Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: a novel approach to the treatment of Alzheimer disease, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 15 (Suppl. 1), 19-25 (2001).

Alexopoulos, P., Nadler, K., Cramer, B., Herpertz, S.C., Kurz, A., Validation of a short test (3MS-R) for detecting Alzheimer's disease, *Fortschr Neurol Psychiatr.*, 75 (12), 728-736 (2007).

Alisky, J.M., Neurotransmitter depletion may be a cause of dementia pathology rather than an effect, *Med Hypotheses.*, 67 (3), 556-560 (2006).

Aliyev, A., Seyidova, D., Rzayev, N., Obrenovich, M.E., Lamb, B.T., Chen, S.G., Smith, M.A., Perry, G., de la Torre, J.C., Aliev, G., Is nitric oxide a key target in the pathogenesis of brain lesions during the development of Alzheimer's disease?, *Neurol. Res.*, 26 (5), 547-553, (2004).

Allain, H., Bentué-Ferrer, D., Zerki, O., Schück, S., Lebreton, S., Reymann, J.M., Experimental and clinical methods in the development of anti-Alzheimer drugs, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 12 (1), 13-29 (1998).

Amaducci, L., Falcini, M., Lippi, A., Descriptive epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease, *Acta. Neurol. Scand.*, 139, 21-25 (1992).

Amaducci, L.A., Rocca, W.A., Schoenberg, B.S., Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology, *Neurology.*, 36 (11), 1497-1499 (1986).

Amenta, F., Parnetti, L., Gallai, V., Wallin, A., Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches?, *Mech. Ageing. Dev.*, 122 (16), 2025-2040 (2001).

Anger, W.K., Animal test systems to study behavioral dysfunctions of neurodegenerative disorders, *Neurotoxicology*, 12 (3), 403– 413 (1991).

Arendt, T., Holzer, M., Fruth, R., Brückner, M.K., Gärtner, U., Paired helical filament-like phosphorylation of tau, deposition of beta/A4-amyloid and memory impairment in rat induced by chronic inhibition of phosphatase 1 and 2A, *Neuroscience.*, 69 (3), 691-698 (1995).

Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T., Hyman, B.T., Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease, *Neurology*, 42 (3 Pt 1), 631-639 (1992).

Bales, K.R., Verina, T., Dodel, R.C., Du, Y., Altstiel, L., Bender, M., Hyslop, P., Johnstone, E.M., Little, S.P., Cummins, D.J., Piccardo, P., Ghetti, B., Paul, S.M., Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition, *Nat. Genet.*, 17 (3), 263-264 (1997).

Balin, B.J., Little, C.S., Hammond, C.J., Appelt, D.M., Whittum-Hudson, J.A., Gérard, H.C., Hudson, A.P., *Chlamydomonas pneumoniae* and the etiology of late-onset Alzheimer's disease, *J. Alzheimers. Dis.*, 13 (4), 371-380 (2008).

Ballard, C., Piggott, M., Johnson, M., Cairns, N., Perry, R., McKeith, I., Jaros, E., O'Brien, J., Holmes, C., Perry, E., Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies, *Ann. Neurol.*, 48 (6), 868-876 (2000).

Baluchnejadmojarad, T., Roghani, M., Effect of naringenin on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits in rat: a behavioral analysis, *Pharmacol.*, 78 (4), 193-197 (2006).

Bard, F., Cannon, C., Barbour, R., Burke, R.L., Games, D., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, M., Lieberburg, I., Motter, R., Nguyen, M., Soriano, F., Vasquez, N., Weiss, K., Welch, B., Seubert, P., Schenk, D., Yednock, T., Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease, *Nat. Med.*, 6 (8), 916-919 (2000).

Barner, E.L., Gray, S.L., Donepezil use in Alzheimer disease, *Ann. Pharmacother.*, 32 (1), 70-77 (1998).

Barnes, L.L., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Schneider, J.A., Evans, D.A., Bennett, D.A., Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology, *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 (6), 685-691 (2005).

Bartenstein, P., Minoshima, S., Hirsch, C., Buch, K., Willoch, F., Mösch, D., Schad, D., Schwaiger, M., Kurz, A., Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT, *J. Nucl. Med.*, 38 (7), 1095-1101 (1997).

Beinhoff, U., Hilbert, V., Bittner, D., Gron, G., Riepe, M.W., Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 20 (5), 278-85 (2005).

Berchtold, N.C., Cotman, C.W., Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s, *Neurobiol. Aging*, 19 (3), 173-189 (1998).

Bhargava, P.N., Ram, P., The synthesis of local anaesthetics, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 38 (3), 339-341 (1965).

Bhattacharya, S.K., Nootropic effect of BR—16A (MentatR), a psychotropic herbal formulation, on cognitive deficits induced by prenatal undernutrition,

postnatal environmental impoverishment and hypoxia in rats, *Indian J. Exp. Biol.*, 32 (1), 31–36 (1994).

Birks, J., Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, *Cochrane Database Syst Rev.* 25 (1), CD005593(2006).

Blacker, D., Bertram, L., Saunders, A.J., Moscarillo, T.J., Albert, M.S., Wiener, H., Perry, R.T., Collins, J.S., Harrell, L.E., Go, R.C., Mahoney, A., Beaty, T., Fallin, M.D., Avramopoulos, D., Chase, G.A., Folstein, M.F., McInnis, M.G., Bassett, S.S., Doheny, K.J., Pugh, E.W., Tanzi, R.E., NIMH genetics initiative Alzheimer's disease study group. Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families, *Hum. Mol. Genet.*, 12 (1), 23-32 (2003).

Boissière, F., Hunot, S., Faucheux, B., Hersh, L.B., Agid, Y., Hirsch, E.C., Trk neurotrophin receptors in cholinergic neurons of patients with Alzheimer's disease, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 8 (1), 1-8 (1997).

Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res.* 587 (2), 250-256 (1992).

Boller, F., Forbes, M.M., History of dementia and dementia in history: an overview, *J. Neurol. Sci.*, 158 (2), 125-133 (1998).

Borroni, B., Colciaghi, F., Pastorino, L., Pettenati, C., Cottini, E., Rozzini, L., Monastero, R., Lenzi, G.L., Cattabeni, F., Di Luca, M., Padovani, A., Amyloid precursor protein in platelets of patients with Alzheimer disease: effect of acetylcholinesterase inhibitor treatment, *Arch. Neurol.*, 58 (3), 442-446 (2001).

Borson, S., Scanlan, J.M., Watanabe, J., Tu, S.P., Lessig, M., Improving identification of cognitive impairment in primary care, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 21 (4), 349-355 (2006).

Bowden, K., Quantitative Drug Design, *Comp. Med. Chem.* 4, 218-221 (1990).

Bowen, D.M., Treatment of Alzheimer's disease. Molecular pathology versus neurotransmitter-based therapy, *Br. J. Psychiatry.*, 157, 327-330 (1990).

Braak, H., Braak, E., Neuropathological staging of Alzheimer-related changes, *Acta Neuropathol.*, 82 (4), 239-259 (1991).

Braak, H., Braak, E., Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, 18 (Suppl. 4), 85-88 (1997a).

Braak, H., Braak, E., Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis, *Acta Neuropathol.*, 92 (2), 197-201 (1996).

Braak, H., Braak, E., Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories, *Neurobiol Aging.*, 18 (4), 351-357 (1997b).

Braak, H., Braak, E., Kalus, P., Alzheimer's disease: areal and laminar pathology in the occipital isocortex, *Acta Neuropathol.*, 77 (5), 494-506 (1989).

Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., Braak, H., Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer?, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 249 (Suppl. 3), 14-22 (1999).

- Brion, J.P., The neurobiology of Alzheimer's disease, *Acta Clin Belg.*, 51 (2), 80-90 (1996).
- Brion, J.P., The pathology of the neuronal cytoskeleton in Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1160 (1), 134-142 (1992).
- Brion, J.P., Flament-Durand, J., Distribution and expression of the alpha-tubulin mRNA in the hippocampus and the temporal cortex in Alzheimer's disease, *Pathol. Res. Pract.*, 191 (6), 490-498 (1995).
- Brion, J.P., Hanger, D.P., Couck, A.M., Anderton, B.H., A68 proteins in Alzheimer's disease are composed of several tau isoforms in a phosphorylated state which affects their electrophoretic mobilities, *Biochem. J.*, 279 (Pt. 3), 831-836 (1991).
- Brookmeyer, R., Gray, S., Kawas, C., Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset, *Am. J. Public Health.*, 88 (9), 1337-1342 (1998).
- Brown, G.C., Nitric oxide and mitochondrial respiration, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1411 (2-3), 351-369 (1999).
- Bush, A.I., Pettingell, W.H., Multhaup, G., Paradis, M., Vonsattel, J.P., Gusella, J.F., Beyreuther, K., Masters, C.L., Tanzi, R.E., Rapid induction of Alzheimer A beta amyloid formation by zinc, *Science*, 265 (5177), 1464-1467 (1994).
- Butterfield, D.A., Lauderback, C.M., Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid β -peptide associated free radical oxidative stress, *Free Rad. Biol. Med.*, 32 (11), 1050-1060 (2002).
- Calabrese, V., Bates, T.E., Stella, A.M., NO synthase and NO-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of oxidant/antioxidant balance, *Neurochem. Res.*, 25 (9-10), 1315-1341 (2000).
- Capsoni, S., Cattaneo, A., On the molecular basis linking nerve growth factor (NGF) to Alzheimer's disease, *Cell Mol. Neurobiol.*, 26 (4-6), 619-633 (2006).
- Carli, M., Balducci, C., Millan, M.J., Bonalumi, P., Samanin, R.S., 15535, a benzodioxopiperazine acting as presynaptic agonist and postsynaptic 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine, *Br. J. Pharmacol.*, 128 (6), 1207-1214 (1999).
- Caspersen, C., Wang, N., Yao, J., Sosunov, A., Chen, X., Lustbader, J.W., Xu, H.W., Stern, D., McKhann, G., Yan, S.D., Mitochondrial Ab: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease, *FASEB J.*, 19 (14), 2040-2041 (2005).
- Chabrier, P.E., Demerlé-Pallardy, C., Auguet, M., Nitric oxide synthases: targets for therapeutic strategies in neurological diseases, *Cell. Mol. Life. Sci.*, 55 (8-9), 1029-1035 (1999).
- Chen, S.Y., Wright, J.W., Barnes, C.D., The neurochemical and behavioral effects of beta-amyloid peptide (25-35), *Brain Res.*, 720 (1-2), 54-60 (1996).

- Cherny, R.A., Atwood, C.S., Xilinas, M.E., Gray, D.N., Jones, W.D., McLean, C.A., Barnham, K.J., Volitakis, I., Fraser, F.W., Kim, Y., Huang, X., Goldstein, L.E., Moir, R.D., Lim, J.T., Beyreuther, K., Zheng, H., Tanzi, R.E., Masters, C.L., Bush, A.I., Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice, *Neuron*, 30 (3), 665-676, (2001).
- Cherny, R.A., Legg, J.T., McLean, C.A., Fairlie, D.P., Huang, X., Atwood, C.S., Beyreuther, K., Tanzi, R.E., Masters, C.L., Bush, A.I., Aqueous dissolution of Alzheimer's disease A β amyloid deposits by biometal depletion, *J. Biol. Chem.*, 274 (33), 23223-23228 (1999).
- Christen, Y., Oxidative stress and Alzheimer disease, *Am. J. Clin. Nutr.*, 71 (2), 621-629 (2000).
- Choi, D.W., Nitric oxide: foe or friend to the injured brain? *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90 (21), 9741- 9743 (1993).
- Choi, M.M., Kim, E.A., Hahn, H.G., Nam, K.D., Yang, S.J., Choi, S.Y., Kim, T.U., Cho, S.W., Huh, J.W., Protective effect of benzothiazole derivative KHG21834 on amyloid beta-induced neurotoxicity in PC12 cells and cortical and mesencephalic neurons, *Toxicology*, 239 (3), 156-166 (2007).
- Chong, Y.H., Suh, Y.H., Aggregation of amyloid precursor proteins by aluminum *in vitro*, *Brain Res.*, 670 (1), 137-141 (1995).
- Chouinard, J., Dysphagia in Alzheimer disease: a review, *J. Nutr. Health. Aging*, 4 (4), 214-217 (2000).
- Chouinard, J., Lavigne, E., Villeneuve, C., Weight loss, dysphagia, and outcome in advanced dementia, *Dysphagia*, 13 (3), 151-155 (1998).
- Clarfield, A.M., The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis, *Arch. Intern. Med.*, 163 (18), 2219-2229 (2003).
- Cohen, H., Anxiolytic effect and memory improvement in rats by antisense oligodeoxynucleotide to 5-hydroxytryptamine-2A precursor protein, *Depress Anxiety*, 22 (2), 84-93 (2005).
- Colacicco, A.M., Solfrizzi, V., D'Introno, A., Capurso, C., Kehoe, P.G., Seripa, D., Pilotto, A., Santamato, A., Capurso, A., Panza, F., Alpha-2-macroglobulin gene, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 locus, and sporadic Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.015, (2008)
- Coleman, P., Federoff, H., Kurlan, R., A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias, *Neurology*, 63 (7), 1155-1162 (2004).
- Collier, B., Boksa, P., Loviat, F., False cholinergic transmitters, *Prog. Brain. Res.*, 49, 107-121 (1979).
- Colton, C.A., Snell, J., Chernyshev, O., Gilbert, D.L., Induction of superoxide anion and nitric oxide production in cultured microglia, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 17;738, 54-63 (1994).

- Corey-Bloom, J., The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias, *Int. Psychogeriatr.*, 14 (Suppl. 1), 51-75 (2002).
- Cornett, C.R., Markesbery, W.R., Ehmann, W.D., Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain, *Neurotoxicology*, 19 (3), 339-345 (1998).
- Counts, S.E., Mufson, E.J., The role of nerve growth factor receptors in cholinergic basal forebrain degeneration in prodromal Alzheimer disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 64 (4), 263-272 (2005).
- Craig, D., Hart, D.J., McCool, K., McIlroy, S.P., Passmore, A.P., Apolipoprotein E e4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75 (9), 1327-1330 (2004).
- Cras, P., Smith, M.A., Richey, P.L., Siedlak, S.L., Mulvihill, P., Perry, G., Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease, *Acta Neuropathologica*. 89 (4), 291-295 (1995).
- Crawley, J.N., Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests, *Brain Res.*, 835 (1), 18-26 (1999).
- Crutcher, K.A., Scott, S.A., Liang, S., Everson, W.V., Weingartner, J., Detection of NGF-like activity in human brain tissue: increased levels in Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, 13 (6), 2540-2550 (1993).
- Cummings, J.L., Changes in neuropsychiatric symptoms as outcome measures in clinical trials with cholinergic therapies for Alzheimer disease, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 11 (Suppl 4), 1-9 (1997).
- Cummings, J.L., Back, C., The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease, *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 6 (2 Suppl 1), 64-78 (1998).
- Cummings, J.L., Frank, J.C., Cherry, D., Kohatsu, N.D., Kemp, B., Hewett, L., Mittman, B., Guidelines for managing Alzheimer's disease: Part II. Treatment, *Am. Fam. Physician*, 65 (12), 2525-2534 (2002).
- Cummings, J.L., Kaufer, D., Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited, *Neurology*, 47 (4), 876-883 (1996).
- Cummings, J.L., Raman, R., Ernstrom, K., Salmon, D., Ferris, S.H., Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. ADCS Prevention Instrument Project: behavioral measures in primary prevention trials, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 20 (4 Suppl 3), 147-151 (2006).
- Cummings, J.L., Vinters, H.V., Cole, G.M., Khachaturian, Z.S., Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities, *Neurology*, 51 (1 Suppl 1), 2-17 (1998).
- Çelik, T., Uzbay, İ.T., Alzheimer hastalığının farmakolojik tedavisinde yeni gelişmeler, *Demans Dergisi*, 3(2), 48-58 (2003).

- Dahm, R., Alzheimer's discovery, *Curr. Biol.*, 16 (21), 906-910 (2006).
- Datta, S., Quattrochi, J.J., Hobson, J.A., Effect of specific muscarinic M2 receptor antagonist on carbachol induced long-term REM sleep, *Sleep*, 16 (1), 8-14 (1993).
- Dawson, V.L., Dawson, T.M., Nitric oxide in neurodegeneration, *Prog. Brain. Res.*, 118, 215-229 (1998).
- Dawson, T.M., Sasaki, M., Gonzalez-Zulueta, M., Dawson, V.L., Regulation of neuronal nitric oxide synthase and identification of novel nitric oxide signaling pathways, *Prog. Brain. Res.*, 118, 3-11 (1998).
- Dawson, T.M., Snyder, S.H., Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain, *J. Neurosci.*, 14 (9), 5147-5159 (1994).
- DeLaGarza, V.W., Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: an update, *Am. Fam. Physician*, 68 (7), 1365-1372 (2003).
- De La Torre, J.C., Impaired brain microcirculation may trigger Alzheimer's disease, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 18 (3), 397-401 (1994).
- De-Mello, N., Carobrez, A.P., Elevated T-maze as an animal model of memory: effects of scopolamine, *Behav. Pharmacol.*, 13 (2), 139-48 (2002).
- De Silva, H.A., Gunatilake, S.B., Smith, A.D., Prevalence of dementia in a semi-urban population in Sri Lanka: Report from a regional survey, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 18 (8), 711-715 (2003).
- Devi, L., Prabhu, B.M., Galati, D.F., Avadhani, N.G., Anandatheerthavarada, H.K., Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction, *J. Neurosci.*, 26 (35), 9057-9068 (2006).
- Didier, M., Bursztajn, S., Adamec, E., Passani, L., Nixon, R.A., Coyle, J.T., Wei, J.Y., Berman, S.A., DNA strand breaks induced by sustained glutamate excitotoxicity in primary neuronal cultures, *J. Neurosci.*, 16 (7), 2238-2250 (1996).
- Dimmeler, S., Zeiher, A.M., Nitric oxide and apoptosis: another paradigm for the double-edged role of nitric oxide, *Nitric Oxide*, 1 (4), 275-28 (1997).
- DiPatre, P.L., Gelman, B.B., Microglial cell activation in aging and Alzheimer disease: partial linkage with neurofibrillary tangle burden in the hippocampus, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 56 (2), :143-149 (1997).
- Dolezal, T., Krsiak, M., Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 366 (6), 551-554 (2002).
- Doody, R.S., Clinical benefits of a new piperidine-class AChE inhibitor, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9 (Suppl 2), 69-77 (1999).
- Dooley, M., Lamb, H.M., Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease, *Drugs Aging*, 16 (3), 199-226 (2000).
- Doraiswamy, P.M., Non-cholinergic strategies for treating and preventing Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 16 (12), 811-824 (2002).

- Dorheim, M.A., Tracey, W.R., Pollock, J.S., Grammas, P., Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 205 (1), 659-665 (1994).
- Duron, E., Hanon, O., Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia, *Vasc. Health Risk. Manag.*, 4 (2), 363-381 (2008).
- Duyckaerts, C., Delaère, P., Hauw, J.J., Abbamondi-Pinto, A.L., Sorbi, S., Allen, I., Brion, J.P., Flament-Durand, J., Duchen, L., Kauss, J., Schlote, W., Lowe, J., Probst A., Ravid, R., Swaab, D.F., Renkawek, K., Tomlinson B., Rating of the lesions in senile dementia of the Alzheimer type: concordance between laboratories. A European multicenter study under the auspices of EURAGE, *J. Neurol. Sci.* 97 (2-3), 295-323 (1990).
- Edelberg, H.K, Wei, J.Y., The biology of alzheimer's disease, *Mech. Ageing Dev.* 91 (2), 95-114 (1996).
- Eggermont, L., Swaab, D., Luiten, P., Scherder, E., Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily beter, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 30 (4), 562-575 (2006).
- Ernst, N.H., Steur, J., Wevers, A., The cholinergic system in alzheimer's disease, *Curr. Opin. Psychiatr.*, 15 (3), 279-284 (2002).
- Ertekin-Taner, N., Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review, *Neurol. Clin.*, 25 (3), 611-667 (2007).
- Esch, F.S., Keim, P.S., Beattie, E.C., Blacher, R.W., Culwell, A.R., Oltersdorf, T., McClure, D., Ward, P.J., Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor, *Science*, 248 (4959), 1122-1124 (1990).
- Estévez, A.G., Radi, R., Barbeito, L., Shin, J.T., Thompson, J.A., Beckman, J.S., Peroxynitrite-induced cytotoxicity in PC12 cells: evidence for an apoptotic mechanism differentially modulated by neurotrophic factors, *J. Neurochem.*, 65 (4), 1543-1550 (1995).
- Evans, D.A., Funkenstein, H., Albert, M.S., Scherr, P.A., Cooki N.R., Chown, M.J., Hebert, L.E., Hennekens, C.H., Taylor, J.O., Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons, *JAMA.*, 262 (18), 2551-2556 (1989).
- Fahnestock, M., Scott, S.A., Jetté, N., Weingartner, J.A., Crutcher, K.A., Nerve growth factor mRNA and protein levels measured in the same tissue from normal and Alzheimer's disease parietal cortex, *Brain Res. Mol. Brain. Res.*, 42 (1), 175-178 (1996).
- Farber, N.B., Rubin, E.H., Newcomer, J.W., Kinscherf, D.A., Miller, J.P., Morris, J.C., Olney, J.W., McKeel, D.W. Jr., Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis, *Arch. Gen. Psychiatry.*, 57 (12), 1165-1173 (2000).
- Fassbender, K., Simons, M., Bergmann, C., Stroick, M., Lutjohann, D., Keller, P., Runz, H., Kuhl, S., Bertsch, T., von Bergmann, K., Hennerici, M., Beyreuther, K., Hartmann, T., Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -

- amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98 (10), 5856-5861(2001) .
- Feany, M.B., Dickson, D.W., Neurodegenerative disorders with extensive tau pathology: a comparative study and review, Ann. Neurol., 40 (2), 139-48 (1996).
- Finkel, S.I., Costa e Silva, J., Cohen, G., Miller, S., Sartorius, N., Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment, Int. Psychogeriatr., 8 (Suppl 3), 497-500 (1996).
- Fisher, A., Therapeutic strategies in Alzheimer's disease: M1 muscarinic agonists, Jpn. J. Pharmacol., 84 (2), 101-112 (2000).
- Flaten, T.P., Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water, Brain. Res. Bull., 55 (2), 187-196 (2001).
- Flohr, A., Jakob-Roetne, R., Norcross, R.D., Riemer, C., Benzothiazole derivatives and use thereof in the treatment of diseases related to the adenosine A2A receptor, India Patent, EP1633355B1, (2005).
- Flynn, D.D., Ferrari-DiLeo, G., Mash, D.C., Levey, A.I., Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease, J. Neurochem., 64 (4), 1888-1891 (1995).
- Flynn, B.L., Ranno, A.E., Pharmacologic management of Alzheimer disease. Part II. Antioxidants, antihypertensives, and ergoloid derivatives, Ann. Pharmacother., 33 (2), 188-197 (1999).
- Francis, P.T., Glutamatergic systems in Alzheimer's disease, Int. J. Geriatr. Psychiatry, 18 (Suppl 1), 15-21 (2003).
- Frank, B., Gupta, S., A review of antioxidants and Alzheimer's disease. Ann. Clin. Psychiatry, 17 (4), 269-286 (2005).
- Frautschy, S.A., Hu, W., Kim, P., Miller, S.A., White-Harris, M.E., Chu, T., Cole, G.M., Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology, Neurobiol. Aging, 22 (6), 993-1005 (2001).
- Frenkel, H., Alzheimer's disease and oral care, Dent. Update, 31 (5), 273-274, 276-278 (2004).
- Friedlander, A.H., Norman, D.C., Mahler, M.E., Norman, K.M., Yagiela, J.A., Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications, J. Am. Dent. Assoc., 137 (9), 1240-1251 (2006).
- Fujishiro, H., Umegaki, H., Suzuki, Y., Oohara-Kurotani, S., Yamaguchi, Y., Iguchi, A., Dopamine D2 receptor plays a role in memory function: implications of dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus, Psychopharmacology (Berlin), 182 (2), 253-261 (2005).
- Fukumoto, H., Asami-Odaka, A., Suzuki, N., Iwatsubo, T., Association of A beta 40-positive senile plaques with microglial cells in the brains of patients with Alzheimer's disease and in non-demented aged individuals, Neurodegeneration, 5 (1), 13-17 (1996).

- Gambassi, G., Landi, F., Lapane, K.L., Sgadari, A., Mor, V., Bernabei, R., Predictors of mortality in patients with Alzheimer's disease living in nursing homes, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67 (1), 59-65 (1999).
- Games, D., Adams, D., Alessandrini, R., Barbour, R., Berthelette, P., Blackwell, C., Carr, T., Clemens, J., Donaldson, T., Gillespie, F., Guido, T., Hagopian, S., Johnson-Wood, K., Khan, K., Lee, M., Leibowitz, P., Lieberburg, I., Little, S., Masliah, E., Mcconlogue, L., Montoya-Zavala, M., Mucke, L., Paganini, L., Penniman, E., Power, M., Schenk, D., Seubert, P., Snyder, B., Soriano, F., Tan, H., Vitale, J., Wadsworth, S., Wolozin, B., Zhao, J., Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein, *Nature*, 373 (6514), 523-527 (1995).
- Gao, S., Hendrie, H.C., Hall, K.S., Hui, S., The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease, *Arch. Gen. Psychiatry*, 55 (9), 809-815 (1998).
- Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., Brioni, J.D., Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat, *Neuroscience*, 74 (4), 1037-1044 (1996).
- Geerts, H., Nuydens, R., De Jong, M., Cornelissen, F., Nuyens, R., Wouters, L., Sabeluzole stabilizes the neuronal cytoskeleton, *Neurobiol. Aging*, 17 (4), 573-581 (1996).
- Geldmacher, D.S., Long-term cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease: practical considerations for the primary care physician, *Prim. Care. Companion J. Clin. Psychiatry*, 5 (6), 251-259 (2003).
- Giacobini, E., From molecular structure to Alzheimer therapy, *Jpn. J. Pharmacol.*, 74 (3), 225-241 (1997).
- Gil-Bea, F.J., García-Alloza, M., Domínguez, J., Marcos, B., Ramírez, M.J., Evaluation of cholinergic markers in Alzheimer's disease and in a model of cholinergic deficit, *Neurosci. Lett.*, 375 (1), 37-41 (2005).
- Gilley, D.W., Bienias, J.L., Wilson, R.S., Bennett, D.A., Beck, T.L., Evans, D.A., Influence of behavioral symptoms on rates of institutionalization for persons with Alzheimer's disease, *Psychol. Med.*, 34 (6), 1129-1135 (2004).
- Gillick, M.R., Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia, *N. Engl. J. Med.*, 342 (3), 206-210 (2000).
- Gilman, S., Alzheimers disease, *Perspect. Biol. Med.*, 40 (2), 230-245, (1997).
- Gitto, C.A., Moroni, M.J., Terezhalmay, G.T., Sandu, S., The patient with Alzheimer's disease, *Quintessence Int.*, 32 (3), 221-231 (2001).
- Giunta, S., Galeazzi, L., Franceschi, C., Apo E genotyping in Alzheimer disease (AD): multidimensional counseling by the geriatric assessment unit (GAU) to properly address scientific and bioethical issues emerging from molecular gerontology to geriatric practice, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 27 (1), 49-56 (1998).
- Glenner, G.G., Wong, C.W., Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 120 (3), 885-890 (1984).

- Goedert, M., Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease, *Trends Neurosci.*, 16 (11), 460-465 (1993).
- Goedert, M., Ghetti, B., Alois Alzheimer: His life and times, *Brain Pathol.*, 17 (1), 57-62 (2007).
- Golde, T.E., Alzheimer disease therapy: Can the amyloid cascade be halted? *J. Clin. Invest.*, 111 (1), 11-18 (2003).
- Good, P.F., Werner, P., Hsu, A., Olanow, C.W., Perl, D.P., Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease, *Am. J. Pathol.*, 149 (1), 21-28 (1996).
- Gölgeli, A., Alzheimer hastalığının hayvan modelleri, *Türk Nöroloji Dergisi*, 1 (2), 79-84 (2000).
- Götz, J., Tau and transgenic animal models, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 35 (3), 266-286 (2001).
- Greene, J.D., Baddeley, A.D., Hodges, J.R., Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test, *Neuropsychologia*, 34 (6), 537-551 (1996).
- Griffin, W.S., Sheng, J.G., Roberts, G.W., Mrak, R.E., Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 54 (2), 276-281 (1995).
- Griffin, W.S., Stanley, L.C., Ling, C., White, L., MacLeod, V., Perrot, L.J., White, C.L. Araoz, C.. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86 (19), 7611-7615 (1989).
- Grossberg, G.T., The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment, *Int. Psychogeriatr.*, 14 (Suppl 1), 27-49 (2002).
- Grünblatt, E., Salkovic-Petrisic, M., Osmanovic, J., Riederer, P., Hoyer, S., Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein, *J. Neurochem.*, 101 (3), 757-770 (2007).
- Guan, Z.Z., Zhang, X., Ravid, R., Nordberg, A., Decreased protein levels of nicotinic receptor subunits in the hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, 74 (1), 237-43 (2000).
- Hall, L.H., Kier, L.B., Molecular connectivity and substructure analysis, *J. Pharm. Sci.*, 67 (12), 1743-1747 (1978).
- Hansch, C., Leo, A., Unger, S.H., Kim, K.H., Nikaitani, D., Lien, E.J., "Aromatic" substituent constants for structure-activity correlations, *J. Med. Chem.*, 16 (11), 1207-1216 (1973).
- Haraguchi, T., Ishizu, H., Terada, S., Takehisa, Y., Tanabe, Y., Nishinaka, T., Kawai, K., Kuroda, S., Komoto, Y., Namba, M., An autopsy case of postencephalitic parkinsonism of von Economo type: some new observations concerning neurofibrillary tangles and astrocytic tangles, *Neuropathology.*, 20 (2), 143-148 (2000).

- Hardy, J., Selkoe, D.J., The amyloid hypothesis of Alzheimer's Disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*, 297 (5580), 353-356 (2002).
- Hashimoto, M., Hossain, S., Shimada, T., Sugioka, K., Yamasaki, H., Fujii, Y., Ishibashi, Y., Oka, J., Shido, O., Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats, *J. Neurochem.*, 81 (5), 1084-1091 (2002).
- Hashimoto, M., Hossain, S., Shimada, T., Shido, O., Docosahexaenoic acid-induced protective effect against impaired learning in amyloid beta-infused rats is associated with increased synaptosomal membrane fluidity, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 33 (10), 934-939 (2006).
- Heilig, M., Sjögren, M., Blennow, K., Ekman, R., Wallin, A., Cerebrospinal fluid neuropeptides in Alzheimer's disease and vascular dementia, *Biol. Psychiatry.*, 38 (4), 210-216 (1995).
- Heiser, V., Engemann, S., Bröcker, W., Dunkel, I., Boeddrich, A., Waelter, S., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Rautenberg, S., Herhaus, C., Barnickel, G., Böttcher, H., Lehrach, H., Wanker, E.E., Identification of benzothiazoles as potential polyglutamine aggregation inhibitors of Huntington's disease by using an automated filter retardation assay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 (Suppl 4), 16400-16406 (2002).
- Hellweg, R., Gericke, C.A., Jendroska, K., Hartung, H.D., Cervós-Navarro, J., NGF content in the cerebral cortex of non-demented patients with amyloid-plaques and in symptomatic Alzheimer's disease, *Int. J. Dev. Neurosci.*, 16 (7-8), 787-794 (1998).
- Helmuth, L., New therapies. New Alzheimer's treatments that may ease the mind, *Science*, 297 (5585), 1260-1262 (2002).
- Hendrie, HC., Epidemiology of Alzheimer's disease, *Geriatrics.*, 52 (Suppl. 2), 4-8 (1997).
- Hersi, A.I., Kitaichi, Srivastava, L.K., Gaudreau, P., Quirion, R., Dopamine D-5 receptor modulates hippocampal acetylcholine release, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 76 (2), 336-340 (2000).
- Hock, C., Heese, K., Hulette, C., Rosenberg, C., Otten, U., Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas, *Arch. Neurol.*, 57 (6), 846-851 (2000).
- Hock, C., Heese, K., Müller-Spahn, F., Hulette, C., Rosenberg, C., Otten, U., Decreased trkA neurotrophin receptor expression in the parietal cortex of patients with Alzheimer's disease, *Neurosci. Lett.*, 241 (2-3), 151-154 (1998).
- Hofman, A., Schulte, W., Tanja, T.A., van Duijn, C.M., Haaxma, R., Lameris, A.J., Otten, V.M., Saan, R.J., History of dementia and Parkinson's disease in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease, *Neurology.*, 39 (12), 1589-1592 (1989).

- Hooper, N.M., Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein, *Biochem. Soc. Trans.*, 33 (Pt 2), 335-338 (2005).
- Horner, J., Alberts, M.J., Dawson, D.V., Cook, G.M., Swallowing in Alzheimer's disease, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 8 (3), 177-189 (1994).
- Hoyer, S., Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. Studies in early-onset and late-onset cases, *Mol. Chem. Neuropathol.*, 16 (3), 207-224 (1992).
- Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., Cole, G., Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice, *Science.*, 274 (5284), 99-102 (1996).
- Hu, J., Akama, K.T., Krafft, G.A., Chromy, B.A., Van Eldik, L.J., Amyloid-beta peptide activates cultured astrocytes: morphological alterations, cytokine induction and nitric oxide release, *Brain Res.*, 785 (2), 195-206 (1998).
- Huang, Z., Huang, P.L., Ma, J., Meng, W., Ayata, C., Fishman, M.C., Moskowitz, M.A., Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 16 (5), 981-987 (1996).
- Huang, W., Yang G., Microwave-assisted, one-pot syntheses and fungicidal activity of polyfluorinated 2-benzylthiothiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (24), 8280–8285 (2006).
- Hynd, M.R., Scott, H.L., Dodd, P.R., Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease, *Neurochem. Int.*, 45 (5), 583-595 (2004).
- Inoue, T., Wang, F., Moriguchi, A., Shirakawa, K., Matsuoka, N., Goto, T., FK960, a novel potential anti-dementia drug, enhances high K(+)-evoked release of somatostatin from rat hippocampal slices, *Brain Res.*, 892 (1), 111-117 (2001).
- Iqbal, K., Alonso, A.C., Gong, C.X., Khatoon, S., Singh, T.J., Grundke-Iqbal, I., Mechanism of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease, *Mol. Neurobiol.*, 9 (1-3), 119-123 (1994).
- Ishrat, T., Khana, M. B., Hodaa, N., Yousuf a, S., Ahmadb, ., Ansari, M. A., Ahmadb, A. S., Islam, F., Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats, *Behav. Brain. Res.*, 171 (1), 9–16 (2006).
- Irie, F., Masaki, K.H., Petrovitch, H., Abbott, R.D., Ross, G.W., Taaffe, D.R., Launer, L.J., White, L.R., Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study, *Arch. Gen. Psychiatry.*, 65 (8), 906-912 (2008).
- Itoh, J., Nabeshima, T., Kameyama, T., Utility of an elevated plus-maze for the evaluation of memory in mice: effects of nootropics, scopolamine and electroconvulsive shock, *Psychopharmacology (Berl.)*, 101 (1), 27-33 (1990).
- Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N., Ihara, Y., Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific

- A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43), *Neuron*, 13 (1), 45-53 (1994).
- Jellinger, K.A., Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia, *Neurodegener. Dis.*, 5 (3-4), 118-121 (2008).
- Kalia, M., Dysphagia and aspiration pneumonia in patients with Alzheimer's disease, *Metabolism*, 52 (10 Suppl 2), 36-38 (2003).
- Kalinin, S., Gavriilyuk, V., Polak, P.E., Vasser, R., Zhao, J., Heneka, M.T., Feinstein, D.L., Noradrenaline deficiency in brain increases beta-amyloid plaque burden in an animal model of Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, 28 (8), 1206-1214 (2007).
- Kantarci, K., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Tang-Wai, D. F., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Edland, S. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Ferman, T. J., Tangalos, E. G., Jack, C. R., ¹H MR spectroscopy in common dementias, *Neurology*, 63 (8), 1393-1398 (2004).
- Katzman, R., Saitoh, T., Advances in Alzheimer's disease, *FASEB. J.*, 5 (3), 278-286 (1991).
- Kelley, B.J., Petersen, R.C., Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Neurol. Clin.*, 25 (3), 577-609 (2007).
- Kim, Y.M., Talanian, R.V., Billiar, T.R., Nitric oxide inhibits apoptosis by preventing increases in caspase-3-like activity via two distinct mechanisms, *J. Biol. Chem.*, 272 (49), 31138-31148 (1997).
- Kirk, A., Kertesz, A., On drawing impairment in Alzheimer's disease, *Arch. Neurol.*, 48 (1), 73-77 (1991).
- Knopman, D.S., Cerebrovascular disease and dementia, *Br. J. Radiol.*, 80 (Spec No 2), S121-S127 (2007).
- Knopman, D.S., DeKosky, S.T., Cummings, J.L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G.W., Miller, B., Stevens, J.C., Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 56 (9), 1143-1153 (2001).
- Koppal, T., Drake, J., Yatin, S., Jordan, B., Varadarajan, S., Bettenhausen, L., Butterfield, D.A., Peroxynitrite-induced alterations in synaptosomal membrane proteins: insight into oxidative stress in Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, 72 (1), 310-317 (1999).
- Kröncke, K.D., Fehsel, K., Kolb-Bachofen, V., Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities, *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.*, 376 (6), 327-343 (1995).
- Kumar, M.H., Gupta, Y.K., Antioxidant property of *Celastrus paniculatus* Willd.: a possible mechanism in enhancing cognition, *Phytomedicine*, 9 (4), 302-311 (2002).

- Kumar, M.H.V., Gupta, Y.K., Effect of *Centella Asiatica* on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's Disease in rats, *Clin. Exp. Pharmacol. P.*, 30 (5-6), 336–342 (2003).
- Kumar, A., Seghal, N., Naidu, P.S., Padi, S.S., Goyal, R., Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type, *Pharmacol Rep.*, 59 (3), 274-283 (2007).
- Kumar, A., Seghal, N., Padi, S.V., Naidu, P.S., Differential effects of cyclooxygenase inhibitors on intracerebroventricular colchicine-induced dysfunction and oxidative stress in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 551 (1-3), 58-66 (2006).
- Kwon, Y.E., Park, J.Y., No, K.T., Shin, J.H., Lee, S.K., Eun, J.S., Yang, J.H., Shin, T.Y., Kim, D.K., Chae, B.S., Leem, J.Y., Kim, K.H., Synthesis, in vitro assay, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and Abeta1-42 aggregation for Alzheimer's disease therapeutics, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (20), 6596-6607 (2007).
- LaFerla, F.M., Gren, K.N., Oddo, S., Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease, *Nat. Rev. Neurosci.*, 8 (7), 499-509 (2007).
- Lai, M.K., Lai, O.F., Kene, J., Esiri, M.M., Francis, P.T., Hope, T., Chen, C.P., Psychosis of Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex, *Neurology.*, 57 (5), 805-811 (2001).
- Lander, H.M., Ogiste, J.S., Teng, K.K., Novogrodsky, A., p21ras as a common signaling target of reactive free radicals and cellular redox stress, *J. Biol. Chem.*, 270 (36), 21195-21198 (1995).
- Law, A., Gauthier, S., Quirion, R., Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 35 (1), 73-96 (2001).
- Lee, V.M.Y., Balin, B.J., Otvos, L., Trojanowski, J.Q. A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau, *Science*, 251 (4994), 675-678 (1991).
- Lee, V.M., Goedert, M., Trojanowski, J.Q., Neurodegenerative tauopathies, *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, 1121-1159 (2001).
- Leo, A., Jow, P.Y., Silipo, C., Hansch, C., Calculation of Hydrophobic Constant (log P) from and f Constants, *J. Med. Chem.*, 18 (9), 865-868 (1975).
- LeVine, H., Quantification of β -sheet amyloid fibril structures with thioflavin T, *Methods Enzymol.*, 309, 274-284 (1999)
- Levy-Lahad E, Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances, *Ann. Neurol.*, 40 (6), 829-840 (1996).
- Li, Y., Liu, L., Barger, S.W., Griffin, W.S., Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway, *J. Neurosci.*, 23 (5), 1605-1611 (2003).

- Lin, M.T., Beal, M.F., Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Nature*, 443 (7113), 787-795 (2006).
- Lipton, S.A., Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults, *NeuroRx*, 1 (1), 101-110 (2004).
- Liu, J., Ho, W., Lee, N.T., Carlier, P.R., Pang, Y., Han, Y., Bis(7)-tacrine, a novel acetylcholinesterase inhibitor, reverses AF64A-induced deficits in navigational memory in rats, *Neurosci. Lett.*, 282 (3), 165-168 (2000).
- Lleó, A., Greenberg, S.M., Growdon, J.H., Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease, *Annu. Rev. Med.*, 57, 513-533 (2006).
- Lüth, H.J., Holzer, M., Gertz, H.J., Arendt, T., Aberrant expression of nNOS in pyramidal neurons in Alzheimer's disease is highly co-localized with p21ras and p16INK4a, *Brain Res.*, 852 (1), 45-55 (2000).
- Lyketsos, C.G., Steinberg, M., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Steffens, D.C., Breitner, J.C., Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging, *Am. J. Psychiatry.*, 157 (5), 708-714 (2000).
- Maccioni, R.B., Muñoz, J.P., Barbeito, L., The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders, *Arch. Med. Res.*, 32 (5), 367-381 (2001).
- Maelicke, A., Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 11 (Suppl 1), 11-18 (2000).
- Malgouris, C., Bardot, F., Daniel, M., Pellis, F., Rataud, J., Uzan, A., Blanchard, J.C., Laduron, P.M., Riluzole, a novel antiglutamate, prevents memory loss and hippocampal neuronal damage in ischemic gerbils, *J. Neurosci.*, 9 (11), 3720-3727 (1989).
- Malinski, T., Nitric oxide and nitroxidative stress in Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.*, 11 (2), 207-218 (2007).
- Manczak, M., Anekonda, T.S., Henson, E., Park, B.S., Quinn, J., Reddy, P.H., Mitochondria are a direct site of Ab accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression, *Hum. Mol. Genet.*, 15 (9), 1437-1449 (2006).
- Manschot, S.M., Biessels, G.J., Cameron, N.E., Cotter, M.A., Kamal, A., Kappelle, L.J., Gispen, W.H., Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats, *Brain Res.*, 966 (2), 274-282 (2003).
- Mariani, E., Seripa, D., Ingegneri, T., Nocentini, G., Mangialasche, F., Ercolani, S., Cherubini, A., Metastasio, A., Pilotto, A., Senin, U., Mecocci, P., Interaction of CTSD and A2M polymorphisms in the risk for Alzheimer's disease, *J. Neurol. Sci.*, 247 (2), 187-191 (2006).

- Markesbery, W.R., Oxidative stress hypothesis in AD, *Free Radic. Biol. Med.*, 23 (1), 134-147 (1997).
- Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L., Beyreuther, K., Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82 (12), 4245-4249 (1985).
- Matsuno, K., Senda, T., Kobayashi, T., Okamoto, K., Nakata, K., Mita, S., SA4503, a novel cognitive enhancer, with sigma 1 receptor agonistic properties, *Behav. Brain Res.*, 83 (1-2), 221-224 (1997).
- Matsuoka, N., Aigner, T.G., FK960 [N-(4-acetyl-1-piperazinyl)-p-fluorobenzamide monohydrate], a novel potential antidementia drug, improves visual recognition memory in rhesus monkeys: comparison with physostigmine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280 (3), 1201-1209 (1997).
- Matsuoka N, Satoh M., FK960, a novel potential anti-dementia drug, augments long-term potentiation in mossy fiber-CA3 pathway of guinea-pig hippocampal slices. *Brain Res.* 794 (2), 248-254 (1998).
- Matsuyama, S., Nomura, T., Nishizaki, T., Sustained facilitatory action of FK960 on hippocampal neurotransmission, *Brain Res.*, 857 (1-2), 317-320 (2000).
- Mattson, M.P., Pathways towards and away from Alzheimer's disease, *Nature*, 430 (7000), 631-639 (2004).
- Maurice, T., Privat, A., SA4503, a novel cognitive enhancer with sigma 1 receptor agonist properties, facilitates NMDA receptor-dependent learning in mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 328 (1), 9-18 (1997).
- Maurice, T., Su, T.P., Parish, D.W., Nabeshima, T., Privat, A., PRE-084, a sigma selective PCP derivative, attenuates MK-801-induced impairment of learning in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 49 (4), 859-869 (1994).
- Maurice, T., Su, T.P., Privat, A., Sigma 1 receptor agonists and neurosteroids attenuates β 25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism, *Neurosci.*, 83 (2), 413-428 (1998).
- Mayeux, R., Sano, M., Chen, J., Tatemichi, T., Stern, Y., Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders, *Arch. Neurol.*, 48 (3), 269-273 (1991).
- McDonald, M.P., Dahl, E.E., Overmier, J.B., Mantyh, P., Cleary, J., Effects of an exogenous beta-amyloid peptide on retention for spatial learning, *Behav. Neural Biol.*, 62 (1), 60-67 (1994).
- McDonald, M.P., Overmier, J.B., Present imperfect: A critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 22 (1), 99-120 (1998).
- McGeer, P.L., McGeer, E.G., The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21 (2), 195-218 (1995).
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work

Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease, *Neurology.*, 34 (7), 939-944 (1984).

Meehan, K.M., Wang, H., David, S.R., Nisivoccia, J.R., Jones, B., Beasley, C.M. Jr., Feldman, P.D., Mintzer, J.E., Beckett, L.M., Breier, A., Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia, *Neuropsychopharmacology.*, 26 (4), 494-504 (2002).

Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., Gornbein, J., The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease, *Neurology.*, 46 (1), 130-135 (1996).

Meldrum, B., Garthwaite, J., Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease, *Trends Pharmacol. Sci.*, 11 (9), 379-387 (1990).

Mendez, M.F., Underwood, K.L., Zander, B.A., Mastri, A.R., Sung, J.H., Frey, W.H., 2nd. Risk factors in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study, *Neurology.*, 42 (4), 770-775 (1992).

Meziane, H., Dodart, J.C., Mathis, C., Little, S., Clemens, J., Paul, S.M., Ungerer, A., Memory-enhancing effects of secreted forms of the beta-amyloid precursor protein in normal and amnesic mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95 (21), 12683-12688 (1998).

Michaelis, E.K., Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging, *Prog. Neurobiol.*, 54 (4), 369-415 (1998).

Mielke, R., Heiss, W.D., Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia, *J. Neural. Transm. Suppl.*, 53, 237-250 (1998).

Miyakawa, T., Kimura, T., Hirata, S., Fujise, N., Ono, T., Ishizuka, K., Nakabayashi, J., Role of blood vessels in producing pathological changes in the brain with Alzheimer's disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 903, 46-54 (2000).

Mohr, E., Nair, N.P., Sampson, M., Murtha, S., Belanger, G., Pappas, B., Mendis, T., Treatment of Alzheimer's disease with sabeluzole: functional and structural correlates, *Clin. Neuropharmacol.*, 20 (4), 338-345 (1997).

Moreira, P.I., Santos, M.S., Oliveira, C.R., Shenk, J.C., Nunomura, A., Smith, M.A., Zhu, X., Perry, G., Alzheimer disease and the role of free radicals in the pathogenesis of the disease, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 7 (1), 3-10 (2008).

Morris, R., Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat, *J. Neurosci. Methods*, 11 (1), 47-60 (1984).

Mortimer, J.A., Snowdon, D.A., Markesbery, W.R., Small Head Circumference is Associated With Less Education in Persons at Risk for Alzheimer Disease in Later Life, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 22 (3), 249-254 (2008)

Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, A., Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology, *Pharm. Rev.*, 43 (2), 109-141 (1991).

- Moreno-Herrero, F., Pérez, M., Baró, A.M., Avila, J., Characterization by atomic force microscopy of Alzheimer paired helical filaments under physiological conditions, *Biophys J.*, 86 (1 Pt 1), 517-525 (2004).
- Mrak, R.E., Griffin, W.S., Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration, *Neurobiol. Aging*, 26 (3), 349-354 (2005).
- Mrak, R.E., Sheng, J.G., Griffin, W.S., Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications, *Hum. Pathol.*, 26 (8), 816-823 (1995).
- Mudher, A., Lovestone, S., Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?, *Trends Neurosci.*, 25 (1), 22-26 (2002).
- Mufson, E.J., Conner, J.M., Kordower, J.H., Nerve growth factor in Alzheimer's disease: defective retrograde transport to nucleus basalis, *Neuroreport.*, 6 (7), 1063-1066 (1995).
- Mufson, E.J., Ma, S.Y., Cochran, E.J., Bennett, D.A., Beckett, L.A., Jaffar, S., Saragovi, H.U., Kordower, J.H., Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease, *J. Comp. Neurol.*, 427 (1), 19-30 (2000).
- Munoz, D.G., Feldman, H., Causes of Alzheimer's disease, *CMAJ*, 162 (1), 65-72 (2000).
- Murayama, H., Shin, R.W., Higuchi, J., Shibuya, S., Muramoto, T., Kitamoto, T., Interaction of aluminum with PHFtau in Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine-assisted chelating autoclave method, *Am. J. Pathol.*, 155 (3), 877-885 (1999).
- Murray, A., Raskind, M.D., Elaine, R., Peskind, M.D. Alzheimer's disease and related disorders, *Med. Clin. North Am.*, 85 (3), 803-817 (2001).
- Mustazza, C., Borioni, A., Del Giudice, M.R., Gatta, F., Ferretti, R., Meneguz, A., Volpe, M.T., Lorenzini, P., Synthesis and cholinesterase activity of phenylcarbamates related to Rivastigmine, a therapeutic agent for Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.*, 37 (2), 91-109 (2002).
- Nagel, A.A., Liston, D.R., Jung, S., Mahar, M., Vincent, L.A., Chapin, D., Chen, Y.L., Hubbard, S., Ives, J.L., Jones, S.B., Nielsen, J.A., Ramirez, A., Shalaby, I.A., Villalobos, A., White, W.F., Design and synthesis of 1-heteroaryl-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)propan-1-one derivatives as potent, selective acetylcholinesterase inhibitors, *J. Med. Chem.*, 38 (7), 1084-1089 (1995).
- Naidu, P.S., Singh, A., Kulkarni, S.K., Effect of *Withania somnifera* root extract on reserpine-induced orofacial dyskinesia and cognitive dysfunction, *Phytother Res.*, 20 (2), 140-146 (2006).
- Nathan, C., Calingasan, N., Nezezon, J., Ding, A., Lucia, M.S., La Perle, K., Fuortes, M., Lin, M., Ehrst, S., Kwon, N.S., Chen, J., Vodovotz, Y., Kipiani, K., Beal, M.F., Protection from Alzheimer's-like disease in the mouse by genetic ablation of inducible nitric oxide synthase, *J. Exp. Med.*, 202 (9), 1163-1169 (2005).

- Nazarali, A.J., Reynolds, G.P., Monoamine neurotransmitters and their metabolites in brain regions in Alzheimer's disease: a postmortem study, *Cell Mol. Neurobiol.*, 12 (6), 581-587 (1992).
- Neochoritis, C., Tsoleridis, C.A., Stephanidou-Stephanatou, J., 1 Arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines, *Tetrahedron*, 64 (16), 3527-3533 (2008).
- Ninomiya, H., Fukunaga, R., Taniguchi, T., Fujiwara, M., Shimohama, S., Kameyama, M., [3H]N-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]-3,4-piperidine ([3H]TCP) binding in human frontal cortex: decreases in Alzheimer-type dementia, *J. Neurochem.*, 54 (2), 526-532 (1990).
- Nordberg, A., Pharmacological treatment of cognitive dysfunction in dementia disorders, *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, 168, 87-92 (1996).
- Nordberg, A., Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications, *Biol. Psychiatry.*, 49 (3), 200-210 (2001).
- Nordberg, A., Toward an early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease, *Int. Psychogeriatr.*, 15 (3), 223-237 (2003).
- Norris, P.J., Faul, R.L., Emson, P.C., Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA expression and NADPH-diaphorase staining in the frontal cortex, visual cortex and hippocampus of control and Alzheimer's disease brains, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 41 (1-2), 36-49 (1996).
- Nunomura, A., Castellani, R.J., Zhu, X., Moreira, P.I., Perry, G., Smith, M.A., Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 65 (7), 631-641 (2006).
- O'Brien, J.T., Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia, *Br. J. Radiol.*, 80 (Spec No 2), S71-S77 (2007).
- Octave, J.N., Alzheimer disease: cellular and molecular aspects, *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.*, 160 (10-12), 445-449 (2005).
- Ohmura, Y., Yamaguchi, T., Izumi, T., Matsumoto, M., Yoshioka, M., Corticotropin releasing factor in the median raphe nucleus is involved in the retrieval of fear memory in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 584 (2-3), 357-360 (2008).
- Oka, J., Suzuki, E., Goto, N., Kameyama, T., Endogenous GLP-1 modulates hippocampal activity in beta-amyloid protein-treated rats, *Neuroreport.*, 10 (14), 2961-2964 (1999).
- Olshansky, S.J., Carnes, B.A., Cassel, C.K., The aging of the human species, *Sci. Am.*, 268 (4), 46-52 (1993).
- Ortega-Aznar, A., de la Torre, J., Castellví, J., The CNS amyloid, *Rev. Neurol.*, 30 (12), 1175-1180 (2000).
- Ozawa, T., Kitagawa, H., Yamamoto, Y., Takahata, S., Iida, M., Osaki, Y., Yamada, K., Phenylimidazole derivatives as specific inhibitors of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase FabK, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (23), 7325-7336 (2007).

- Palmer, R.M.J., Hickery, M.S., Charles, I.G., Induction of NOS in human chondrocytes, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 193 (1), 398-405 (1993).
- Papadopoulou, C., Geronikaki, A., Hadjipavlou-Litina, D., Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine, *Farmaco.*, 60 (11-12), 969-973 (2005).
- Parle, M., Singh, N., Animal models for testing memory, *Asia Pac. J. Pharmacol.*, 16, 101-120 (2004).
- Parle, M., Singh, N., Reversal of memory deficits by Atorvastatin and Simvastatin in rats, *Yakugaku Zasshi.*, 127 (7), 1125-1137 (2007).
- Parle, M., Vasudevan, M., Singh, N., Swim everyday to keep dementia away, *J. Sports Sci. Med.*, 4 (1), 37-46 (2005).
- Park, C.H., Choi, S.H., Koo, J.W., Seo, J.H., Kim, H.S., Jeong, S.J., Suh, Y.H., Novel cognitive improving and neuroprotective activities of *Polygala tenuifolia* Willdenow extract, BT-11, *J. Neurosci. Res.*, 70 (3), 484-492 (2002).
- Pathan, A.R., Viswanad, B., Sonkusare, S.K., Ramarao, P., Chronic administration of pioglitazone attenuates intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats, *Life. Sci.*, 79 (23), 2209-2216 (2006).
- Paxinos, G., Watson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*, New York: Academic, 1997.
- Pepeu, G., Giovannelli, L., Casamenti, F., Scali, C., Bartolini, L., Amyloid beta-peptides injection into the cholinergic nuclei: morphological, neurochemical and behavioral effects, *Prog. Brain Res.*, 109, 273-282 (1996).
- Pettenati, C., Annicchiarico, R., Caltagirone, C., Clinical pharmacology of anti-Alzheimer drugs, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 17 (6), 659-672 (2003).
- Pirondi, S., Kuteeva, E., Giardino, L., Ferraro, L., Antonelli, T., Bartfai, T., Ogren, S.O., Hokfelt, T., Calza, L., Behavioral and neurochemical studies on brain aging in galanin overexpressing mice, *Neuropeptides*, 39 (3), 305-312 (2005).
- Pissarnitski, D.A., Asberom, T., Bara, T.A., Buevich, A.V., Clader, J.W., Greenlee, W.J., Guzik, H.S., Josien, H.B., Li, W., McEwan, M., McKittrick, B.A., Nechuta, T.L., Parker, E.M., Sinning, L., Smith, E.M., Song, L., Vaccaro, H.A., Voigt, J.H., Zhang, L., Zhang, Q., Zhao, Z., 2,6-Disubstituted N-arylsulfonyl piperidines as gamma-secretase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (1), 57-62 (2007).
- Polvikoski, T., Sulkava, R., Haltia, M., Kainulainen, K., Vuorio, A., Verkkoniemi, A., Niinistö, L., Halonen, P., Kontula, K., Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein, *N. Engl. J. Med.*, 333 (19), 1242-1247 (1995).
- Pratico, D., Delanty, N., Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's Disease, *Am. J. Med.*, 109 (7), 577-585 (2000).
- Prediger, R.D., Franco, J.L., Pandolfo, P., Medeiros, R., Duarte, F.S., Di Giunta, G., Figueiredo, C.P., Farina, M., Calixto, J.B., Takahashi, R.N., Dafre, A.L., Differential susceptibility following beta-amyloid peptide-(1-40) administration

in C57BL/6 and Swiss albino mice: Evidence for a dissociation between cognitive deficits and the glutathione system response, *Behav. Brain Res.*, 177 (2), 205–213 (2007).

Prediger, R.D., Medeiros, R., Pandolfo, P., Duarte, F.S., Passos, G.F., Pesquero, J.B., Campos, M.M., Calixto, J.B., Takahashi, R.N., Genetic deletion or antagonism of kinin B(1) and B(2) receptors improves cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease, *Neuroscience.*, 151 (3), 631-643 (2008).

Preusser, M., Ströbel, T., Gelpi, E., Eiler, M., Broessner, G., Schmutzhard, E., Budka, H., Alzheimer-type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 77 (3), 413-416 (2006).

Price, B.H., Gurvit, H., Weintraub, S., Geula, C., Leimkuhler, E., Mesulam, M., Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease, *Arch. Neurol.*, 50 (9), 931-937 (1993).

Prickaerts, J., Fahrig, T., Blokland, A., Cognitive performance and biochemical markers in septum, hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis, *Behav. Brain Res.*, 102 (1-2), 73-88 (1999).

Priefer, B.A., Robbins, J., Eating changes in mild-stage Alzheimer's disease: a pilot study, *Dysphagia.*, 12 (4), 212-221 (1997).

Priller, C., Bauer, T., Mitteregger, G., Krebs, B., Kretschmar, H.A., Herms, J., Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein, *J. Neurosci.*, 26 (27), 7212-7221 (2006).

Procter, A.W., Lowe, S.L., Palmer, A.M., Francis, P.T., Esiri, M.M., Stratmann, G.C., Najlerahim, A., Patel, A.J., Hunt, A., Bowen, D.M., Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease, *J. Neurol. Sci.*, 84 (2-3), 125-140 (1988).

Quayle, O.R., The parachors of organic compounds, *Chem. Rev.*, 53, 439-489 (1953).

Ramakers, I.H., Visser, P.J., Aalten, P., Bekers, O., Slegers, K., van Broeckhoven, C.L., Jolles, J., Verhey, F.R., The Association between APOE Genotype and Memory Dysfunction in Subjects with Mild Cognitive Impairment Is Related to Age and Alzheimer Pathology, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 26 (2), 101-108 (2008).

Reddy, D.S., Assessment of nootropic and amnesic activity of centrally acting agents, *Ind. J. Pharmacol.*, 29 (4), 208–221 (1997).

Reddy, P.H., Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: implications for the development and progression of Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, 96 (1), 1-13 (2006).

Reddy, P.H., Beal, M.F., Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 49 (3), 618-632 (2005).

Reddy, P.H., Beal, M.F., Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease, *Trends Mol. Med.*, 14 (2), 45-53 (2008).

- Reddy, D.S., Kulkarni, S.K., Possible role of nitric oxide in the nootropic and anti-amnesic effects of neurosteroids on aging- and dizocilpine-induced learning impairment, *Brain Res.*, 799 (2), 215-229 (1998).
- Reddy, P.H., McWeeney, S., Mapping cellular transcriptosomes in autopsied Alzheimer's disease subjects and relevant animal models, *Neurobiol. Aging*, 27 (8), 1060-1077 (2006).
- Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S.N., Osborne, D., Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E, *N. Engl. J. Med.*, 334 (12), 752-758 (1996).
- Reinikainen, K.J., Paljärvi, L., Huuskonen, M., Soininen, H., Laakso, M., Riekkinen, P.J., A post-mortem study of noradrenergic, serotonergic and GABAergic neurons in Alzheimer's disease, *J. Neurol. Sci.*, 84 (1), 101-116 (1988).
- Reinikainen, K.J., Soininen, H., Riekkinen, P.J., Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease: implications to diagnostics and therapy, *J. Neurosci. Res.*, 27 (4), 576-586 (1990).
- Rocca, W.A., van Duijn, C.M., Clayton, D., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A.B., Heyman, A., Jorm, A.F., Komken, E., Kondo, K., Maternal age and Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group, *Int. J. Epidemiol.*, 20 (Suppl 2), S21-S27 (1991).
- Rogaeva, E., Meng, Y., Lee, J.H., Gu, Y., Kawarai, T., Zou, F., Katayama, T., Baldwin, C.T., Cheng, R., Hasegawa, H., Chen, F., Shibata, N., Lunetta, K.L., Pardossi-Piquard, R., Bohm, C., Wakutani, Y., Cupples, L.A., Cuenco, K.T., Green, R.C., Pinessi, L., Rainero, I., Sorbi, S., Bruni, A., Duara, R., Friedland, R.P., Inzelberg, R., Hampe, W., Bujo, H., Song, Y.Q., Andersen, O.M., Willnow, T.E., Graff-Radford, N., Petersen, R.C., Dickson, D., Der, S.D., Fraser, P.E., Schmitt-Ulms, G., Younkin, S., Mayeux, R., Farrer, L.A., St George-Hyslop, P., The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease, *Nat. Genet.*, 39 (2), 168-177 (2007).
- Rogers, S.L., Perspectives in the management of Alzheimer's disease: clinical profile of donepezil, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 9 (Suppl 3), 29-42 (1998).
- Román, G.C., Rogers, S.J., Donepezil: a clinical review of current and emerging indications, *Expert. Opin. Pharmacother.*, 5 (1), 161-180 (2004).
- Romero, F.J., Bosch-Morell, F., Romero, M.J., Jareño, E.J., Romero, B., Marín, N., Romá, N., Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease, *Environ. Health Perspect.*, 106 (Suppl 5), 1229-1234 (1998).
- Rosenberg, R.N., The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture, *Neurology.*, 54 (11), 2045-2054 (2000).
- Roses, A.D., Strittmatter, W.J., Pericak-Vance, M.A., Corder, E.H., Saunders, A.M., Schmechel, D.E., Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease, *Lancet*, 343 (8912), 1564-1565 (1994).

- Rossi, F., Bianchini, E., Synergistic induction of nitric oxide by beta-amyloid and cytokines in astrocytes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 225 (2), 474-478 (1996).
- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Dennler, H.J., Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease, *Behav. Neurol.*, 11 (4), 211-216 (1999).
- Sadashiva, C.T., Narendra Sharath Chandra, J.N., Ponnappa, K.C., Veerabasappa Gowda, T., Rangappa, K.S., Synthesis and efficacy of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine derivatives for acetylcholinesterase inhibition, as a stimulant of central cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (15), 3932-3936 (2006).
- Saito, K., Elce, J.S., Hamos, J.E., Nixon, R.A. Widespread Activation of Calcium-Activated Neutral Proteinase (Calpain) in the Brain in Alzheimer Disease: A Potential Molecular Basis for Neuronal Degeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90 (7), 2628-2632 (1993).
- Salkovic-Petrisic, M., Tribl, F., Schmidt, M., Hoyer, S., Riederer, P., Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway, *J. Neurochem.*, 96 (4), 1005-1015 (2006).
- Samanta, M.K., Wilson, B., Santhi, K., Kumar, K.P., Suresh, B., Alzheimer disease and its management: a review, *Am. J. Ther.*, 13 (6), 516-526 (2006).
- Sanchez, D.J., Colomina, M.T., Domingo, J.L., Effects of vanadium on activity and learning in rats, *Physiol. Behav.*, 63 (3), 345-350 (1998).
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, Hulette, C., Crain, B., Goldgaber, D., Roses, A.D., Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease, *Neurology.*, 43 (8), 1467-1472 (1993).
- Schellenberg, G.D., Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 92 (19), 8552-8559 (1995).
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, M., Liao, Z., Lieberburg, I., Motter, R., Mutter, L., Soriano, F., Shopp, G., Vasquez, N., Vandeventer, C., Walker, S., Wogulis, M., Yednock, T., Games, D., Seubert, P., Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP Mouse, *Nature*, 400 (6740), 173-177 (1999).
- Schindowski, K., Belarbi, K., Buée, L., Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport, *Genes Brain Behav.*, 7 (Suppl 1), 43-56 (2008).
- Scott, S.A., Mufson, E.J., Weingartner, J.A., Skau, K.A., Crutcher, K.A., Nerve growth factor in Alzheimer's disease: increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basalis, *J. Neurosci.*, 15 (9), 6213-6221 (1995).
- Seiffert, D., Bradley, J.D., Rominger, C.M., Rominger, D.H., Yang, F., Meredith JE, Jr., Wang, Q., Roach, A.H., Thompson, L.A., Spitz, S.M., Higaki, J.N.,

- Prakash, S.R., Combs, A.P., Copeland, R.A., Arneric, S.P., Hartig, P.R., Robertson, D.W., Cordell, B., Stern, A.M., Olson, R.E., Zaczek, R., Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-secretase inhibitors, *J. Biol. Chem.*, 275 (44), 34086-34091 (2000).
- Selkoe, D.J., Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu. Rev. Cell. Biol.*, 10, 373-403 (1994).
- Selkoe, D.J., The Origins of Alzheimer Disease: A Is for Amyloid, *JAMA*, 283 (12), 1615-1617 (2000).
- Selkoe, D.J., Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy, *Physiol. Rev.*, 81 (2), 741-766 (2001).
- Selkoe, D.J., Bell, D.S., Podlisny, M.B., Price, D.L., Cork, L.C., Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease, *Science*, 235 (4791), 873-877 (1987).
- Sharma, M., Gupta, Y.K., Effect of chronic treatment of melatonin on learning, memory and oxidative deficiencies induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 70 (2-3), 325-331 (2001).
- Sharma, M., Gupta, Y.K., Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats, *Life. Sci.*, 71 (21), 2489-2498 (2002).
- Sheng, J.G., Jones, R.A., Zhou, X.Q., McGinness, J.M., Van Eldik, L.J., Mrak, R.E., Griffin, W.S., Interleukin-1 promotion of MAPK-p38 overexpression in experimental animals and in Alzheimer's disease: potential significance for tau protein phosphorylation, *Neurochem. Int.*, 39 (5-6), 341-348 (2001).
- Sheng, J.G., Mrak, R.E., Griffin, W.S., Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1alpha+ microglia and S100beta+ astrocytes with neurofibrillary tangle stages, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 56 (3), 285-290 (1997).
- Sheng, J.G., Zhu, S.G., Jones, R.A., Griffin, W.S., Mrak, R.E., Interleukin-1 promotes expression and phosphorylation of neurofilament and tau proteins in vivo, *Exp. Neurol.*, 163 (2), 388-391 (2000).
- Shigeta, M., Homma, A., Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles, *CNS Drug Rev.*, 7 (4), 353-368 (2001).
- Silverman, J.M., Raiford, K., Edland, S., Fillenbaum, G., Morris, J.C., Clark, C.M., Kukull, W., Heyman, A., The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and nondemented spouse controls, *Neurology*, 44 (7), 1253-1259 (1994).
- Silvestrelli, G., Lanari, A., Parnetti, L., Tomassoni, D., Amenta, F., Treatment of Alzheimer's disease: From Pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology, *Mech. Ageing Dev.*, 127 (2), 148-157 (2006).
- Small, D.H., Network dysfunction in Alzheimer's disease: does synaptic scaling drive disease progression?, *Trends Mol. Med.*, 14 (3), 103-108 (2008).

- Smith, M.A., Rottkamp, C., Nunomura, A., Raina, A.K., Perry, G., Oxidative stress in Alzheimer's disease, *Biochim Biophys Acta.*, 1502 (1), 139-144 (2000).
- Song, J.H., Huang, C.S., Nagata, K., Yeh, J.Z., Narahashi, T., Differential action of riluzole on tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 282 (2), 707-714 (1997).
- Sonkusare, S., Srinivasan, K., Kaul, C., Ramarao, P., Effect of donepezil and lercanidipine on memory impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats, *Life. Sci.*, 77 (1), 1-14 (2005).
- Spillantini, M.G., Goedert, M., Tau protein pathology in neurodegenerative diseases, *Trends Neurosci.*, 21 (10), 428-433 (1998).
- Stadler, J., Billiar, T.R., Curan, R.D., Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes, *Am. J. Physiol.* 260 (5 Pt 1), C910-6 (1991).
- Stefanatos, G.A., Wasserstein, J., Attention Deficit/Hyperactivity Disorder as a Right Hemisphere Syndrome. Selective Literature Review and Detailed Neuropsychological Case Studies, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 931, 172-195 (2001)
- Stenset, V., Johnsen, L., Kocot, D., Negaard, A., Skinningsrud, A., Gulbrandsen, P., Wallin, A., Fladby, T., Associations between white matter lesions, cerebrovascular risk factors, and low CSF A β 42, *Neurology.*, 67 (5), 830-833 (2006).
- Storga, D., Vrecko, K., Birkmayer, J.G., Reibnegger, G., Monoaminergic neurotransmitters, their precursors and metabolites in brains of Alzheimer patients, *Neurosci. Lett.*, 203 (1), 29-32 (1996).
- Strohmeier, R., Rogers, J., Molecular and cellular mediators of Alzheimer's disease inflammation, *J. Alzheimers Dis.*, 3 (1), 131-157 (2001).
- Struble, R.G., Price, D.L., Cork, L.C., Price, D.L., Senile plaques in cortex of aged normal monkeys, *Brain Res.*, 361 (1-2), 267-275 (1985).
- Sultzer, D.L., Neuroimaging and the origin of psychiatric symptoms in dementia, *Int. Psychogeriatr.*, 8 (Suppl 3), 239-243 (1996).
- Sun, M.K., Alkon, D.L., Impairment of hippocampal CA1 heterosynaptic transformation and spatial memory by beta-amyloid(25-35), *J. Neurophysiol.*, 87 (5), 2441-2449 (2002).
- Synder, S.H., Nitric oxide and neurons, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2 (3), 323-338 (1992).
- Szekely, C.A., Breitner, J.C., Zandi, P.P., Prevention of Alzheimer's disease, *Int. Rev. Psychiatry.*, 19 (6), 693-706 (2007).
- Şirin, F.B., MCI ve alzheimer hastalarında F2 α izoprostan ve melatonin seviyelerinin bilişsel durumla ilişkisi, Uzmanlık Tezi, T. C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye (2006).
- Takahata, K., Minami, A., Kusumoto, H., Shimazu, S., Yoneda, F., Effects of selegiline alone or with donepezil on memory impairment in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 518 (2-3), 140-144 (2005).

- Tan, Z.S., Beiser, A., Vasan, R.S., Au, R., Auerbach, S., Kiel, D.P., Wolf, P.A., Seshadri, S., Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study, *Arch. Intern. Med.*, 168 (14), 1514-1520 (2008).
- Tanaka, J., Markerink-van Ittersum, M., Steinbusch, H.W., De Vente, J., Nitric oxide-mediated cGMP synthesis in oligodendrocytes in the developing rat brain, *Glia.*, 19 (4), 286-297 (1997).
- Tang, M.X., Jacobs, D., Stern, Y., Marder, K., Schofield, P., Gurland, B., Andrews, H., Mayeux, R., Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease, *Lancet*, 348 (9025), 429-432 (1996).
- Tanaka, Y., Meguro, K., Yamaguchi, S., Ishii, H., Watanuki, S., Funaki, Y., Yamaguchi, K., Yamadori, A., Iwata, R., Itoh, M., Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease, *Ann. Nucl. Med.*, 17 (7), 567-573 (2003).
- Tekin, S., Mega, M.S., Masterman, D.M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H.V., Cummings, J.L., Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease, *Ann. Neurol.*, 49 (3), 355-361 (2001).
- Tiraboschi, P., Hansen, L.A., Masliah, E., Alford, M., Thal, L.J., Corey-Bloom, J., Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease, *Neurology.*, 62 (11), 1977-1983 (2004).
- Tohgi, H., Abe, T., Takahashi, S., Kimura, M., A selective reduction of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer type dementia compared with vascular dementia of the Binswanger type, *Neurosci. Lett.*, 141 (1), 5-8 (1992).
- Trenkle, D.L., Shankle, W.R., Azen, S.P., Detecting cognitive impairment in primary care: performance assessment of three screening instruments, *J. Alzheimers Dis.*, 11 (3), 323-335 (2007).
- Tsang, S.W., Francis, P.T., Esiri, M.M., Wong, P.T., Chen, C.P., Lai, M.K., Loss of [(3)H]4-DAMP binding to muscarinic receptors in the orbitofrontal cortex of Alzheimer's disease patients with psychosis, *Psychopharmacology (Berl.)*, 198 (2), 251-259 (2008).
- Tsunekawa, H., Noda, Y., Mouri, A., Yoneda, F., Nabeshima, T., Synergistic effects of selegiline and donepezil on cognitive impairment induced by amyloid beta (25-35), *Behav. Brain Res.*, 190 (2), 224-232 (2008).
- Turan-Zitouni, G., Demirayak, S., Ozdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Yildiz, M.T., Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity, *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (3), 267-272 (2004).
- Turner, P.R., O'Connor, K., Tate, W.P., Abraham, W.C., Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory, *Prog. Neurobiol.*, 70 (1), 1-32 (2003).
- Udayabanu, M., Kumaran, D., Nair, R.U., Srinivas, P., Bhagat, N., Aneja, R., Katyal, A., Nitric oxide associated with iNOS expression inhibits

acetylcholinesterase activity and induces memory impairment during acute hypobaric hypoxia, *Brain Res.*, 1230, 138-149 (2008).

Uzbay, I.T., Alkol, Farmakolojik özellikleri ve alkol bağımlılığının nörofarmakolojik yönü, *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1 (2), 227-254 (1996).

Uzbay, I.T., Alzheimer hastalığına yönelik çalışmalarda kullanılan deneysel hayvan modelleri, *Demans Dergisi*, 1 (3), 5-14 (2003).

Uzbay, I.T., Kayaalp, S.O., A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats, *Pharmacol. Res.*, 31 (1), 37-42 (1995a).

Uzbay, I.T., Kayaalp, S.O., Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerod performances in rats, *Alcohol.*, 12 (6), 593-595 (1995b).

Vaisi-Raygani, A., Kharrazi, H., Rahimi, Z., Pourmotabbed, T., Frequencies of apolipoprotein E polymorphism in a healthy Kurdish population from Kermanshah, Iran. *Hum. Biol.*, 79 (5), 579-587 (2007).

Van Duijn, C.M., Stijnen, T., Hofman, A., Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group, *Int. J. Epidemiol.*, 20 (Suppl 2), S4-12 (1991).

Van Dyke, K., The possible role of peroxynitrite in Alzheimer's disease: a simple hypothesis that could be tested more thoroughly, *Med. Hypotheses.*, 48 (5), 375-380 (1997).

Vasudevan, M., Parle, M., Effect of Anwala churna (*Emblca officinalis* GAERTN.): an ayurvedic preparation on memory deficit rats, *Yakugaku Zasshi.*, 127 (10), 1701-1707 (2007).

Veerendra Kumar, M.H., Gupta, Y.K., Intracerebroventricular administration of colchicine produces cognitive impairment associated with oxidative stress in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73 (3), 565-571 (2002).

Verreck, G., Chun, I., Li, Y., Kataria, R., Zhang, Q., Rosenblatt, J., Decorte, A., Heymans, K., Adriaensen, J., Bruining, M., Van Remoortere, M., Borghys, H., Meert, T., Peeters, J., Brewster, M.E., Preparation and physicochemical characterization of biodegradable nerve guides containing the nerve growth agent sabeluzole, *Biomaterials.*, 26 (11), 1307-1315 (2005).

Viña, J., Lloret, A., Vallés, S.L., Borrás, C., Badía, M.C., Pallardó, F.V., Sastre, J., Alonso, M.D., Effect of gender on mitochondrial toxicity of Alzheimer's Aβ peptide, *Antioxid. Redox. Signal.*, 9 (10), 1677-1690 (2007).

Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohrui, T., Arai, H., Sasaki, H., Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients, *Gerontology.*, 47 (5), 271-276 (2001).

Walker, L.C., Kitt, C.A., Schwam, E., Buckwald, B., Garcia, F., Sepinwall, J., Price, D.L., Senile plaques in aged squirrel monkeys, *Neurobiol. Aging.*, 8 (4), 291-296 (1987).

- Wallace, M.N., Geddes, J.G., Farquhar, D.A., Mason, M.R., Nitric oxide synthase in reactive astrocytes adjacent to beta-amyloid plaques, *Exp. Neurol.*, 144 (2), 266-272 (1997).
- Walsh, D.M., Selkoe, D.J., Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease, *Neuron.*, 44 (1), 181-193 (2004).
- Wang, H., Carlier, P.R., Ho, W.L., Lee, N.T., Pang, Y.P., Han, Y.F., Attenuation of scopolamine-induced deficits in navigational memory performance in rats by bis(7)-tacrine, a novel dimeric AChE inhibitor, *Zhongguo Yao Li Xue Bao.*, 20 (3), 211-217 (1999).
- Wang, X.P., Ding, H.L., Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond, *Neurosci. Bull.*, 24 (2), 105-109 (2008).
- Weber, M.M., Aloys Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin, *J. Psychiatr. Res.*, 31 (6), 635-643 (1997).
- Weiner, M.F., Rosenberg, R.N., Womack, K.B., Svetlik, D.A., Fuller, C., Fields, J., Hynan, L.S., Atherosclerosis Risk Factors in American Indians With Alzheimer Disease: Preliminary Findings, *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.*, 22 (3), 245-248 (2008).
- Weiner, H.L., Selkoe, D.J., Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, *Nature.*, 420 (6917), 879-884 (2002).
- Wenk, G.L., Neuropathological changes in Alzheimer's disease: potential targets for treatment, *J. Clin. Psychiatry.*, 67 (Suppl. 3), 3-7 (2006).
- Westlind-Danielsson, A., Arnerup, G., Spontaneous in vitro formation of supramolecular beta-amyloid structures, "betaamy balls", by beta-amyloid 1-40 peptide, *Biochemistry.*, 40 (49), 14736-14743 (2001).
- Wevers, A., Schröder, H., Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease, *J. Alzheimers. Dis.*, 1 (4-5), 207-219 (1999).
- Whitehouse, P.J., Alzheimer's disease: past, present, and future, *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 249 (Suppl 3), 43-45 (1999).
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle, J.T., DeLong, M.R., Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis, *Ann. Neurol.*, 10 (2), 122-126 (1981).
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T., DeLong, M.R., Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain, *Science.*, 215 (4537), 1237-1239 (1982).
- Wilcock, G.K., Treatment for Alzheimer's disease, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 15 (6), 562-565 (2000).
- Wiley, R.G., Oeltmann, T.N., Lappi, D.A., Immunolesioning: selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor, *Brain Res.*, 562 (1), 149-153 (1991).
- Wilkinson, D.G., The pharmacology of donepezil: a new treatment of Alzheimer's disease, *Expert. Opin. Pharmacother.*, 1 (1), 121-135 (1999).

- Williams, B.R., Nazarians, A., Gill, M.A., A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor, *Clin. Ther.*, 25 (6), 1634-1653 (2003).
- Wolfe, M.S., Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential, *J. Med. Chem.*, 44 (13), 2039-2060 (2001).
- Wolozin, B., Kellman, W., Rousseau, P., Celesia, G.G., Siegel, G., Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, *Arch. Neurol.*, 57 (10), 1439-1443 (2000).
- Wu, Y.H., Fischer, D.F., Kalsbeek, A., Garidou-Boof, M.L., van der Vliet, J., van Heijningen, C., Liu, R.Y., Zhou, J.N., Swaab, D.F., Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the "master clock", *FASEB J.*, 20 (11), 1874-1876 (2006).
- Yaari, R., Corey-Bloom, J., Alzheimer's disease, *Semin. Neurol.*, 27 (1), 32-41 (2007).
- Yamada, K., Fuji, K., Nabeshima, T., Kameyama, T., Neurotoxicity induced by continuous infusion of quinolinic acid into the lateral ventricle in rats, *Neurosci. Lett.*, 118 (1), 128-131 (1990).
- Yamada, K., Nabeshima, T., Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs, *Pharmacol. Ther.*, 88 (2), 93-113 (2000).
- Yang, S.N., Sustained enhancement of AMPA receptor- and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D1/D5 receptor activation in the hippocampus: an essential role of postsynaptic Ca²⁺, *Hippocampus.*, 10 (1), 57-63 (2000).
- Yildiz Akar, F., Ulak, G., Tanyeri, P., Erden, F., Utkan, T., Gacar, N., 7-Nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, impairs passive-avoidance and elevated plus-maze memory performance in rats, *Pharmacol Biochem Behav.*, 87 (4), 434-443 (2007).
- Yılmaz, A., Turan, E., Alzheimer Hastalarına Bakım Verenlerde Tükenmişlik, Tükenmişliğe Neden Olan Faktörler ve Basetme Yolları, *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, 27, 445-454 (2007).
- Yokel, R.A., Allen, D.D., Meyer, J.J., Studies of Aluminium neurobehavioral toxicity in the intact mammal, *Cell Mol. Neurobiol.*, 14 (6), 791-808 (1994).
- Yun, H.Y., Gonzalez-Zulueta, M., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Nitric oxide mediates N-methyl-D-aspartate receptor-induced activation of p21ras, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 95 (10), 5773-5778 (1998).
- Zandi, P.P., Carlson, M.C., Plasman, B.L., Welsh-Bohmer, K.A., Mayer, L.S., Steffens, D.C., Breitner, J.C., Cache County Memory Study Investigators, Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study, *JAMA.*, 288 (17), 2123-2129 (2002).
- Zanoli, L.P., Rivasi, M., Zavatti, M., Brusiani, F., Baraldi, M., New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus*, *J. Ethnopharmacol.*, 102 (1), 102-106 (2005).

Zekanowski, C., Religa, D., Graff, C., Filipek, S., Kuźnicki, J., Genetic aspects of Alzheimer's disease, *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, 64 (1), 19-31 (2004).

Zhang, L., Zhou, F.M., Dani, J.A., Cholinergic drugs for Alzheimer's disease enhance in vitro dopamine release, *Mol. Pharmacol.*, 66 (3), 538-544 (2004).

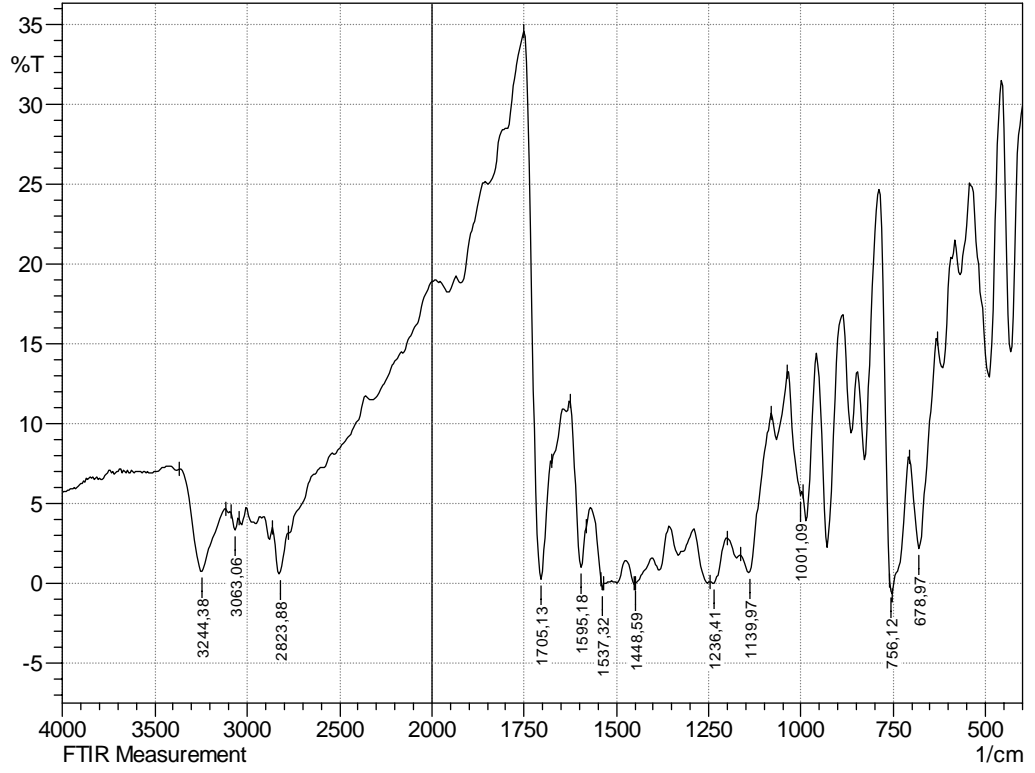
Zimmerman, S., Innocenti, A., Casini, A., Ferry, J.G., Scozzafava, A., Supuran, C.T., Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the prokariotic beta and gamma-class enzymes from Archaea with sulfonamides, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 14 (24), 6001–6006 (2004).

Zincir, M., Kuzu, N., Beser, N.G., Ergin, A., Catak, B., Sahiner, T., Cost of Alzheimer's disease in a developing country setting, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 20 (7), 616-622 (2005).

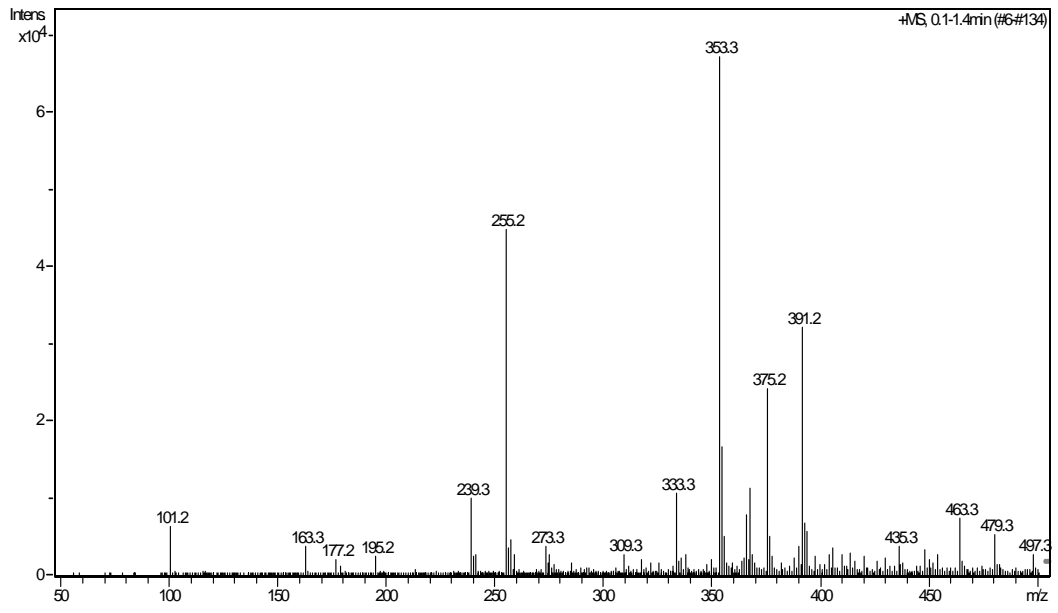
Zweig, R.M., Ross, C.A., Hedreen, J.C., Steele, C., Cardillo, J.E., Whitehouse, P.J., Folstein, M.F., Price, D.L., Neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 317, 353-365 (1989).

EKLER

EK 1. Bileşik B1'e Ait IR Spektrumu

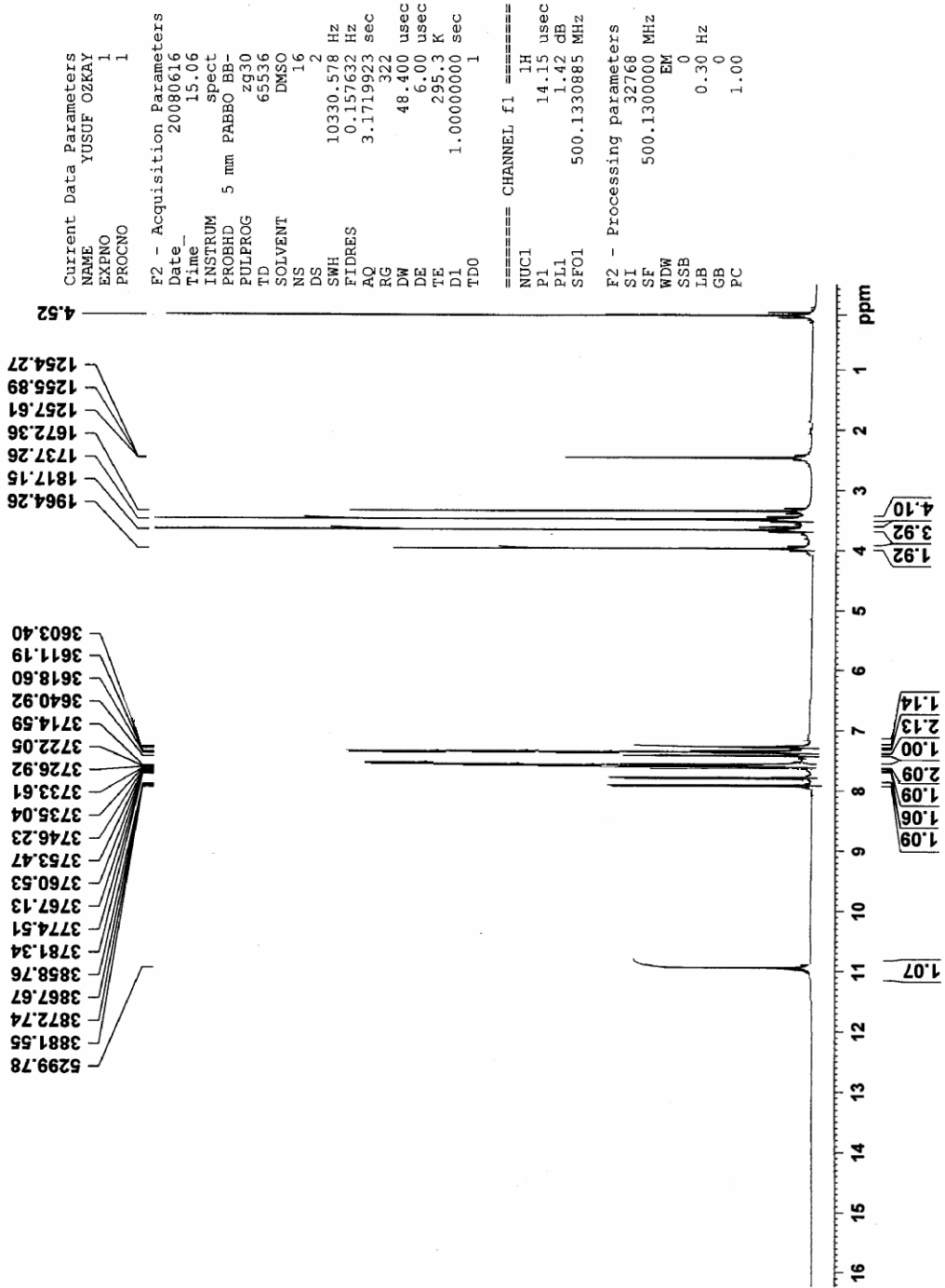


EK 2. Bileşik B1'e Ait Kütle Spektrumu

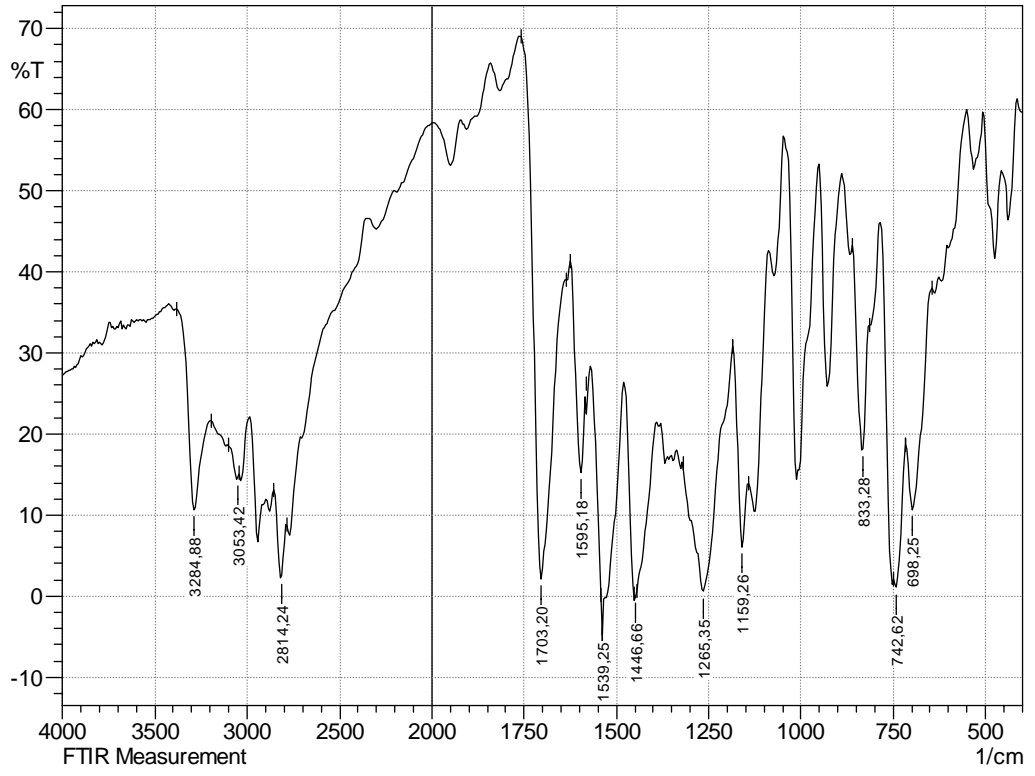


EK 3. Bileşik B1'e Ait ¹H-NMR Spektrumu

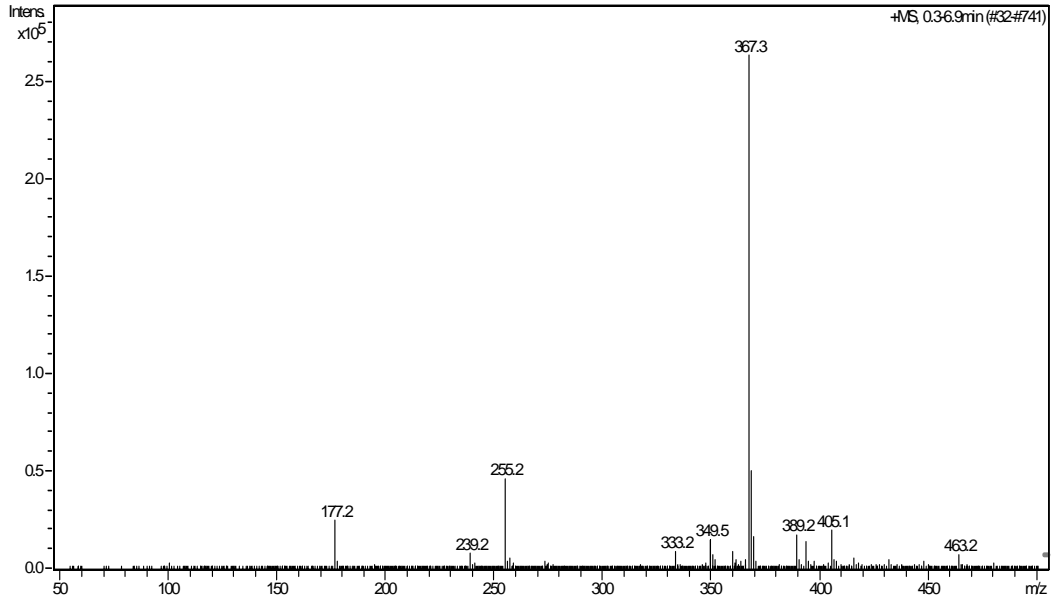
¹H-NMR



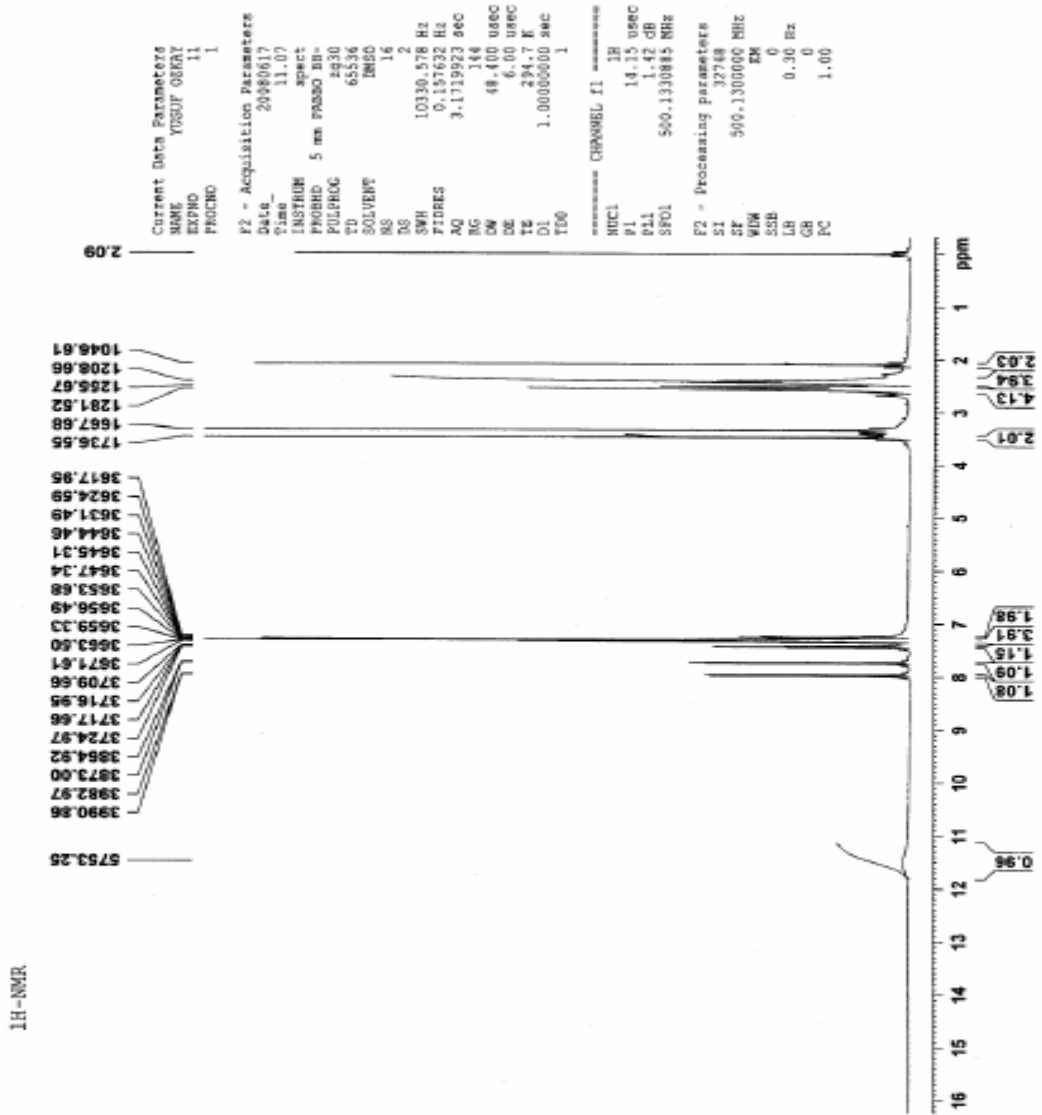
EK 4. Bileşik B2'ye Ait IR Spektrumu



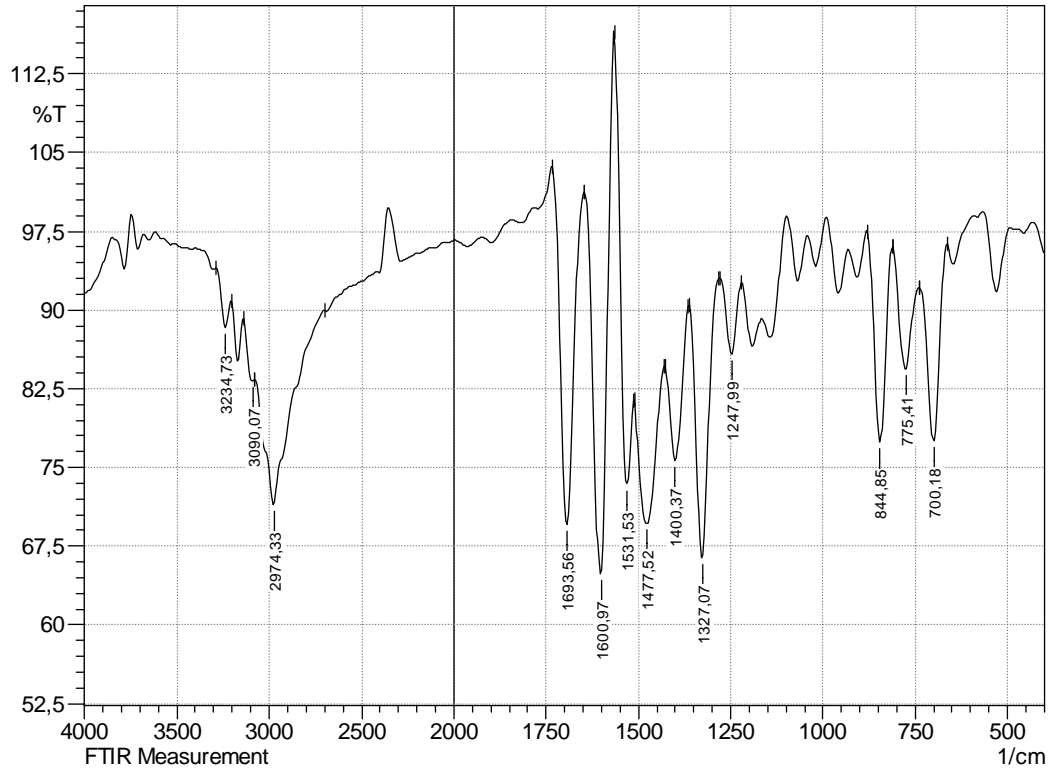
EK 5. Bileşik B2'ye Ait Kütle Spektrumu



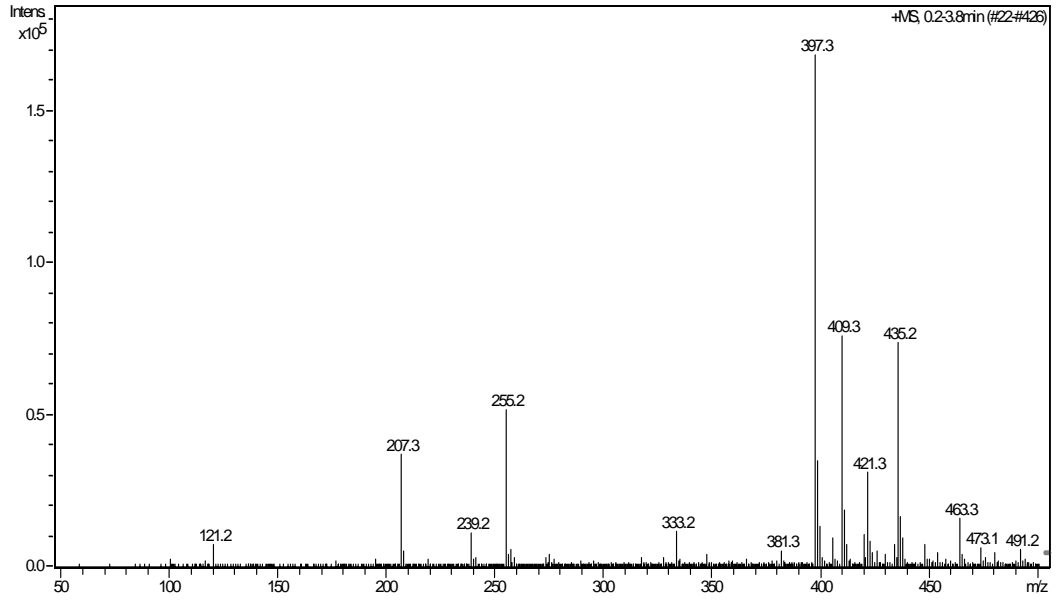
EK 6. Bileşik B2'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



EK 7. Bileşik B3'e Ait IR Spektrumu

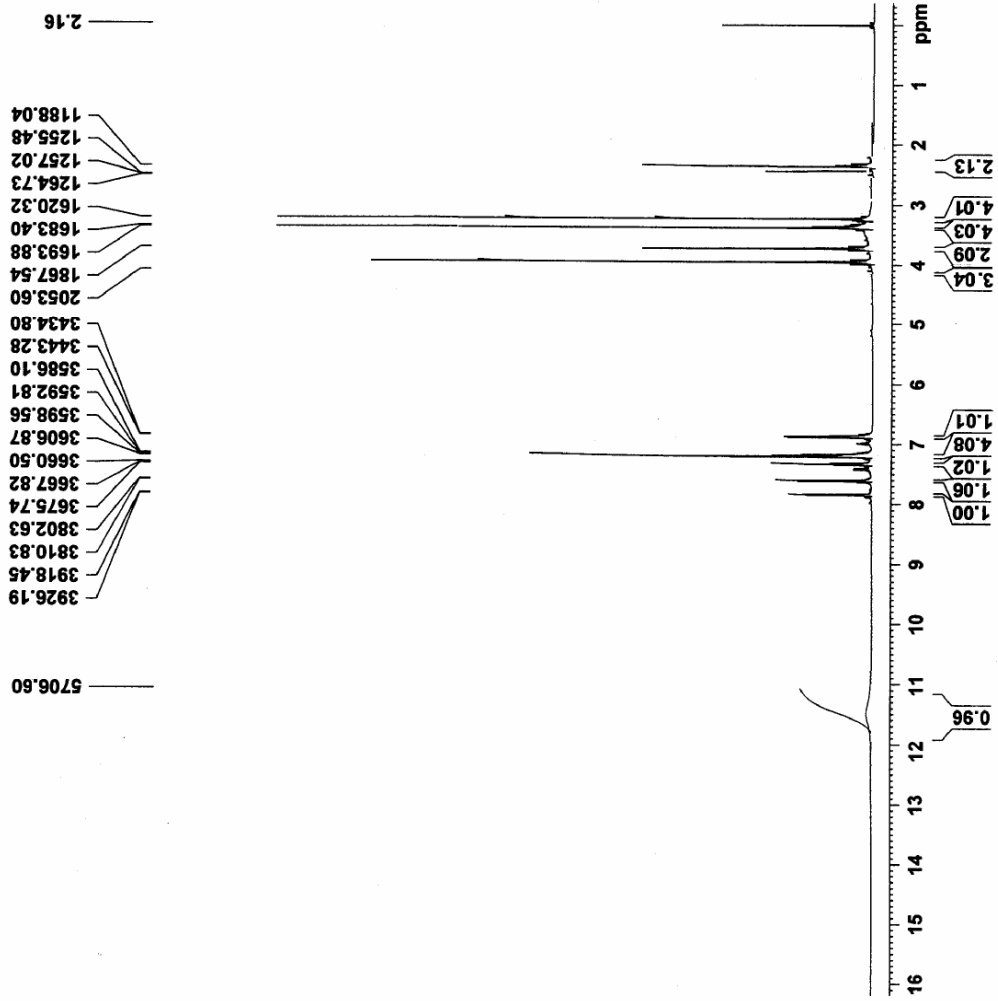


EK 8. Bileşik B3'e Ait Kütle Spektrumu



EK 9. Bileşik B3'e Ait ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR



```

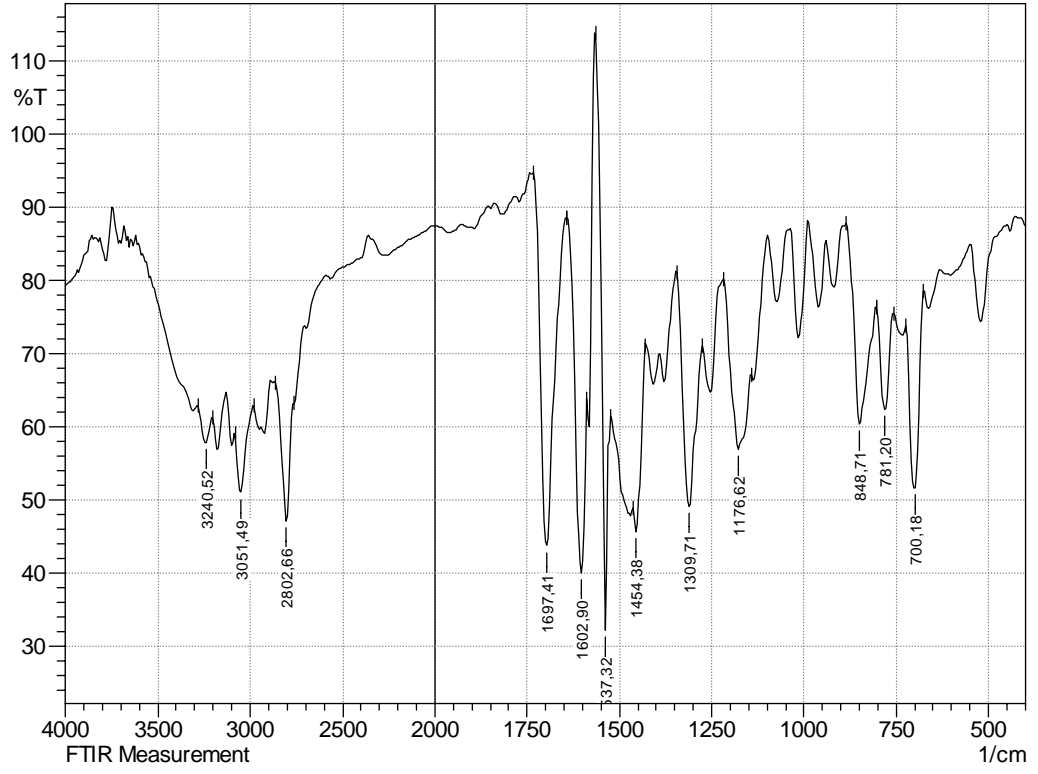
Current Data Parameters
NAME      YUSUF OZKAY
EXPNO    21
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080620
Time     10.51
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       2
SWH      10330.578 Hz
FIDRES   0.157632 Hz
AQ       3.1719923 sec
RG       181
DW       48.400 usec
DE       6.00 usec
TE       294.9 K
D1       1.0000000 sec
TD0      1

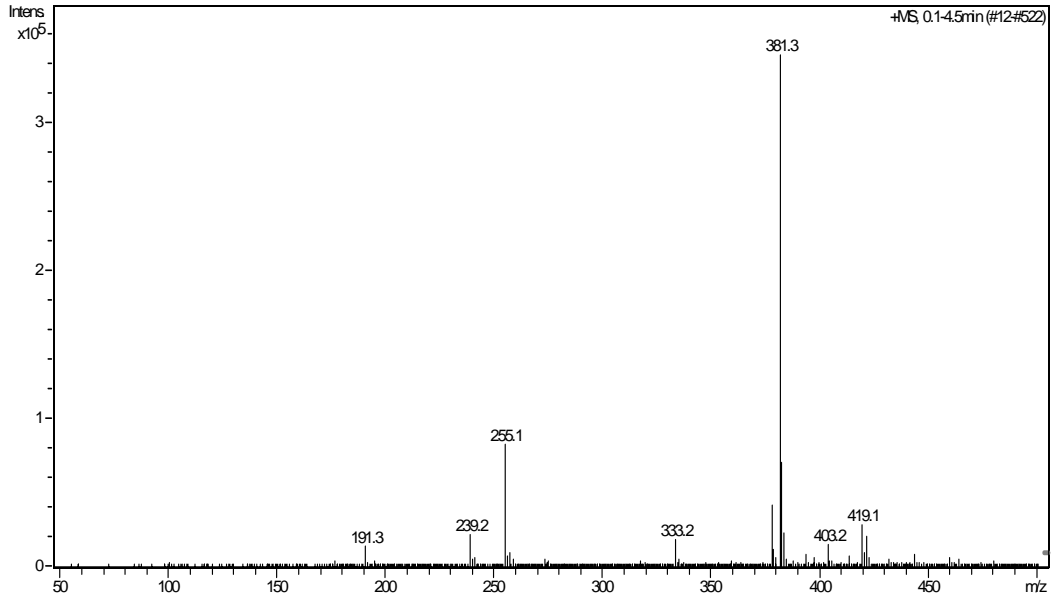
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       14.15 usec
PL1      1.42 dB
SFO1     500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       500.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

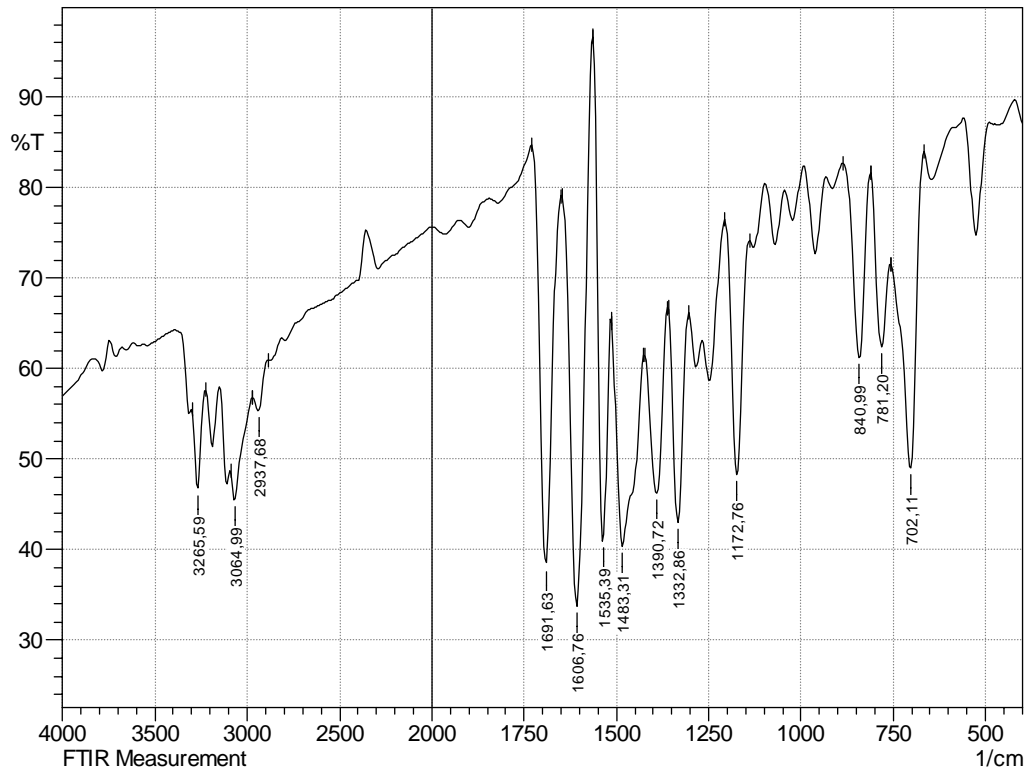
EK 10. Bileşik B4'e Ait IR Spektrumu



EK 11. Bileşik B4'e Ait Kütle Spektrumu

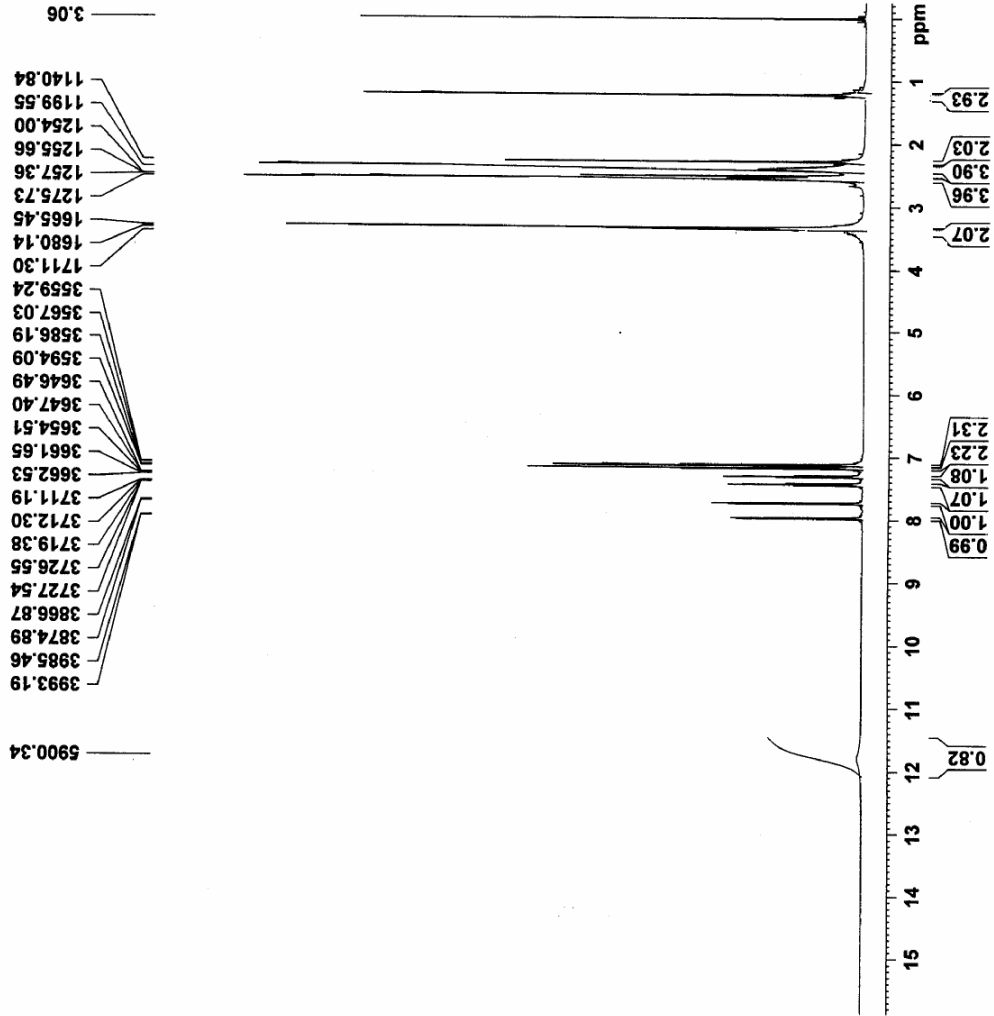


EK 12. Bileşik B4'e Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



EK 13. Bileşik B5'e Ait IR Spektrumu

1H-NMR



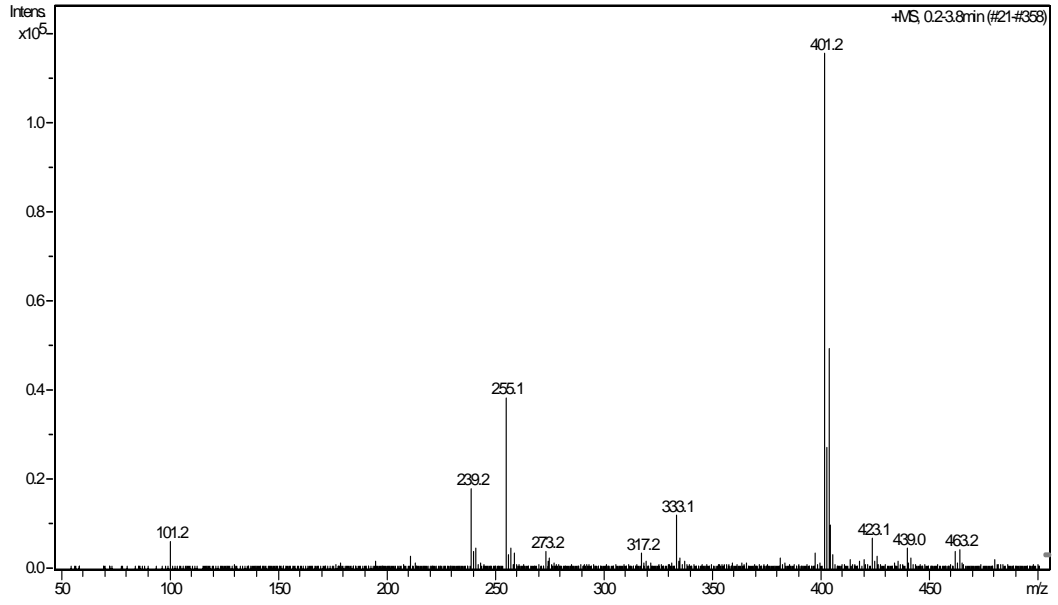
Current Data Parameters
 NAME YUSUF OZKAY
 EXPNO 22
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080620
 Time 10.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632 Hz
 AQ 3.1719923 sec
 RG 181
 DW 48.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 295.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.15 usec
 PL1 1.42 dB
 SFO1 500.1330885 MHz

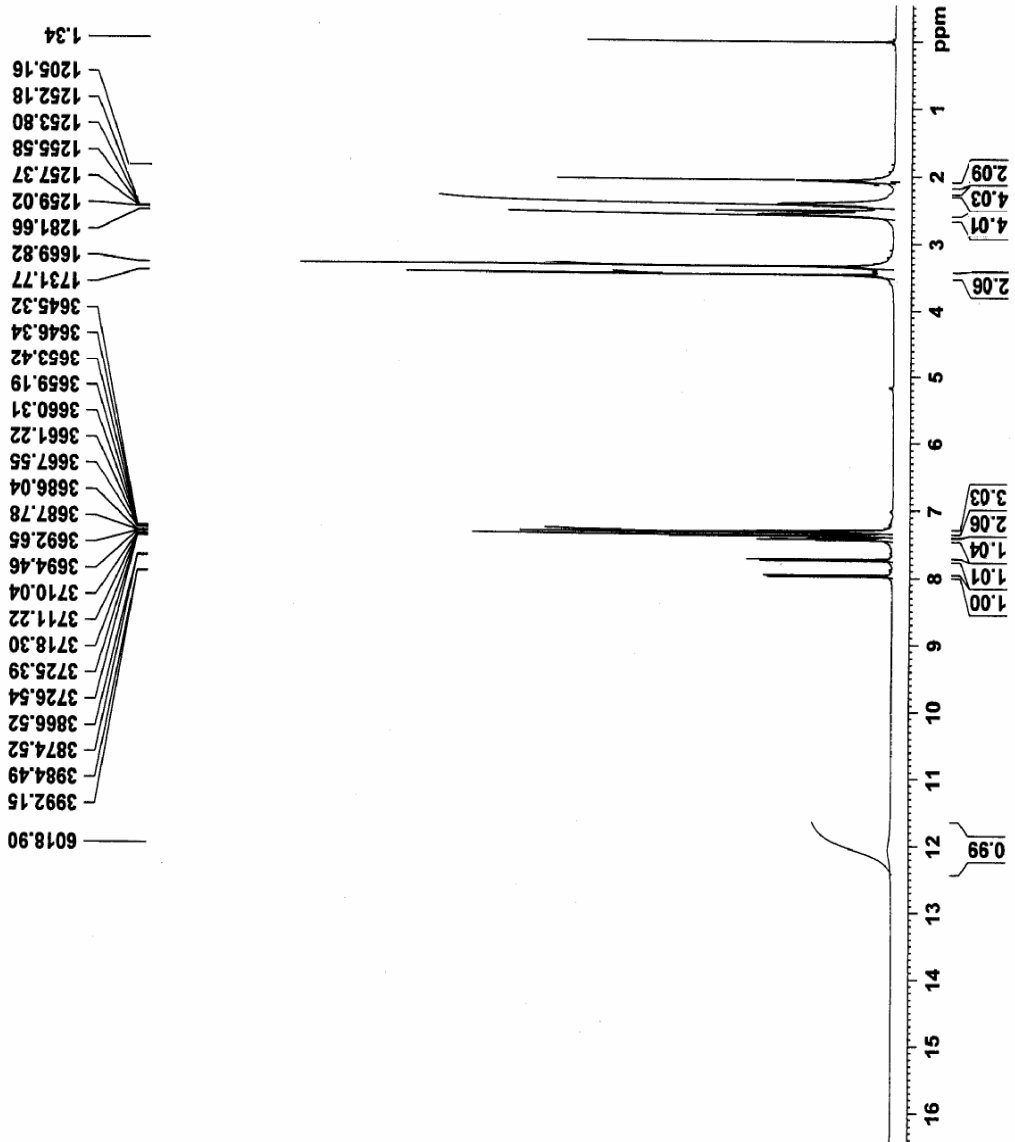
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

EK 14. Bileşik B5'e Ait Kütle Spektrumu



EK 15. Bileşik B5'e Ait ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR



```

Current Data Parameters
NAME      YUSUF OZKAY
EXPNO     23
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080620
Time      11.09
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         2
SWH        10330.578 Hz
FIDRES     0.157632 Hz
AQ          3.1719923 sec
RG          181
DE          48.400 usec
TE          6.00 usec
D1          295.0 K
D0          1.00000000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         14.15 usec
PL1        1.42 dB
SFO1       500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          500.1300000 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB          0
PC          1.00
    
```