

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Farmakoloji Anabilim Dalı**

**KRONİK ALÜMİNYUM İNTOKSİKASYONU
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA DOĞAL BALIN BEYİN
DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Kenan ÇALIŞKAN**

**Danışman
Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY**

Yüksek Lisans Tezi

**Mayıs-2014
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Farmakoloji Anabilim Dalı**

**KRONİK ALÜMİNYUM İNTOKSİKASYONU
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA DOĞAL BALIN BEYİN
DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Kenan ÇALIŞKAN**

**Danışman
Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu Araştırma (TSY-12-4067) Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi Tarafından Desteklenmiştir.**

**Mayıs-2014
KAYSERİ**

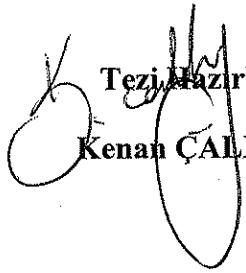
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Kenan ÇALIŞKAN

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Kronik Alüminyum İntoksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Doğal Balın Beyin Dokusu Üzerine Etkisi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.


Tezi Hazırlayan
Kenan ÇALIŞKAN


Tezi Yöneten
Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY


Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU

Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY danışmanlığında **Kenan ÇALIŞKAN** tarafından hazırlanan “**Kronik Alüminyum İntoksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Doğal Balın Beyin Dokusu Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmakoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

12/05/2014

JÜRİ**İmza**

Danışman: Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY (Erc. Üni. Tıp Fak. Farmakoloji ABD)



Üye: Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞU (Erc. Üni. Tıp Fak. Farmakoloji ABD)



Üye: Doç. Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ (Erc. Üni. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji ABD)

**ONAY**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim KurulunuTarih ve sayılı kararı ile alınmıştır.

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

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR**Enstitü Müdürü**

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve bu çalışmanın her aşamasında, bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren, hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen, akademik kişiliği ve çalışma prensipleri ile bana örnek olan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyacağım değerli danışmanım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY'a, deneylerdeki yardımlarından dolayı Dr. Mehmet KARA, Dr. Özlem ERCAL ve yüksek lisans öğrencisi Ecz. Büşra KARACA'ya teşekkür ederim.

Yine Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ'e ve histolojik çalışmalardaki yardımlarından dolayı Dr. Yusuf GÜNDÜZ'e, Asistan Derya AKKUŞ'a, Asistan Tuğçe Kübra ÇİLENK'e teşekkür ederim.

Bu projeyi (TSY-12-4067) destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

KRONİK ALÜMİNYUM İNTOKSİKASYONU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA DOĞAL BALIN BEYİN DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ

Kenan ÇALIŞKAN

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2014

Danışman: Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY

ÖZET

Diyet ile maruz kalınan alüminyumun Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğuna dair bulgular olsa da aksi yönde bulgular ortaya koyan çalışmalar az değildir. Sunulan bu çalışmada, bir insanın yaklaşık olarak bir ömür boyu diyet ile maruz kalabileceği miktarda ve kronik olarak uygulanan alüminyumun oluşturacağı muhtemel nörolojik hasara karşı koruyucu olması beklenen doğal balın beyin dokusu üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada Wistar Albino türü dişi yetişkin sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol grubudur. İkinci gruba sadece alüminyum klorür (4,2 mg/kg), üçüncü gruba alüminyum klorür ve doğal bal (0,1 g/kg), dördüncü gruba alüminyum (4,2 mg/kg) klorür ve doğal bal (1 g/kg) ve beşinci gruba alüminyum klorür ve doğal bal (10 g/kg) uygulanmıştır. Üç ayın sonunda hayvanlar öldürülerek beyin dokusu çıkarılmış ve immünohistokimyasal ve diğer histolojik yöntemlerle incelenmiştir.

Hematoksilen eozin ile boyamada kontrol grubuna ait beyin dokuları normal olarak gözlenmiş, deney gruplarına ait beyin dokularında da herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Beyin dokusundaki amiloid plakları ve nörofibriler düğümleri gösterebilen Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası ile boyanan beyin dokularında pozitif boyanma gözlenmemiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda hem kontrol hem de deney gruplarında β -amiloid ve p-Tau proteinleri için pozitif boyanmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın bulguları, diyet ile maruz kalınabilecek miktarlardaki alüminyumun Alzheimer hastalığına yol açamayacağı yönündeki görüşleri desteklemektedir. Literatürdeki diğer çalışmaların aksine, herhangi bir nörolojik hasara rastlanılmaması genetik farklılıklara bağlanabilir. Ayrıca bulgular doğal balın çok yüksek miktarlarda bile önemli bir toksisitesinin olmadığına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Alüminyum intoksikasyonu, Doğal Bal, Beyin dokusu.

EFFECT OF NATURAL HONEY ON BRAIN TISSUE OF RATS WITH CHRONIC ALUMINIUM INTOXICATION

Kenan ÇALIŞKAN

Health Sciences Institute, Erciyes University

Pharmacology Department

Master Degree Thesis, May 2014

Thesis Advisor: Assort Prof. Hasan Basri ULUSOY

ABSTRACT

Even though there are conclusions about connection between aluminum due to dietary exposure and Alzheimer's disease, the studies indicating the opposite findings are not less. In this study, the effects of the natural honey in an amount of a person may be exposed due to diet throughout its life and that is expected to be protective against neurological damage of the aluminum caused by chronically administered were investigated.

In the study female and adult Albino Wistar rats were used. The rats were divided into five groups. The first group is the control group. Only aluminum chloride (4,2 mg/kg) for the second group, aluminum chloride and natural honey (0.1 g / kg) for the third group, aluminum chloride and natural honey (1 g / kg) for the fourth group and aluminum chloride and natural honey (10 g / kg) for the fifth group were administered. At the end of three months the rats were killed and their brain tissue removed was examined with immunohistochemical and histological methods.

In the staining process with hematoxylin eosin, brain tissue of the control group was observed as normal. Any pathology in the brain tissues of the experimental groups was not found. In Bielschowsky's the brain tissues stained with silver nitrate that can show Amyloid plaques and neurofibrillary tangles in brain tissue positive staining was not observed. In immunohistochemical studies in both control and experimental groups, positive staining has been found for β -amyloid and p-Tau proteins.

The findings of this study support the view that an amount of the aluminum due to dietary exposure cannot lead to Alzheimer's disease. Unlike other studies in the literature, absence of any neurological damage can be attributed to genetic differences. The findings also indicate that even large quantities of natural honey have no significant toxicity.

Key Words: Alzheimer Diseases, Aluminum Intoxication, Natural Honey, Brain tissue.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	3
2.1.1. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Alzheimer Hastalığının Olası Risk Faktörleri.....	6
2.1.3.Alzheimer Hastalığında Anatomi ve Nöropatoloji.....	7
2.1.3.1. Nörofibriller Yumaklar ve Amiloid Plaklar	7
2.1.3.2. Kolinerjik Sistem	12
2.1.3.3. Nörotransmitter Kayıpları.....	12
2.1.3.4. Nöronal Plastisite	13
2.1.3.5. İnflamasyon	13
2.1.3.6. Nitrik Oksit	14

2.1.4. Semptomatik Tedavi ve Diğer Yaklaşımlar	14
2.2. Alüminyum.....	16
2.2.1. Alüminyumun Vücuda Girmesi	17
2.2.2. Vücutta Alüminyumun Dağılımı.....	18
2.2.3. Alüminyumun Hücrelere Katılımı.....	18
2.2.4. Patofizyolojik Değişiklerin Oluşumunda Alüminyumun Rolü	18
2.2.5. Alüminyum Birikiminin Nöropatolojilerle İlişkisi.....	19
2.2.6. Ekstranöral Sistemde Alüminyumun Etkileri	22
2.2.6.1. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri	22
2.2.6.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	22
2.2.6.3. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	22
2.2.6.4. Hepatobiliar Sistem Üzerine Etkileri	22
2.2.6.5. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	22
2.2.6.6. Kan ve Hemopoietik Sistem Üzerine Etkileri.....	23
2.2.6.7. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	23
2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	23
2.3.1. Serbest Radikallerin Beyin Dokusu Üzerine Etkileri.....	24
2.4. Bal.....	25
2.4.1. Balın Bileşimi.....	25
2.4.1.1. Balın Kimyasal Bileşimi.....	26
2.4.1.2. Balın Fiziksel Özellikleri.....	27
2.4.2. Balın Biyolojik Özellikleri ve Sağlık Üzerine Olan Etkileri	27
2.4.2.1. Antimikrobiyal, Antifungal ve Antiparaziter Etki	27
2.4.2.2. Antiinflamatuvar Etki.....	28
2.4.2.3. Antioksidatif Etkisi	28
2.4.2.4. Antimutajenik ve Antitümör Etki	29

2.4.2.5. Çeşitli Fizyolojik Etkileri	30
2.4.2.6. Ağız Sağlığı Üzerine Etkileri.....	30
2.4.2.7. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	30
2.4.2.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	31
2.4.2.9. Diğer Bazı Etkiler.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	1
3.1. İmmunohistokimya	38
4. BULGULAR	40
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	
ÖZ GEÇMİŞ	

KISALTMALAR

AH	: Alzheimer hastalığı
Apo-E4	: Apolipoprotein E-4
NFTs	: Nörofibriler yumak
PHF	: Çiftli heliksel filament proteini
NTs	: Nörofil iplikçikleri
NFY	: Nörofibriler yumak
A β	: Amiloid beta proteini
APP	: Amiloid prekürsör protein
SSRI	: Serotonin geri alım inhibitörü
SNc	: Substantia nigra pars kompakta
DA-erjik	: Dopaminerjik
ACh	: Asetilkolin
CAT	: Kolinasetiltransferaz
5-HT-erjik	: Serotoninerjik
PPAR	: Peroksizomal proliferatör aktive reseptör
C5b-9	: Membran atak proteini
NO	: Nitrik oksit
KMI-429	: Beta sekretaz inhibitörü
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DAPT	:Gamma sekretaz inhibitörü
IVIg	: İmmunoglobulin
NSAİİ	: Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
GİS	: Gastrointestinal sistem
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
ATP	: Adenozin-5-trifosfat
ALA	: Aminolevulinik asit dehidrataz
ETS	: Elektron transport sistemi
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
GSH	: Glutasyon
VZV	: Varisella zoster virüsü

MDA	: Malondialdehit
5-HMF	: 5-hidroksimetilfurfural
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
$O_2^{\cdot -2}$	: Süperoksit Radikalleri
$OH^{\cdot}$	: Hidroksil Radikalleri
H_2O_2	: Hidrojen Peroksit
HOCL	: Hipoklorik Asit
$O_2^{\uparrow\downarrow}$	: Singlet O_2
K	: Potasyum
Cl	: Klor
S	: Kükürt
Na	: Sodyum
P	: Fosfor
Ca	: Kalsiyum
Mg	: Magnezyum
Si	: Silisyum
Cu	: Bakır
Mn	: Mangenez
Fe	: Demir

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Alzheimer Hastalığı İçin Olası Risk Faktörleri.....	6
Tablo 2.2: Balın Kimyasal Bileşimi	26
Tablo 3.1: Sunulan Bu çalışmada Kullanılan Çiçek Balı Numune Analizi.....	34
Tablo 3.2: Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Sağlıklı bir bireyin ve Alzheimer'lı hastanın beyin kesitleri	7
Şekil 2.2:	Alzheimer'lı hasta beyni ile normal beynin mikroskopik yapısının karşılaştırılması	8
Şekil 2.3:	Alüminyum toksisitesinin götürdüğü olası yol; serbest radikal oluşumu nöronal hücre ölümüne yol açar	19
Şekil 4.1:	Kontrol grubuna ait beyin dokusu. Korteks ve medulla normal olarak gözlenmekte. H&E.....	41
Şekil 4.2:	Kontrol grubuna ait beyin dokusu. Hipokampus normal olarak gözlenmekte. H&E	42
Şekil 4.3:	Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Korteks ve medulla normal olarak gözlenmekte. H&E	43
Şekil 4.4:	Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Hipokampus normal olarak gözlenmekte. H&E.....	44
Şekil 4.5:	Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Korteks tabakasında nörofibriller düğüm ve amiloid plak için boyanma gözlenmemekte. Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası	45
Şekil 4.6:	Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Hipokampus bölgesinde nörofibriller düğüm ve amiloid plak için boyanma gözlenmemekte. Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası.....	46
Şekil 4.7:	Sadece alüminyum uygulanan gruba ait β -amiloid boyaması. Herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksid	47
Şekil 4.8:	Sadece alüminyum uygulanan gruba ait p-Tau boyanması. Hipokampus alanında herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz	48
Şekil 4.9:	Sadece alüminyum uygulanan gruba ait β -amiloid için negatif kontrol kesiti. Herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz	49
Şekil 4.10:	Sadece alüminyum uygulanan gruba ait β -amiloid için negatif kontrol kesiti. Hipokampusta herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz	50

1.GİRİŞ ve AMAÇ

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

Türkiye’de 65 yaş üstü nüfus 2000 verilerine göre %5.4’ dür ve ülkemizde yaklaşık 4 milyon 65 yaş üstü yaşlının olduğu bilinmektedir. Demansa yol açan bir durum olan Alzheimer Hastalığı 65 yaş üstü kişilerde %10-15 sıklıkla görülmektedir. Ülkemizde yaklaşık 300.000 Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Alzheimer hastalığı risk faktörlerinin ortaya konması üzerinde çalışmalar son yıllarda artmıştır. Bu risk faktörlerinden birisi de alüminyum nörotoksitesidir. Alüminyum gibi bazı metallerin Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğuna dair bulgular vardır (10, 11, 12, 13). Deney hayvanlarına alüminyum uygulanması Alzheimer hastalığında görülen belirtilere yol açmaktadır (5, 6). Ancak aksi yönde bulgular ortaya koyan çalışmalar da az değildir. Sunulan bu çalışmada, toplumun toplamda yaklaşık olarak bir ömür boyu maruz kalabileceği miktarda ve kronik olarak uygulanacak alüminyumun beyin dokusu

üzerine etkisi araştırılacaktır. Ayrıca doğal balın alüminyumun oluşturacağı muhtemel lezyonlar ve beyin dokusu üzerine etkisi araştırılacaktır.

Doğal bal kompleks bir karbonhidrat karışımıdır, çeşitli proteinler, enzimler, organik asidler, lipidler, vitaminler, fenolik asidler, flavanoidler ve mineraller gibi diğer maddeleri de içerir. Antimikrobiyal, antimutajenik, antiinflamatuvar ve antioksidan etki gibi çeşitli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (7, 8). Alzheimer hastalığının patogenezinde oksidatif stresin önemli olduğuna dair bulgular vardır (9). Doğal bal antioksidan etkisiyle ya da başka bir mekanizmayla Alzheimer hastalığında etkili olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

İleri yaşlarda ortaya çıkan Alzheimer hastalığı konuşma, hafıza, yer ve yön bulma, insanları tanıma gibi günlük hayatta birçok kez karşılaştığımız olayların zamanla zayıflaması ve bundan dolayı günlük işleri yerine getirme becerisinde azalma ve davranış bozuklukları ile birlikte ortaya çıkan nörodejeneratif bir bozukluktur.

Alzheimer hastalığı en sık demans nedeni olup, tüm demans vakalarının %50-70'ini oluşturmaktadır. Hastalığın erken başlangıçlı formları otozomal dominant genetik geçiş özelliğine sahip olup olguların ancak %3-5'ini oluşturur. Kesin tanı, progresif demans bulguları olan vakalarda biyopsi ya da otopsi ile Alzheimer hastalığına özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilir. Bu patoloji bulguları, nörofibriller yumaklar, nörotik plaklar, sinaps kaybı, nöron kaybı, granülovakuolar dejenerasyon ve Meynertin bazal nükleus'unda kolinerjik hücre kaybı ve arterosklerotik değişikliklerdir.

Alzheimer hastalığı, dünya nüfusunun yaşlanmasıyla giderek artan sıklıkta tanı konulan ve toplumsal sağlık sorunu haline gelen bir hastalıktır. Yaşlanan toplumumuzda Alzheimer hastalığının erken ve doğru tanısı zorunlu hale gelmiştir. Tanıda hastalığın en belirgin özelliği kognitif kapasitede azalmadır. Bunun yanında davranış bozuklukları, erken tanı ile tedavideki güçlükler, klasikleşmiş yanlış bilgilenmeler, bakım ve bakıcı yükü ile maliyeti, tedavi zorlukları ile maliyeti gibi nedenler tüm dünya ülkelerini etkilemektedir. Demans; dünyada, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte son 10 yılda üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıkların başında gelmektedir (14).

Dilimizde yaygın şekliyle “demans” adı verilen “demans”, etimolojik olarak Latince zihin anlamına gelen “mens” kelimesinden türemiş olan zihnin yitirilmesi anlamındaki “demens” sözcüğüyle ifade edilir. Demans “erişkin merkez sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma” şeklinde tanımlanabilir (15). Başka bir tanımlama ile demans; öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ile kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, merkezi sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. Alzheimer hastalığı tüm demans vakalarının %50-80’ini oluşturmaktadır (16). Bu nedenle demans tanısı düşünüldüğünde, başlangıç olarak Alzheimer hastalığının hemen akla gelmesi, ancak bu tanının depresyon, vasküler nedenli demanslar, frontal lob demansları ve nadir görülen diğer demans türleri ile ayrımının yapılması gerekir (17).

20 yıl içinde gelişmiş ülkelerde demans ve özellikle Alzheimer hastası olan yaşlıların sayısının 3 kat ve gelişmekte olan ülkelerde 5 kat artacağını bildiren yayınlar vardır (18). Koruyucu faktörlerin ortaya çıkartılması ve bu koruyucu faktörlerden birinin Alzheimer hastalığının başlangıç yaşını 5 yıl geciktirebilmesi durumunda hastalığın insidansı ve prevalansında yarı yarıya azalma olabileceği çalışmalarda öngörülmektedir (18, 10).

Alzheimer hastalığının yıllık ekonomik maliyeti olarak sadece Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 300 milyar dolar harcandığı bildirilmektedir (19).

Alzheimer hastalığının kesin tanısı progresif demans bulguları olan vakalarda otopsi sonrası nörofibriller yumaklar, sinaps kaybı, granulovakuolar dejenerasyon, nörotik senil amiloid plaklar, Meynert’in bazal nukleusunda kolinerjik hücre kaybı, Hirano cisimciği, kongofilik anjiyopatiler gibi hastalığa özgü patolojik bulguların saptanması ile konur (20). Hayatın orta-ileri döneminde sinsi başlangıçla ortaya çıkan (60 yaşın altında nadirdir) Alzheimer hastalığı, progresif kötüleşme potansiyeline sahip bir nörodejeneratif hastalıktır.

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

bozulma ve konfabulasyon sıklıkla erken gözlenirken, apraksi genelde geç dönem bulgusudur (21).

Kişilik değişiklikleri hastaların çoğunda gözlenen bir bulgudur, apati ve disinhibisyona da sık rastlanmaktadır. Davranış bozuklukları olarak; sözel ve fiziki agresyon, meraklılık, ajitasyon, uygunsuz seksüel davranış, idrar inkontinansı, tırnak yeme, katastrofik reaksiyonlar ve kendine zarar verme söz konusudur. Alzheimer hastalığının seyri başlangıçtan ölüme değin yaklaşık 10 yıldır (22).

2.1.1. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

Yaşlı popülasyonun arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık sorunudur. Alzheimer hastalığının prevalansı 65 yaş üzerinde %6-10, 85 yaş üzerinde %30-47 dir. Prevalans 60 yaşından sonra her beş senede bir-iki katına çıkar.

Önceleri Alzheimer hastalığının çok nadir bir demans formu olduğu düşünülürdü. Bugün Alzheimer hastalığının ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bir yılda yeni olgu görülme sıklığı %1-4, 75-84 yaşlarda %19, 85< yaşlarda ise %47 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın 65 yaş ve üzerinde prevalansı yaşla belirgin şekilde arttığını ve değişmez şekilde her 5 yılda ikiye katlandığı bilinmektedir. Kadınların maksimum yaşam süreleri erkeklerden fazla olduğu için kadınlarda Alzheimer hastalığının görülme olasılığı daha fazladır.

Alzheimer hastalığının görülme sıklığının, ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, tüm dünyada arttığı bir gerçektir. Önümüzdeki 30-40 yıl içerisinde Alzheimer hastalığı olan hasta sayısının 3 katına çıkacağı tahmin edilmektedir. ABD’de ölüm nedenleri arasında 4. sırada, yüksek maliyeti nedeniyle de 3. sırada yer almaktadır. ABD’de 4 milyon Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir (23, 24).

Gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusun ve yaşam süresinin artması ile demanslı bireylerin sayısının artması kaçınılmazdır. Demanslı hastaların %66’sı gelişmekte olan ülkelerde olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın progresyonu ile maliyet artmaktadır. Erken dönemde yıllık maliyet 18.500 \$ iken, şiddetli Alzheimer hastalığında bu rakam 36.000 \$’a yükselmektedir. Maliyeti esas yükselten bakım evi masraflarıdır. Bu nedenle, hastanın fonksiyonel kapasitesi ve kognitif fonksiyonlarında küçük bir iyileşme bile bakım evi masraflarını azaltacağı için maliyeti önemli oranda azaltmaktadır (25).

2.1.2. Alzheimer Hastalığının Olası Risk Faktörleri

Tablo 2.1’de de belirtildiği üzere; Alzheimer hastalığı için risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik ve aile öyküsü, cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, kısa çalışma süresi, kafa travması, apolipoprotein E-4 (Apo E4), alkol, yağlı diyet, sistolik hipertansiyon, serebrovasküler olay öyküsü, lipid metabolizma bozuklukları, nörotoksik maddeler, oksidatif stres, inflamasyon gibi faktörler yer almaktadır (18, 10, 4, 26).

Ancak yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü yoktur. Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı ile ilgili yapılan “Oregon Brain Aging” çalışmasında yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim seviyesi, Apo-E4 varlığı, yürüme zamanının gecikmesigibi faktörler kognitif kapasite üzerine etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (27).

Tablo 2.1. Alzheimer Hastalığı İçin Olası Risk Faktörleri (11, 23, 28, 29)

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

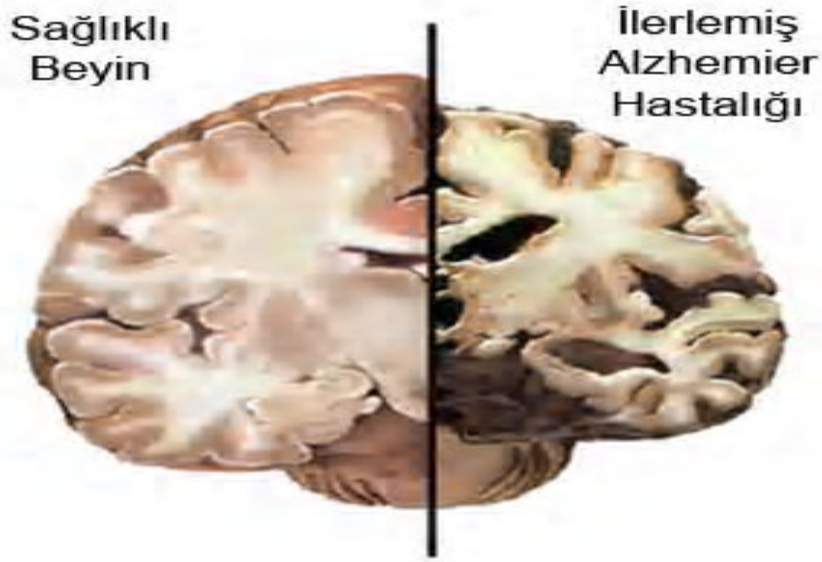
Yaşlanmayla geri çağırma, kaydetme, yakın hafızada yavaşlamalar, algılama ve psikomotor performansta azalma olur. Yaşlanmayla erkeklerde algılama ve kelime hafızası etkilenirken, kadınlarda dikkat ile ilgili alanlarda yaşa bağlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (30). Düşük eğitim düzeyi bu yaşa bağlı değişiklikleri daha da belirginleştirir (18, 30). Kişinin premorbid kişilik özellikleri de Alzheimer hastalığının gelişimini belirleyebilir (31). Yaşlanmaya bağlı değişikliklerin belirgin olduğu kişilerde

artmış hücre içi adhezyon molekül ve IL-6 ekspresyonunun varlığı hafıza değişikliklerinin immunolojik temeli olabileceğini düşündürmektedir (30).

Ayrıca, literatürde hastalığın gelişiminde insülin rezistansının önemli olduğu, hatta Alzheimer hastalığının “Beynin Tip 3 Diyabeti” olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen (32), bununla birlikte bu durumun yaşa bağlı insülin rezistans artışından ibaret olabileceğini belirten çalışmalar da vardır (33).

2.1.3. Alzheimer Hastalığında Anatomi ve Nöropatoloji

Alzheimer’lı beyinde yapılan makroskopik incelemeler sonucu atrofi de dahil olmak üzere geniş alana yayılmış birçok değişiklik gözlemlenmiştir. Girusların büzüldüğü, sulkusların ve ventriküllerin farkedilebilir ölçüde genişlediği gösterilmiştir. Yaşlanma sırasında beyin kütesinde küçük bir kayıp gözlenirken Şekil 2.1’de görüldüğü üzere; Alzheimer’lı beyinde özellikle neokortekste olmak üzere sinir hücrelerinin, sinapsların ve dendritlerin belirgin kaybından dolayı kütesinin 1/3’ünü kaybettiği gözlenmiştir (34).

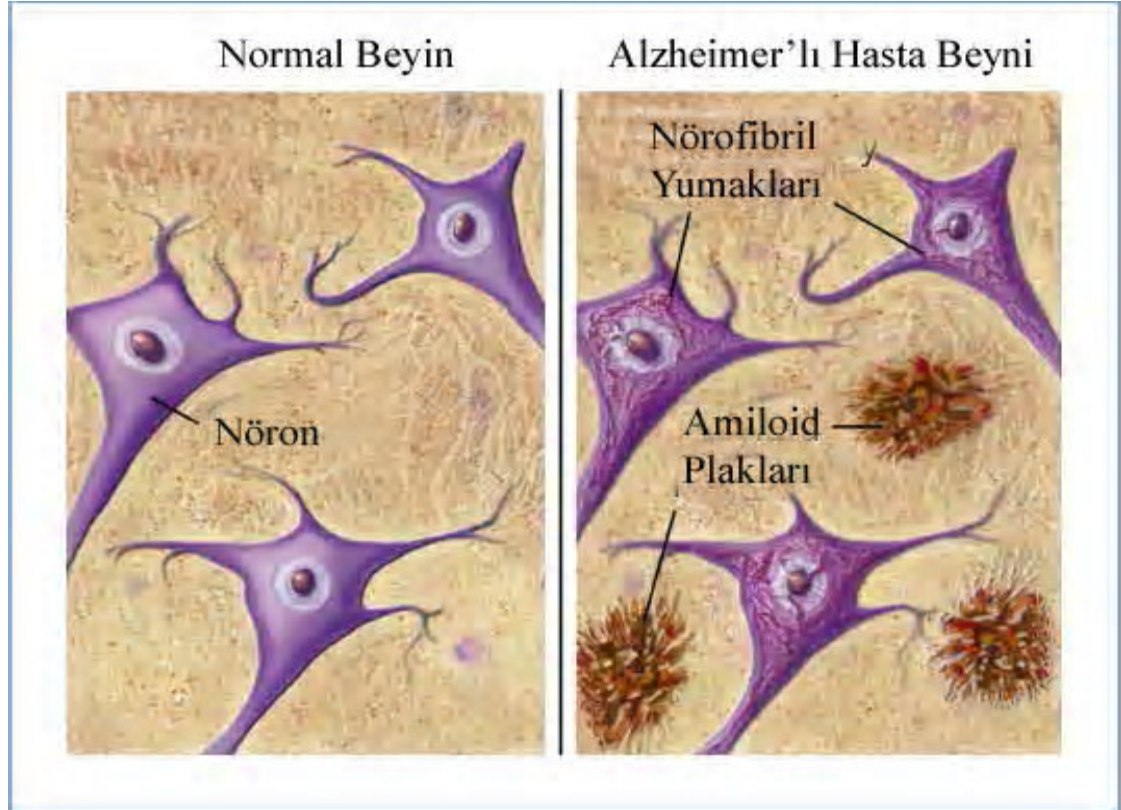


Şekil 2.1. Sağlıklı bir bireyin ve Alzheimer’lı hastanın beyin kesitleri (35).

2.1.3.1. Nörofibriller Yumaklar ve Amiloid Plaklar

Alzheimer hastalığında beyin dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi kesin tanı için gerekliyse de, bugün modern radyolojik yöntemlerle %90’ın üzerinde tanı konulabilmektedir. Makroskopik olarak beynin ağırlığı ortalama olarak 900-1200 gr

arasında saptanmaktadır. Serebral giruslarda düzleşme ve sulkuslarda genişleme gözlenir. Alzheimer hastalığında genel olarak temporal lob (özellikle hipokampus) daha az olarak da frontal ve parietal loblar etkilenir. Oksipital lob ve motor korteks genellikle sağlamdır. Ancak bu atrofi paterni Alzheimer hastalığı için spesifik karakterde değildir (36).



Şekil 2.2. Alzheimer'lı hasta beyni ile normal beynin mikroskopik yapısının karşılaştırılması (37)

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi; Mikroskopik olarak Alzheimer hastalığında, hastalığa spesifik olmayan birkaç morfolojik anomalinin varlığı ile karakterizedir. Gözlenen major patolojik değişikliklerden biri plak adı verilen spesifik amiloid depolanmasıdır. Bu normal bir nöronal membran proteini olan amiloid prekürsör protinden proteolitik yıkımla meydana gelen A β peptid yapısında bir amiloiddir. İkinci major patolojik değişiklik nörofibriler yumak (NFTs) adı verilen intranöronal filamentöz inklüzyonlardır. Nörofibriler yumak, çiftli heliksel filament proteini (PHF) yapısından oluşur. Bu filamentin (PHF) ana yapısı mikrotübül bağlayıcı "tau" proteindir. Üçüncü major değişiklik distrofik nöritler ve nörofil iplikçikleri (NTs) olarak adlandırılan nöronal yapıların distorsiyonudur. Bu yapılar da benzer şekilde tau proteini içerir. Bir

diğer major değişiklik serebral kortekste önce sinaps kaybı, daha sonraki aşamalarda ise nöron kaybıdır. Çoğu vakada leptomeninks, serebral ve serebellar kortekste arter ve arteriyol duvarlarında çeşitli derecelerde A β peptid yapısında amiloid birikimi (38) ile karakterize kongofilik arteriyopati gözlenebilir (39). Serebral amiloid anjiopatilerde A β peptid dışında sistatin, prion proteini, transtiretin ve gelsolin gösterilebilir (40). Saptanan serebral infarktlar ya da hemorajiler genel olarak serebrovasküler amiloid depozisyonu ile ilişkilidir. Yapılan kontrollü çalışmalarda anjiopatinin, serebral iskemik infarkt gelişiminde risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. ApoE'nin rol oynadığı vasküler anomalilerin demans gelişiminde önemli etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle erken ve agresif müdahale, vasküler etkilerin önlenmesi ve tedavisinde yararlıdır (41).

Yine Alzheimer hastalığında yaşa bağlı gelişenden daha belirgin olmak üzere hipokampal piramidal nöronları etkileyen granülovakuolar dejenerasyon izlenebilir. Benzer görünüm subkortikal nükleuslarda da görülebilir. Subikulum ve hipokampal CA1 sahasında nöronlarda Hirano cisimcikleri (nöronlarda gözlenebilen parlak eosinofilik çubuksu görünümde ya da eliptik sitoplazmik inklüzyon cismi) saptanabilir (36, 42).

Alzheimer hastalığında görülen yapısal değişikliklerin tamamı, kognitif fonksiyonları normal olan yaşlı bireylerde sınırlı ya da düşük dansitede gözlenebilir. Bu nedenle Alzheimer hastalığı tanısı klinik olarak belirgin demansı olan hastalarda, lezyonların yüksek dansitede ve yaygın olmasına dayanır. Alzheimer hastalığında gözlenen bu patolojik değişikliklerin çoğunun değerlendirilmesi özel boyalar olmaksızın son derece zordur. Genel olarak kullanılan boya metodlarından biri gümüş boyasıdır. Günümüzde immünohistokimyasal boyaların kullanılmaya başlanmasından sonra özellikle A β peptid ve fosforile tau proteinine karşı geliştirilen antikorlarla daha duyarlı boyanma teknikleri ortaya çıkmıştır. Yine sinaps kaybı da sinaptik vezikül ilişkili bir glikoprotein olan sinaptofizine karşı geliştirilen antikorlarla gösterilebilmektedir (36, 42, 43).

Amiloid plaklar, geniş olarak A β peptidin amiloid filament ya da nonfilamentöz formundan oluşan ekstrasellüler proteinöz depozitlerdir. Bunlar çeşitli derecelerde dejenerasyon gösteren nöronal yapılar içerir. Bu anormal nöronal yapılar distrofik nöritler olarak adlandırılır. Plaklar bu anormal nöritler ile birlikteyse nöritik plak adını alır. Plaklar, fokal, küresel, karışık görümlü, gümüşle boyanan distrofik nöritlerin amiloid çekirdek yapıyı çevrelediği, sıklıkla şeffaf halo içeren yapılardır. Boyutları 20-200 μ m arasında değişir. Çevrelerinde mikrogial hücreler ve reaktif astrositler bulunur.

Alzheimer hastaların beyinlerinde plaklar geniş alanlara yayılmıştır. Alzheimer hastalığında neokorteks ve hipokampus daima olaya katılır (36, 42).

Alzheimer hastalığının biyolojik temellerine ilişkin önde gelen güncel teorilerden biri, beta amiloid oluşumu çevresinde şekillenmektedir. Aşırı amiloidin Meynert'in nükleus basalisindeki kolinerjik nöronları hasara uğrattığı kuşkusuzdur ancak hastalık ilerlediğinde hasarın yaygınlığı da artar. Nöritik plaklar, hücre dışında yer alan lezyonlardır ve sayıları bilişsel fonksiyonla yakından ilişkilidir. Amiloid plakların temel bileşeni amiloid beta proteindir (A β) (44). A β , 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış bir transmembran protein olan APP'nin metabolizma ürünlerindendir.

APP metabolizmasında α , β ve γ sekretazlar olarak adlandırılan üç proteaz iş görür. α -sekretaz APP'yi, A β bölgesinin ortalarına rastlayan ekstrasellüler bölgede keserek tam bir A β parçasının oluşumunu olanaksız kılar. β ve γ sekretazlar etkilerini, sırasıyla, A β bölgesinin hemen dışındaki, N- ve C- uçlarında göstererek, bütün A β 'yı içeren bölünme ürünleri ortaya çıkartırlar. γ -sekretaz'ın etkinlik gösterdiği kesim bölgesine göre, oluşan A β parçası, kısa (39–40 aminoasit) veya uzun (42–43 aminoasit) olabilir. Uzun A β , çözünürlüğü olmayan lifler oluşturmaya daha yatkındır ve nörotoksite olasılığı daha yüksektir. Potansiyel olarak çözünürlüğü olmayan ve plaklara çökelebilen diğer bir APP parçası α ve γ sekretazların ortak etkisiyle oluşan A β 17–42 parçasıdır. Sonuç olarak, α -sekretaz aktivitesiyle hücre kültürlerinde nöronlar üzerinde nörotrofik etkileri gösterilmiş olan çözünebilir APP oluşurken β ve γ sekretazların aktiviteleri sonucunda belirgin derecede bölgesel nörotoksik etkiler çıkartan katı ve nöritik β kıvrımlı plaklar (agregatlar) oluşmaktadır (45). Bu β kıvrımlı plakların serebral neokortekste bol veya orta yoğunlukta gösterilmeleri Alzheimer hastalığının kesin tanısı için gerekmektedir (46).

Ancak, plaklar bazal ganglia, hipotalamus, orta beyinin ve pons'un tegmentumu ve subkortikal beyaz madde de bulunabilir. Plak yapısının diffüz, primitif, klasik ve end stage olmak üzere dört farklı tipi vardır. Bu sınıflamada genel olarak progresyonun diffüzden primitif ve klasik olarak devam ederek sonuçta end-stage plak haline geldiğine inanılır. Ancak bununla ilgili direkt kanıt mevcut değildir. Çoğu nöritik plaklar tau ile immün reaktif distrofik nöritler içerir. Bazıları ise bir lens proteini olan Ubiquitin ve kromogranin A içerirler. Ancak bunlarda tau proteini yoktur (36, 43).

NFT'lar; nöronal inklüzyonlar geniş oranda hiperfosforile tau proteinlerinin filamentöz agregatlarından meydana gelir. H&E boyalı preparatlarda hücre içi olanlar bazofilik, ekstrasellüler olanlar ise eosinofilik olarak gözlenir. Gümüşleme yöntemleri ve tiyoflavin S ile boyalı preparatlarda bu yapıların morfolojik formları ve evreleri saptanabilir. Elektron mikroskopik çalışmalarda; nörofibriler yumakların maksimum 20 nm çapında periyodik olarak her 80 nm'de 10 nm'ye daralan çiftli heliksel filamentlerden oluştuğu gösterilmiştir (36).

Nörofibriler yumağın gelişiminde erken dönemlerde nöron içerisinde tau proteini vardır. Bu devrede çekirdek çevresinde tau proteininin birikimi immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Ancak gümüşleme yöntemi ile herhangi bir değişiklik izlenmez. Gelişim evresinde; tau proteinleri küçük düz filamentlerden oluşan çiftli heliksel filamentler şeklinde agregat haline gelir. Bazı tau proteinleri ubiquitine olur ve böylece ubiquitin ile immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Bu evrede gümüşleme yöntemi ile klasik yumaklar gösterilebilir. Geç evrede nöron ölür ve hücre artıkları lokal fagositlerce ortamdan uzaklaştırılır. Nörofibriler yumaklar Alzheimer hastalığında karakteristik olmasına rağmen spesifik değildir (43).

Nöritik anomaliler iki formda incelenebilir. Plak ilişkili distrofik nöritler anormal dilate sinir hücre yapıları boyunca A β plak depozitleri şeklinde dizilir. Bazı nöritler artmış lizozom ile ilişkili yoğun cisimcik içerir. Ancak bunlarda çiftli heliksel filament yoktur. İmmünohistokimyasal olarak ubiquitin ve kromogranin A ile boyanabilir, tau ile reaktivite göstermez. Diğer nöritler ise çiftli heliksel filament içerir. Bunlar tau proteini ile ve çeşitli derecelerde ubiquitin ile immünreaktivite gösterir (43).

Sinaps kaybı Golgi aparatı ile ilgili çalışmalarda dendritik uzantıların kaybı ile birlikte kortikal nöronların dentritik kollarında azalma şeklinde gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında etkilenmiş kortikal bölgelerde; sinaps bağımlı proteinlerle kantitatif olarak %30-50 oranında sinaps kaybı gösterilebilmektedir. Sinaptik kayıp klinik olarak demansın derecesi ile ilişkilidir (43).

Alzheimer hastalığında glial patoloji değerlendirildiğinde; nöritik plakların çevresinde reaktif astrositlerin varlığı izlenir. Bu alanlarda nöronal kayıp ve kortikal mikrovakuolizasyon vardır. Mikroglial aktivasyon amiloid plak ile ilişkilidir. Bu birliktelik, mikroglia yanıtının A β peptitlerden oluşan amiloidojenik yapısına karşı geliştiği spekülasyonuna yol açmıştır. A β peptidin neden olduğu mikroglia aktivasyonu,

interleukin 1- β , tümör nekrozis faktör ve hücre dışı proteaz gibi potansiyel nörotoksik sitokinlerin salınımına yol açar (47).

Yapılan araştırmalarda yaşlılarda damar duvarlarında periventriküler venlerde tabakalar halinde kollajen varlığı gösterilmiştir. Leukoaraiosis lezyonlarında kollajen depolanması ileri dereceldedir. Bu alanlarda oligodendrositlerde apoptoz ile belirgin kayıp saptanmış, ancak inflamasyona rastlanmamıştır (47). Alzheimer hastalığı subkortikal alanları da etkilemektedir. Bulbus olfaktorius'ta; anterior nükleusta az sayıda plak oluşumu ile çoğu hücrelerde nörofil iplikçikleri ve yumaklar görülmektedir. Geç evrede hipotalamusta diffüz plaklar izlenir. Yumaklar çoğunlukla tuberomamillar nükleusta, az sayıda lateral, tuberal ve posterior nükleusta saptanmaktadır. Talamus'da diffüz plaklar ve küçük primitif plak yapıları, daha erken dönemlerde anterodorsal nükleusta, daha geç evrelerde ise özellikle anteroventral nükleusta yumak yapıları gözlenmektedir. Lokus seruleus'da küresel nörofibriler yumaklar ve hücre kaybı görülür. Dorsal raphe nükleusta hastalığın çok erken evresinde yumak görünimleri ortaya çıkar (43). Serebellum'da moleküler tabakada diffüz plak yapıları saptanır. Kolinerjik uzantılar için önemli bir alan olan Meynert'in bazal nükleusunda az sayıda plak yapıları, yoğun, geniş, küresel nörofibriler yumaklar ve hücre kaybı izlenir. Alzheimer hastalığında bu nükleustaki hücre kayıpları ciddi kolinerjik hasara yol açar. Bu hasar çok erken dönemlerde gözlenebilir (48).

2.1.3.2. Kolinerjik Sistem

Bütün korteksin kolinerjik innervasyonu temel limbik yapılardan biri olan basal ön beyindeki Meynert çekirdeğinden sağlanır. Bu innervasyon dikkat ve bellek işlevlerinin optimal sürdürülebilmesi açısından büyük önem taşır. Tau hiperfosforilasyonun ilk görüldüğü alanlardan biri de Meynert çekirdeğidir. Alzheimer hastalığında limbik alanlardaki yaygın NFY formasyonu ve nöron kaybı Meynert çekirdeğini de etkiler. Kolinerjik aksonların kaybı diğer patolojik özellikler gibi bir bölgesel yatkınlık gösterir. (49).

2.1.3.3. Nörotransmitter Kayıpları

Alzheimer hastalığında serotonerjik (5-HT-erjik) kayıp, dorsal raphe çekirdeğinde Meynert düzeyinde olmasa bile kayda değer nöron kaybı ve kalan nöronlarda NFY'ler görülür. Kortikal 5-HT-erjik akson terminallerinde 5-HT'nin salınımı ve geri alınımı ciddi düzeyde bozulmuştur. Alzheimer hastalığında 5-HT-erjik kayıpla depresyon ve

saldırgan davranışın korelasyonu bildirilmektedir. 5- HT geri alım blokerlerinin (SSRI) Alzheimer hastalığındaki depresyon ve agresyonun tedavisindeki rasyoneli bu gözlemlere dayanmaktadır (50).

Alzheimer hastalığının ileri evrelerinde parkinsonizm sıra dışı bir olgu değildir. Bu olguların patolojik karşılığı büyük sıklıkla substantia nigra pars kompakta (SNc) dopaminerjik (DA-erjik) nöronlarında kayıp ve Lewy cisimcikleridir. (51, 52).

Alzheimer hastalığında bazı nöromediyatörlerin ve özellikle normal fizyolojik koşullarda dikkati arttıran ve öğrenmeye yardım eden asetilkolinin (ACh) seviyelerinde değişiklikler meydana gelmektedir (53, 54). Alzheimer hastalığında asetilkolinin sentezinde meydana gelen düşüşün nedeninin; kolinasetiltransferaz (CAT) enziminin miktar ve işlevlerinin azalmasına, kolin geri alımının azalmasına, kolinerjik nöron ve aksonlarda oluşan hasarlara, korteks ve hipokampusa projekte olan kolinerjik nöronlarda meydana gelen kayıplara bağlı olduğu rapor edilmiştir. Alzheimer hastalığında meydana gelen kolinerjik kaybın, hastalarda gözlenen depresyon, ajitasyon, anksiyete, psikoz gibi çeşitli davranışsal ve psikiyatrik belirtilerle de ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Söz konusu belirtilerin ortaya çıkmasında kolinerjik disfonksiyonun yanı sıra serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonunda meydana gelen düzensizliklerin ve nöron kayıplarının da etkili olduğu düşünülmektedir (34, 56).

2.1.3.4. Nöronal Plastisite

Alzheimer hastalığı kademeli ve hiyerarşik olarak ilerleyici demans ile karakterize edilen nöronal bir hastalıktır. Her iki özellik de yüksek kognitif faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde görev alan beyin bölgelerindeki nöral ağların işlevsel özellikleriyle bağlantılıdır. Bu beyin bölgelerinin temel özelliklerinden biri de yeterli miktarda erişkin nöronal plastisitesine sahip olmasıdır (57). Alzheimer hastalığında gerçekten de en çok etkilenen bölgeler nöronal plastisitenin en fazla olduğu bölgelerdir. Alzheimer hastalığında en hasarlı bölgeler hipokampus ile temporal ve parietal korteks bölgeleridir (58).

2.1.3.5. İnflamasyon

Alzheimer hastalığının patojenezinde enflamasyonun yer aldığına dair bir görüş birliği vardır. Öne sürülen patojenik mekanizmalardan biri amiloid peptid ve inflamatuvar uyaranlarla aktive olan mikrogial hücrelerden sitokinlerin salgılanması, akut faz reaktanları ve komplemanın aktive edilmesiyle inflamasyon oluşması, salınan

proinflamatuvar sitokinlerin ve nörotoksinlerin nöronal hasara yol açması ya da var olan hasarı şiddetlendirmesidir (56).

Alzheimer hastalığında nöroinflamasyon; mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, sitokin ve kemokinlerin salınması, kompleman proteinleri, akut faz proteinlerini, peroksizomal proliferatör-aktif reseptörleri (PPAR) ve oksidatif hasar gibi birçok süreci kapsamaktadır (59).

Alzheimer hastalığında kompleman sistemin aşırı aktive olduğu, beyinde kompleman sisteme ait bileşenlerin hem mRNA hem de protein düzeylerinde artmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (60, 61, 62). Erken faz kompleman sistem bileşenlerinin (63) ve C5b-9 dan oluşan membran atak proteinlerinin (64) Alzheimer hastalığında birincil olarak etkilenen bölgelerde (hippokampus, korteks) nörofibriler yumakların, distrofik nöritlerin, nöritik plakların bağlantılı olarak artmış olduğu bilimsel olarak gösterilmiştir. Bu artış Alzheimer hastalığı dışındaki olgularda izlenmemektedir (65).

2.1.3.6. Nitrik Oksit

Hastalık sürecinde artan nitrik oksid (NO) süper oksit anyonları ile birleşerek sitotoksik peroksinitrit üretimine neden olur. Organizmada peroksinitrit, hidroksil radikali gibi davranan hidroksinitrite dönüşür. Peroksinitritin parçalanmasıyla yüksek konsantrasyonlarda nitrojen dioksit oluşur. Bu reaktif nitrojen bileşiklerinin karbonhidratlar, aminoasitler, lipidler ve metallerle reaksiyona girerek enzim fonksiyonlarını ve beyin homeostazını bozduğu, beyin lezyonlarına ve patolojilerine neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (34, 66).

2.1.4. Semptomatik Tedavi ve Diğer Yaklaşımlar

Kolinerjik sinapslardaki asetilkolin miktarlarını yükselterek kolinerjik nörotransmisyonu güçlendiren asetilkolinesteraz inhibitörlerinden olan takrin, donepezil, galantamin ve rivastigmin Alzheimer hastalığının bazı semptomlarını geçici olarak hafifletir (34, 67, 68).

Nöronal disfonksiyona yol açan glutamat'ın patolojik olarak artmış seviyesini bloke eden memantin asetilkolinesteraz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında sadece hafif-orta demanslarda değil şiddetli evrede de yararlı olabileceği düşünülen çalışmalar mevcuttur (69).

Alzheimer hastalığını tedavi etmek veya oluşumunu engellemek için, β A42 'nin neden olduğu amiloid plak oluşumunu inhibe etmek veya azaltmak en temel yaklaşımdır. Çökmek suretiyle plak oluşumuna neden olan bu β A peptidi sentezinde rol oynayan sekretaz (β ve γ) enzimlerini inhibe etmek, tedavi için üzerinde en çok çalışılan temel farmakolojik yaklaşımlardan biridir (67).

Beta-sekretaz inhibitörü KMI-429, APP mutasyonlu transgenik farenin hipokampusuna enjekte edilmiş ve A β üretiminin anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (70).

Gamma-sekretaz inhibitörleri (DAPT, LY450139 dihidrat ve BMS-299897) ile tedavi edilen kemirgenlerde beyin, BOS ve plazma A β seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (70).

APP, α -sekretaz ile enzimatik reaksiyona girerse, β A yapımı engellenir. Deneysel çalışmaların α -sekretazın sinir koruyucu ve bilişsel fonksiyonları artırıcı etkiye sahip olduğunu göstermesi bu tip ilaçların Alzheimer hastalığını düzeltebileceğini düşündürmektedir (67).

Alzheimer hastalarının beyinlerinden β A'ları uzaklaştırmak için araştırmacılar immün sistemden de yararlanmak istemişler ve buna paralel olarak aşılama bir tedavi stratejisi olarak denenmiştir. β A peptidlerin kendisinin veya farklı kısımlarının verilmesi ile aktif bağışıklama veya β A'ya karşı oluşturulan antikorların verilmesi ile pasif bağışıklama şeklinde yapılmaktadır (67).

Pasif immünizasyon yaklaşımlarından bapineuzumab faz III çalışmasına kadar gelebilen tek ilaçtır. Faz II çalışmasından etkinlik ile ilgili yeterli bilgi elde edilememiştir. Bu çalışmada görülen en ciddi yan etki ise vasojenik ödemdir. Bu yaklaşımlar dışında intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisinin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (71).

Amiloid plaklara lokal inflamasyonun eşlik ettiğinin gösterilmesinden sonra NSAİİ ile tedavinin hastalık riskini azaltıp azaltmayacağı araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmalar NSAİİ kullananlarda Alzheimer hastalığının daha ileri yaşlarda başladığı ve daha hafif seyrettiği gösterilmesine rağmen, NSAİİ ile Alzheimer hastalığı arasında herhangi bir ilişki ortaya koyamayan çalışmalar da yayınlanmıştır (67).

İleri yaşlarda bakır, alüminyum, demir ve çinko gibi metal iyonları beyinde daha fazla konsantre olurlar. Bu metal iyonları, β A agregasyonunu indüklemekte ve Alzheimer oluşumuna yol açmaktadır. Bu metal iyonların şelatörlerle azaltılması ile tedavide başarı elde edilmiştir (67).

Antioksidan tedavi, Alzheimer hastalığı için umut verici bir tedavi yaklaşımı olarak yıllardır çalışılmıştır (72). E vitamini, C vitamini, selegilin, östrojen, dehidroepiandrosteron (DHEA) (73), Ginkgo biloba (74), çörekotu yağı (75), epigallokateşin (76), resveratrol (76, 77, 78), silibin (79), kurkumin (76), huperzin A (78), koenzim Q10 (80), melatonin, omega-3 ve kafein (81) gibi maddelerin serbest radikalleri temizleyerek oluşturdukları antioksidan etkinin Alzheimer tedavisinde bazı olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir ancak klinikte antioksidanların etkinliği hala tartışmalıdır (79).

2.2. Alüminyum

Alüminyum yerkabuğunun %8'ini oluşturan metalik bir elementtir. Oksijen ve silikondan sonra doğada en çok bulunan elementtir. Alüminyum genellikle tek başına değil hidroksit, silisat, sülfat, fosfat gibi elementler ile toprakta, kilde, mineralde, kayalarda, su ve yiyeceklerde bulunur. İnsan ve hayvan biyokimyasında alüminyumun bilinen hiçbir rolü yoktur. Yiyeceklerde kullanılan koruyucu maddeler, renk maddeleri, maya gibi yiyecekler alüminyum içermektedir. Alüminyum doğada her tarafta mevcuttur. Diyetle içilen suya, kullanılan ilaçlara ve çevreye ya da mesleğe bağlı olarak insanlar alüminyuma maruz kalır. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; insanlar havadan, sudan ve yiyeceklerden günlük yaklaşık olarak 2 mg ile 160 mg arasında alüminyum alırlar. Günlük alınan yiyeceklerin bileşenlerine bağlı olarak bu miktarlar değişiklik gösterir. Ayrıca alüminyum içeren antasid ve analjezik tamponların kullanımı, günlük emilimi 5 gr'ın üstüne çıkarabilir. Gastrointestinal sistemde alüminyum absorpsiyonu kısıtlıdır. Alüminyum ve onun bileşenleri insanda çok düşük miktarda absorbe edilir. Bununla birlikte başta beyin olmak üzere, kalp kası, kemikler ve akciğerler dahil tüm vücutta birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Alüminyum normal insan böbrekleri ile kolayca ekstrekte edilir.

Alüminyum ve bileşenlerine maruz kalanlarda alüminyumun özellikle nörotoksisite başta olmak üzere tehlikeli etkilere neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Biyosferde oldukça yüksek oranlarda bulunan Al^{+3} 'ün bilinen fizyolojik rolü olmayıp insanlar için oldukça toksik olan bir elementtir. Buna rağmen alüminyumun uzun yıllar boyunca insan sağlığı için zararsız bir element olduğu sanılıyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla alüminyumun toksisitesi tespit edilmiş ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklara neden olduğu anlaşılmıştır (82, 83). Alüminyum gastrointestinal sistem (GİS) ile ya da solunum yolu ile insan organizmasına girer (55). GIS'den ve renal yol ile dışarı atılır. Sağlıklı insanlarda absorbe edilen alüminyum miktarı idrardan çıkan miktara bağlı olup bu şekilde bu elementin normal seviyeleri korunur.

Yüksek miktarda alüminyum içeren diyet santral sinir sisteminde (özellikle beyin ve spinal kordta) alüminyum konsantrasyonunu artırır (85). Alüminyum eser elementler olan manganez ve demirin santral sinir sistemindeki konsantrasyonunu değiştirir ve orada lipid peroksidasyonunun oluşmasına neden olur. Ayrıca alüminyum tuzları DNA ve RNA ya bağlanarak heksokinaz, asit ve alkalın fosfataz, fosfodiesteraz ve fosfooksidaz gibi enzimleri inhibe eder (86). Bununla birlikte alüminyum reaktif oksijen türlerini üreterek lipid, protein ve DNA oksidasyonuna neden olmaktadır (84).

2.2.1. Alüminyumun Vücuda Girmesi

Alüminyumun vücuttaki absorpsiyonu çok düşüktür. Fakat başka birçok faktör absorpsiyonu artırabilir. Alüminyumun kendiliğinden intestinal absorpsiyonu %1 kadar düşüktür fakat birçok organik diyet bileşenleri alüminyum absorpsiyonunu artırabilirler (69). Alüminyumun intestinal absorpsiyonunun artması aynı zamanda patolojik durumları da artırır. Alzheimer hastalarında alüminyumun gastrointestinal kanaldan atılımının azalmış olduğu görülmektedir. Alüminyum absorpsiyonunun hem aktif transportla hem de pasif transportla olduğu kabul edilmektedir. Madenciler, dökümcüler ve diğer metal işçileri alüminyuma büyük ölçüde maruz kalırlar. Bunlarda alüminyum inhalasyon yoluyla ve gastrointestinal sistem yolu ile absorbe edilir (87).

Kozmetik ürünler, ter önleyiciler ve deriye uygulanan ilaçlarda bulunan alüminyum'un deriden önemli miktarda emilmediği bildirilmiştir (88).

2.2.2. Vücutta Alüminyumun Dağılımı

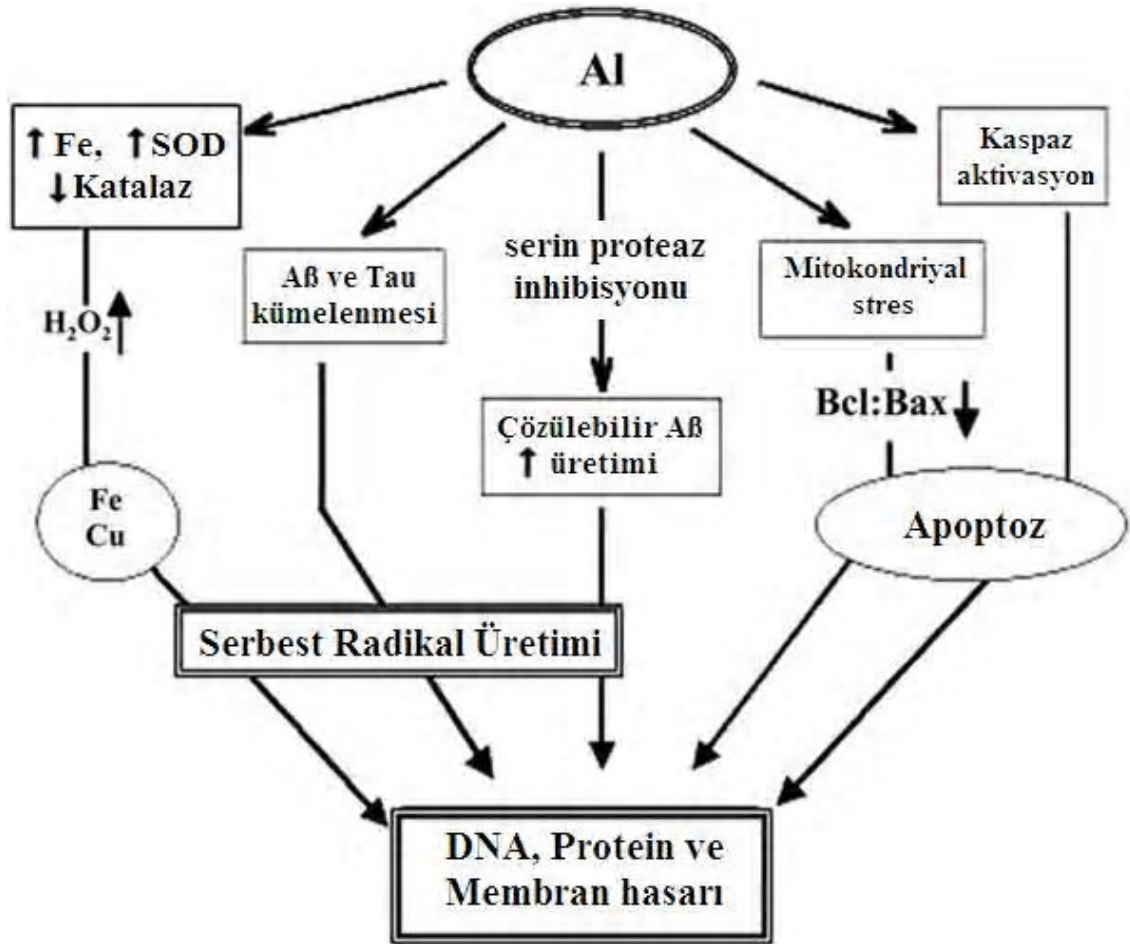
Sağlıklı bir insanda toplam alüminyum miktarı yaklaşık 30-50 mg'dır (88). Alüminyuma maruz kalmış insanlarda ve alüminyum tedavisi görmüş deney hayvanlarında alüminyumun çeşitli dokularda eşit olmayan dağılımı rapor edilmiştir (89). Genelde insanlarda vücudun total alüminyum miktarının yarısı iskelette, dörtte biri de akciğerlerde bulunur. Ancak Şekil 3'de görüldüğü gibi vücutta alüminyumun biriktiği önemli bir yer de beyindir. (90) Deney hayvanlarında yapılan çalışmada kemikten sonra artmış alüminyum seviyelerinin farklı organlarda ki sırası; korteks > böbrek medulla > karaciğer > testis > iskelet kası> kalp > beyin'dir. Yaş ilerledikçe akciğerler, böbrekler ve beyinde alüminyum konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir (91). Alüminyum kanda transferin gibi proteinlere veya daha düşük molekül ağırlıklı ligandlara; küçük peptidlere, nükleotidlere, nükleik asitlere, sitrat, fosfat ve silisik aside bağlanır. Beyin intertisyel sıvısı içinde alüminyum glutamat veya GABA gibi nörotransmitterlere bağlanır. Alüminyum kan beyin bariyerinde ise glia hücreleri ve nöronlarla ilişkilidir. Alüminyum burada fosfat gruplarına bağlanarak toplanır daha sonra alüminyum ATP, Golgi cisimciği ya da endoplazmik retikulum'a bağlanarak nükleus'a yaklaşır. Alüminyum burada nükleer kromatinleri bulur.

2.2.3. Alüminyumun Hücrelere Katılımı

Hedef organlarda birikmiş alüminyum hücre içerisinde düzgün bir şekilde dağılmamıştır. Alüminyum lizozom, hücre çekirdeği ve kromatinde birikir. Çekirdek içerisindeki intranükleer alüminyum ve nörofibriler yumağın oluşumu (alüminyum nörotoksisitesinin bir işaretidir) arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (92). Alüminyum sitozolik, mitokondriyal, lizozomal ve çekirdek bileşenlerinde bulunmaktadır. Nöronal hücrelerde alüminyumun çekirdekte biriktiği gözlenmiştir.

2.2.4. Patofizyolojik Değişiklerin Oluşumunda Alüminyumun Rolü

Şekil 2.3'de görüldüğü üzere; Alüminyumun toksisitesi tam olarak ortaya çıkarılmasına rağmen işlevsel mekanizması yeterince anlaşılmamıştır. Alüminyumun beyin, karaciğer, kemik kasları ve kemik iliği üzerindeki toksik etkileri ortaya konulmuştur (93). Böbreklerde alüminyumun intralizozomal birikim mekanizması metallerin atılmasını sağlar. Fakat diğer dokularda bazı spesifik toksik etkiler bulunmaktadır. External dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozabilir veya onları öldürebilir.



Şekil 2.3. Alüminyum toksisitesinin götürdüğü olası yol; serbest radikal oluşumu nöronal hücre ölümüne yol açar (94).

2.2.5. Alüminyum Birikiminin Nöropatolojilerle İlişkisi

Alüminyum çevrede geniş dağılımı olan nörotoksik bir madde olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar alüminyumun Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların oluşumunda bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (95, 96, 97). Alzheimer hastalığının patogenezi ile alüminyum arasında bir bağlantının olabileceği uzun yıllardır tartışılmaktadır (98, 53). Alzheimer hastası olmayan yaşlılarla Alzheimer hastalığı olanlar karşılaştırıldığında aynı yaştaki Alzheimer hastası olan yaşlılarda alüminyum içeriği daha fazladır (99). "Alüminyum hipotezi" olarak adlandırılan çeşitli nörotoksikolojik, analitik ve epidemiyolojik bulgulara dayanan bir hipotez 1960 yılında önerilmiştir. Alüminyum ve Alzheimer hastalığı arasındaki bağlantı Klatzo ve ark.'nın bulguları ile ilk 1965 yılında görülmüştür (98). Çeşitli

çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyindeki nörofibriler yumaklarda (NFY) ve senil plaklarda alüminyum varlığı rapor edilmiştir (100). Deney hayvanlarında intraserebral alüminyum uygulaması sonrası görülen nörofibrilerdejenerasyon ile Alzheimer hastalarının beyinlerinde bulunan NFT' ler arasında benzerlikler görülmüştür. 1970' lerde, diyaliz çözeltileri veya farmakolojik bileşiklerdeki alüminyumun, diyaliz hastalarında demansa neden olduğu bulunmuştur. Yumoto ve ark. larının detaylı analizlerinde (transmisyon elektron mikroskobu ile kombine enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi- TEMEDX) senil plaklarda alüminyum varlığı tespit edilmiştir (98). Alzheimer hastalarının beyinde oluşan lezyonlar serbest radikallerin saldırısıyla ilişkilidir ve alüminyumun serbest radikal oluşumunda katalitik aktivitesi olduğu gösterilmiştir (54). Alüminyum, membrandaki voltaj bağımlı iyon kanallarında, nörotransmitter salımında ve glutamat metabolizmasında değişiklikliğe yol açarak nöral hücrelere zarar verebilir (101, 102).

İnsanlarda gelişen bazı nörolojik hastalıklar alüminyum intoksikasyonuna yorulmaktadır. Bunlar hafıza kaybı, titreme, irkilme, denge bozukluğu, merak kaybı, ataxia, myoklonik irkilme ve kusma ile kendini gösterir (103). Son yapılan epidemiolojik, nöropatolojik ve biyokimyasal çalışmalar da Alzheimer hastalığının patogenezi ile alüminyumun nörotoksisitesi arasında önemli bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir.

Alüminyum farklı yollarla sinir sistemini etkiliyor olabilir. Bu yollar: 1) glukoz metabolizması ile interfere olarak asetilkolinin prekürsörünü indirgenmiş forma dönüştürüp ve katekolaminin katekol kısmı ile bağlanmasını sağlıyor olabilir 2) Na^{+} - K^{+} - ATPaz ve Ca^{+2} - Mg^{+2} -ATPaz'ın presneptik nöronal membran ile nörotransmitterlerin salınmasındaki değişikliklerden etkilenmesi olabilir 3) Kanalların üzerine veya içine kompetitif inhibitör faktör olarak bağlanıp intrasellüler homeostazisin düzenlemesini sağlıyor olabilir 4) cAMP'nin artması olabilir 5) Fosforilasyonun değişimi, proteolizis, transport ve sentezin sitoskeletal proteinlerde değişimlerin etkisi ile olabilir 6) Genomik yapıların genel olarak etkilenmesi olabilir 7) Oksidatif hasar dahil beyin fosfolipitlerinin lipit peroksidasyonu olabilir (104).

Alüminyum ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki araştırılırken alüminyumun toksisitesi, alüminyumun Alzheimer hastalarının beyinlerinde yüksek oranda bulunması ve içme suyunda yüksek alüminyum düzeyleri olan bölgelerde daha sık Alzheimer

hastasının saptanması dikkat çekmiştir (105). Alüminyum'un demir, bakır ve çinkonun yanı sıra plaklarda gösterilmesi ve nörotoksik olduğunun bilinmesi bu vurguyu artırmaktadır. Diğer yandan alüminyumun Alzheimer hastalığı ile doğrudan ilişkili olmayabileceğine dair bulgular vardır, Örneğin: Alüminyum toksisitesinin sebep olduğu plaklar Alzheimer'den farklı olarak nörofibriler demetlerden oluşur. Diyalizde görülen alüminyum ensefalopatisiyle Alzheimer kliniği birbirine benzememektedir (106).

İn vitro bir çalışmada alüminyum asetilasetatin hücre membranlarında bulunan lipidlerin moleküler yapılarını ve biyofiziksel ve fizyolojik yapısını değiştirdiği görülmektedir (107). β -amiloid'in oluşumu ve birikmesi alüminyum tarafından etkilenmektedir. Alüminyum aynı zamanda tau proteinlerinin ve diğer nörofibriler proteinlerin agregasyonunu tetikler.

Aminerjik nörotransmitterler ve aminoasit nörotransmitterlerde meydana gelen bölgesel hasarlar alüminyuma bağlı nörotoksitenin oluşumunda önemli katkı sağlamaktadır (108).

İçme suyundaki alüminyumun ratlara kronik olarak verilmesi beyinde farklı morfolojik değişimlere neden olabilir. Çalışmalarda nöronal yoğunluğun pyknosis gibi dejeneratif değişimlerin, vakuolizasyon, kromatin kondensasyon ve diğer iskelet-kas ve serebrovasküler anormalliklerin oluşumunun kanıtlanması sağlanmıştır (109). Mikroskobik olarak demyelinizasyon ve alüminyumun aynı zamanda fosfor bileşenlerinin varlığını tespit etmişler. Beyin ve spinal kord nöronların dentritlerinde ve perikardiya da nöroflamentlerin birikmesi normal gibi görünmektedir (110). Alüminyum intoksikasyonu aksonal şişkinliklere neden olur. Alüminyum intoksikasyonunda purkinje hücrelerinin bozulmasıyla serebral atrofi rapor edilmiştir. Çok yaşlı insan beyinde serebellar purkinje hücrelerinde alüminyumun neden olduğu benzer durumlar gözlenmiştir (111).

Alüminyum konsantrasyonu litrede 100 μ g (mikrogram)'ın üstünde ise Alzheimer hastalığı riski 2,5 kat artar şeklinde yayınlar vardır ve özellikle içme suyuyla ilgili olarak 13 epidemiyolojik çalışmanın 9 (dokuz)'unda bu ilişki vurgulanmıştır (105).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde serbest oksijen radikallerinin oluşumunu kolaylaştıran, antioksidan eksikliğine yol açan ve amiloid beta agregasyonunu artıran metallerden demir, alüminyum, bakır ve çinko düzeyleri yüksek bulunmuştur. (112).

2.2.6. Ekstranöral Sistemde Alüminyumun Etkileri

2.2.6.1. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Alüminyum en çok iskelet sisteminde birikmektedir. Yapılan çalışmalarda alüminyumun ilk önce kemikte depo edildiği fakat yaşlılıkta osteoproz ile beraber kemiklerin demineralizasyonu ile alüminyumun beyin dahil diğer organlara transfer olduğu rapor edilmiştir. Alüminyumun neden olduğu musculoskeletal sistem toksisitesinin genel özelliği; osteomalazi, kemik ağrısı, proksimal miyopati ve vitamin D terapisine cevabın yetersiz olmasıdır. (113).

2.2.6.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

İnhale edilmiş alüminyumun etkileri başlıca respiratör sistemde görülür. Alüminyum endüstrisinde çalışanlarda astım, öksürük, akciğer fibrosisi ya da pulmoner fonksiyon bozukluğu gibi hastalıkların arttığı rahatlıkla gözlemlenebilir. Bu hastalarda yapılan biyopsi örneklerinde pulmoner alveoler proteinozisi göstermiştir (114). Fakat bu etkilerin sadece alüminyuma bağlı olduğu kesin değildir.

2.2.6.3. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Alüminyumun birikimine kalpte de rastlanmıştır. Hemodiyalizli hastalarda alüminyumun olduğu kısımda kardiyak hipertrofi gözlenmiştir. Miyokardiyal hücrelerde lizozomlarda alüminyum birikimi olabilir ve hemodiyaliz hastalarında ani ölüm ve yaygın aritmi ile kardiyomiyopati ve miyokardiyumda alüminyum birikmesi arasında bilinen bir ilişki vardır (115).

2.2.6.4. Hepatobiliar Sistem Üzerine Etkileri

Alüminyumun yüksek birikimine rağmen karaciğer fonksiyonu bilier eksreksiyonundan dolayı nadiren etkilenir. Bazı durumlarda intrasellüler depolar çok büyük miktarlarda içerirler ki bu hepatositleri yok eder (115). Alüminyumun karaciğerdeki anomalileri serum safra asit konsantrasyonunun artması, glukonil transferaz aktivitesi artması, oksidaz seviyelerinin ve safra akıntısının artmasıdır. Ayrıca kolesta ile ilgili olan safra asitleri ile taurin konjugasyonunun arttığı rapor edilmiştir (116).

2.2.6.5. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

İnsanlarda ve hayvanlarda paratroid hormon seviyeleri alüminyum ile bozulur. Alüminyum kronik renal yetmezlik durumunu, sekonder hiperparatroidizmi ve paratroid

fonksiyonun gelişimini etkilediği gösterilmiştir (117). Alüminyumun direk olarak paratroid sekresyonunu inhibe eder. Bunun yanında alüminyumun hafif sekonder hiperparatroidizmde ve yeni hemodiyaliz hastalarında paratroid hormon seviyelerindeki değişiklik ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (118).

2.2.6.6. Kan ve Hemopoietik Sistem Üzerine Etkileri

Mikrositik hipokromik anemi ya da kırmızı kan hücrelerinin azalmış seviyeleri hemopoietik sistemde alüminyum toksisitesinin göstergesidir. Ratlara alüminyum klorür verilmesinden üç hafta sonra hemoglobin, hematokrit, ortalama korpusküler hemoglobin kütlesi ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür (119). Aynı şekilde tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da alüminyumun anemiye neden olduğu gösterilmiştir. Alüminyumun kemik iliğindeki enzimlerin azalması ile etkisini artırdığı gösterilmiştir (120).

2.2.6.7. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Yaşlı ratlarda yapılan çalışmalarda testislerinde yüksek miktarda alüminyum bulunmuştur. Erkek ratların cinsel hareketleri alüminyum klorid enjeksiyonu ile baskılanmıştır. Alüminyum kloridin testislere enjeksiyonundan sonra iki gün içinde odaksal (focal) nekrosis ve yedi gün içinde de tüm spermatozoaların yıkımı görülmüştür. Ayrıca alüminyum enjeksiyonundan sonra testis ağırlığı ve seminal kesecik ağırlıklarında azalma görülmüş. Farelerde alüminyum sülfatın kronik olarak bulunması testislerde ağırlığın azalmasının yanı sıra tubüllerin büzülmesine ve spermatojenik azalmalara neden olur. Erkek ratlarda gonadotoksik etkiler ve gebe ratlarda fetal ölüm ile ilişkili maternal ölümün alüminyum klorid'ten kaynaklandığı rapor edilmiştir. Alüminyum kloridin erkek ratlarda gonadotoksik etkilere ve gebe ratlarda fetal ölüm ile ilişkili maternal ölüme yol açtığı rapor edilmiştir. (121).

2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar,

mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (89). Bu serbest radikalleri sınıflayacak olursak; Reaktif oksijen türleri olarak: 1.Süperoksit Radikalleri($O_2^{\cdot-}$), 2.Hidroksil Radikalleri ($OH^{\cdot}$), 3.Hidrojen Peroksit (H_2O_2), 4.Hipoklorik Asit ($HOCL$), 5.Singlet O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) sıralanabilir bir de Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO^2 , NO^+ , NO^-) örnek gösterilebilir.

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksil ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanmaya neden olurlar (122).

Serbest radikallerin DNA atakları; mutasyonlara ve hücre ölümüne yol açarlar. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerleri, kontrolsüz baz dizilimini, zincir kırılmalarını ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır.

2.3.1. Serbest Radikallerin Beyin Dokusu Üzerine Etkileri

Alzheimer hastalığının etiyopatogenezi ile ilişkili hipotezlerden biri de oksidatif stres hipotezidir (123). Alzheimer hastalığının başlangıcında ve ilerlemesinde oksidatif stresin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Alzheimer hastalığında oksidatif stres kendini; artan okside olmuş protein seviyesi, artan glikasyon son ürünleri, lipid peroksidasyon son ürünleri, peroksitler, alkoller, aldehitler, serbest karboniller, ketonlar gibi toksik türlerin oluşumu, moleküler ve mitokondrial DNA daki oksidatif değişiklikler ile göstermektedir (124).

Alzheimer hastalığında reaktif oksijen türlerinin birikmesinin nedenleri; mitokondriyal disfonksiyon, solunum zincirindeki kusur sonucu serbest oksijen türlerinin aşırı oluşumu ve ekstraselüler $A\beta$ agregasyonu gibi faktörler sıralanabilir. Buna ek olarak, $A\beta$ plaklar hidrojen peroksit oluşumunu doğrudan da uyarabilirler. Dolayısıyla serbest radikaller mitokondriyal biyokimyasal reaksiyonlar, mikrogial aktivasyon ve $A\beta$ plakları tarafından üretilebilir (124).

Beyin dokusu hücre membranlarındaki fazla miktardaki doymamış yağ asitleri, fazla oksijen tüketmesi, yüksek demir içeriği ve düşük anti-oksidatif enzim aktiviteleri sebebiyle oksidatif hasara çok duyarlıdır (124, 125). Bu bağlamda hafif kognitif bozukluğu olanların ve Alzheimer hastalarının santral sinir sistemlerinde ve periferik dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyesinin yüksek olduğu, antioksidan enzimlerden özellikle glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutas aktivitelerinin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (124).

Serbest oksijen radikallerin üretimindeki artış; antioksidan kullanımını artırır ve antioksidan kapasitesinin düşmesine neden olur. Bu kısır döngü vücudun oksidatif atağa karşı korunmasını azaltır (125).

Yaşa bağlı hafıza bozuklukları beyindeki ve plazmadaki antioksidan savunma mekanizmasının azalmasıyla ilişkilidir. Serbest oksijen radikallerini (ROS) temizleyen glutatyon (GSH) , antioksidan savunma sisteminin önemli bir unsurudur. Yaşla birlikte azalan GSH seviyesi oluşan ROS temizlenmesine yeterli gelmez ve oksidatif strese yol açar (124).

2.4. Bal

Bal; “bitkilerin çiçeklerinde bulunan nektarların ya da bitkilerin canlı kısımları ile bazı eşkanatlı böceklerin salgıladığı tatlı maddelerin bal arıları (*Apis mellifera*, *Apis mellifica*) tarafından toplanması, organizmalarında bileşimlerinin değiştirilip petek gözlerine depo edilmesi ve buralarda olgunlaşması sonucu meydana gelen koyu kıvamda tatlı bir üründür” şeklinde tanımlanmaktadır (126).

Bal; bileşiminde bulunan çeşitli vitaminler, mineraller, organik asitler ve enzimler nedeniyle sindirimi kolay, besleyici ve pek çok hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici özellik gösteren fonksiyonel bir gıdadır.

2.4.1. Balın Bileşimi

Balın bileşimi arının nektarını aldığı çiçeklerin türüne, iklim koşullarına, arının cinsi ve yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama olarak balın bileşimi Tablo 2.2’deki çizelgedeki gibidir (126).

2.4.1.1. Balın Kimyasal Bileşimi

Tablo 2.2. Balın Kimyasal Bileşimi (127).

Bileşim Maddeleri	Ortalama Miktarı (g/100 g)	Bileşim Maddeleri	Ortalama Miktarı (mg/100 g)
Su	17.10	Riboflavin (B2)	0.04
Fruktoz	38.50	B6 vitamini	0.02
Glukoz	31.00	Potasyum	52.00
Maltoz	7.20	Kalsiyum	6.00
Sakkaroz	1.50	Sodyum	4.00
Diğer karbonhidratlar	4.00	Fosfor	4.00
Toplam Protein	0.30	Mağnezyum	2.00
Kül	0.20	Selenyum	0.80
C vitamini	0.50 mg	Demir	0.42
Niasin	0.12 mg	Manganez	0.08
Pantotenik asit	0.07 mg	Bakır	0.04
Kalori (kkal.)	304		

Tablo 2.2'deki verileri ayrıntılı olarak ele alacak olursak: Nem; Nektarın arılarca olgunlaştırıldıktan sonra kalan kısmıdır. %16-22 oranında değişir. Bal daki nem içeriği balın muhafazası için önemli rol oynar. Balın nem oranı; nektarın kompozisyonu, üretim aşamasındaki dış etkenler (sıcaklık, nem gibi), süzme gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Karbonhidratlar; balın vizkosite, tatlılık, enerji değeri gibi özelliklerini belirler ve kuru maddenin %90-95 ini oluşturur. Monosakkaritler, disakkaritler, trisakkaritler ve yüksek şekerlerden oluşur. Monosakkaritlere örnek olarak glukoz ve fruktoz söylenebilir. Baldaki fruktoz oranı glukoz oranından yüksektir. Disakkaritlere örnek olarak maltoz, sukroz, izomaltoz, nigeroz ve turanoz verilebilir. Trisakkaritlere ise melezitoz, erloz, panoz, maltotrioz, kestoz, izopanoz, sentoz örnek verilebilir. Yüksek şekerlere ise izomaltotetroz, izomaltopentoz, dekstrantioz örnek verilebilir. Organik asitler; bala ait olan tadını ve aromasını verirler. Glukonik asit, formik asit, laktik asit, sitrik asit, maleik asit, malik asit, butirik asit, oksalik asit gibi. Mineraller; ortalama %0,17 oranındadır. K, Cl, S, Na, Ca, P, Mg, Si, Cu, Mn ve Fe gibi. Enzimler; bala herhangi bir besleyici katkıları yoktur ama balın kalitesi hakkında bize bilgi verir.

Çünkü ısıtılma işleme uğrayan baldaki enzimler yapısal bozunmalara uğrarlar. Diyastaz, intervaz gibi. Amino asit ve proteinler; Prolin, fenilalanin gibi. Baldaki prolin kaynağı nektar değil, bal arısının kendi katkısıdır. Vitaminler; tiamin, riboflavin, biotin, niasin, folik asit gibi. Antioksidan aktivite açısından önemlidirler. Aroma verici olarak da aldehit, keton ve alkollerdir. Bunun yanı sıra lipidler, polifenoller, toksik maddeler, partiküler yapılar da balın yapısına girer.

2.4.1.2. Balın Fiziksel Özellikleri

Tablo 2.2’de görüldüğü gibi balın %17.10’unu su, kalanını katı madde oluşturmaktadır. Katı madde içinde fruktoz, glukoz, maltoz ve sakkaroz olmak üzere şekerler önemli bir paya sahiptir. Ayrıca az miktarda protein, bazı B grubu vitaminler, C vitamini ve çeşitli mineraller de bulunmaktadır (127). Bal, içerdığı başta glukonik asit olmak üzere bütirik, asetik, formik, laktik, süksinik, malik, sitrik ve okzalik asitler gibi organik asitler nedeniyle asidik bir gıdadır. Ortalama olarak asitliği %0.57 (%0.017–1.17) olup, pH’sı 3,9 (3.4–6.1)’dur (127).

2.4.2. Balın Biyolojik Özellikleri ve Sağlık Üzerine Olan Etkileri

2.4.2.1. Antimikrobiyal, Antifungal ve Antiparaziter Etki

Balın; şeker konsantrasyonuna bağlı yüksek ozmolaritesi, düşük su aktivitesi, düşük pH sı, hidrojen peroksit (128, 129) üretimi gibi karakteristik özellikleri ve polifenoller, fenolik asitler (kafeik asit, ferulik asit) ve onların türevleri (metil syringate), aromatik asitler, flavonoidler, glukonik asit gibi dissosiyasyon olmayan organik asitler gibi özellikleri antibakteriyel aktivitesi üzerinde etkilidir (130, 131, 133, 133, 134).

Balın antibakteriyel etki gösterdiği bakteriler arasında *Staphylococcus aureus* (135, 136, 137, 148, 139) , *Streptococcus mutans* (134), *Streptococcus pyogenes* (139), *Escherichia coli* (135, 139), *Bacillus subtilis* (140), *Pseudomonas aeruginosa* (138, 139), *Enterobacter cloaca*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae* (140) ve *Helicobacter pylori* bulunmaktadır.

Bal tedavisine duyarlı olduğu rapor edilen diğer patojenlerden bazıları *Candida albicans* (144), Rubella virüsü, varisella zoster virüsü (VZV) (141), *Trichophyton mentagrophytes* ve *Leishmania* ‘dır (142).

Yapılan bir çalışmada balın patojen mikroorganizmaların vejetatif formlarından başka, spor formlarına da etkili olduğunu ve bu sayede özellikle *Clostridium botulinum*'un spor formlarını yok edebildiği bildirilmiştir (143).

Bir diğer çalışmada, balın 7 tip mikroorganizma (*Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium*, *S. sonnei*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) üzerine katalaz enzimi ile birlikte etkileri araştırılmış, sonuçta balın bu bakterilerin gelişmesini yavaşlattığı ve özellikle *Bacillus cereus*'un üremesini tamamen durdurduğu, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *Shigella sonnei*'nin ise üremesinin engellenmesinde %25 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, koyu ve açık renkli ballar kullanılmış olup, koyu renkli balların açık renkli ballara göre gıda kaynaklı patojenlerin üremesini engelleyici etkilerinin daha fazla olduğu da ortaya çıkarılmıştır (144).

2.4.2.2. Antiinflamatuvar Etki

Antiinflamatuvar etki, baldaki polifenolik bileşiklerin varlığına ve kısmen de nitrik oksit inhibisyonuna bağlı olabilir. Balın genellikle yara tedavisinde kullanımı vardır. Yaralara karşı şifalı etkinin antioksidan, anti-inflamatuvar ve antibakteriyel etkilerine bağlı olduğu öne sürülmüştür (145).

Maghsoudi H. Ve ark. (2011) çalışmalarına göre yanık tedavisinde Mafenide asetat ile karşılaştırıldığında, balın daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (146).

İltihaplı bağırsak hastalığı olan ratlarda intrarektal bal uygulaması myeloperoksit aktivitesini önemli ölçüde azaltır. Bu olay düşük düzey kolonik MDA seviyesi ile ilişkilidir, NO içeriği değişmemiştir. Son yapılan bir çalışma bal ve ekstratının rat inflamasyon modelinde NO ve PGE2 üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (147).

2.4.2.3. Antioksidatif Etkisi

Balın bir diğer özelliği de antioksidatif etkisidir. Balın bu etkisi sayesinde insanları, oksidatif olaylar sonucunda oluşabilecek bir takım rahatsızlıklara özellikle kansere, kardiyovasküler kollapsa ve şeker hastalığına karşı koruduğu bildirilmektedir (148).

Bala antioksidan özelliğini veren maddeler: Flavonoidler (apigenin, pinobanksin, pinosembrin, kaempferol, galangin, luteolin, hesperetin vb.) ve fenolik asitler (kafeik, ferulik, ellagik, klorogenik asit vb.) gibi polifenoller, 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF),

tiamin, riboflavin, α - tokoferol, askorbik asit gibi vitaminler, salisilik asit, sülfidril grupları, karotenoid türevleri, glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler, organik asitler (glukonik, sitrik, malik asit), amino asitler ve proteinlerdir (132, 149, 150). Fenolik asit miktarına bağlı olarak değişen balın rengi de antioksidan özellik hakkında bilgi verebilir. Fenolik asit düzeyi arttıkça balın rengi koyulaşır ve dolayısıyla antioksidan özelliği artar (150, 151).

Polifenollerin peroksil radikallerini temizlemesi molekül yapısındaki yüksek hidrojen hareketliliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (149).

Bal tüketimi plazma antioksidan seviyesini artırır. Antioksidan düzeyinin artması insan sağlığı için koruyucu bir faktör olarak değerlendirilebilir (151).

Mohamed M. Ve ark.(2011) sıçanlarda sigara dumanına bağlı testiküler hasar ve oksidatif strese karşı balın etkisini araştırmışlar ve balın testiküler hasar ve oksidatif strese karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (152).

N.M. Effendy ve ark. (2012) yaptığı çalışmada Tualang balının antioksidan ve antiinflamatuvar etkisine bağlı olarak postmenapozal osteoporozda fayda sağladığını göstermişler ve Tualang balının bu hastalıkta alternatif bir tedavi olabileceğini söylemişlerdir (153).

R. M. Galal ve ark. (2012) çalışmalarında parasetamol ile indüklenen oksidatif strese karşı bal kullanılarak hepatoprotektif etki sağlanmışlardır (154).

2.4.2.4. Antimutajenik ve Antitümör Etki

Balda bulunan bazı polifenoller; kafeik asit, kafeik asit fenil ester, krisin, galangin, kuersetin, kamferol, acacetin, Pinocembrin, pinobanksin ve apigenin kanserin önlenmesi ve tedavisinde umut verici farmakolojik ajanlardır (155).

Balın, mesane kanseri, kolon kanseri (156), osteosarkoma, meme kanseri ve fibrosarkom gibi hastalıklarda antiproliferatif etkileri gösterilmiştir (157).

Yapılan bir çalışmada, deney farelerinde oluşturulan yaralara tümör implantasyonları yapıldıktan sonra, tümördeki gelişme incelenip, gelişme gösteren tümörlerin üzerine sürülen balın tümör gelişimini yavaşlatıcı etki gösterdiği görülmüştür (158).

Yapılan bir diğ er çalışmada ise, balın %6-12' lik hazırlanan solüsyonlar halinde hastalıklı doku içerisine veya oral olarak uygulanmasının idrar kesesi kanserine karşı olumlu etkileri olduğu, özellikle T-24, MBT-2, RT- 4, 253-J tümör hücrelerinin büyümesini yavaşlattığı bildirilmiştir (159).

Orofaringeal bölge kanserine karşı radyoterapi ile radyoterapi ve topikal olarak bal kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada, bal ile birlikte yapılan radyasyon uygulamalarının daha başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (160).

2.4.2.5. Çeşitli Fizyolojik Etkileri

Yapılan bir çalışmada günlük 1,2 g/vücut ağırlığı (kg) bal takviyesi ile insanların kan serumunda monositler (%50 oranında), demir (%20 oranında), bakır (%33 oranında), lenfosit, eozinofil, çinko, magnezyum, hemoglobin ve hematokrit y zdelinde hafif bir artış gözlemlenmiş iken ferritin (%11 oranında), im noglobulin E (%34 oranında), aspartat aminotransferaz (%22 oranında), alanin transaminaz (%18 oranında), laktik asit dehidrojenaz (%41 oranında), kreatin kinaz (%33 oranında) ve açlık şekerinde (%5 oranında) ise azalma gözlenmiştir (132).

2.4.2.6. Ağız Sağlığı  zerine Etkileri

Balın diş için zararlı olup olmadığına dair birçok tartışma vardır. Çok güçlü bir antimikrobiyal bal olan Manuka balı, dental plak gelişimi ve dişeti iltihabına karşı olumlu bir etkiye sahiptir (161).

Yapılan çalışmalarda, balın özellikle periodontal hastalıklara, ağız ülserlerine ve diğ er birçok ağız problemlerine iyi geldiği tespit edilmiştir. Dişlerin çürümesine neden olan etkenlerden Streptococcus mutans'a'nın üremesine karşı bazı balların engelleyici etkisinin olduğu bildirilmiştir (162).

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalara göre meyve suyu tüketiminden 10 dakika sonra diş erozyonu gözlenirken bal alımından 30 dakika sonraki erozyon çok zayıf olarak ölçülmüştür. Bu etki balın kalsiyum, fosfor ve flor düzeyleri ve diğ er kolloidal bileşenlerin rolü olarak açıklanabilir (132).

2.4.2.7. Gastrointestinal Sistem  zerine Etkileri

Balın H.pylori' nin gelişimini inhibe edici özelliği olduğunu ve bu nedenden dolayı mide ülseri hastalığının gerilemesinin sağlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur bu

yüzden antibakteriyel özelliğe sahip balın mide ülserine karşı çözüm olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (132).

Soğuk balın midedeki asit sekresyonunu stimüle ederken, aksine sıcak balın asit sekresyonunu inhibe ettiği dolayısıyla, sıcak balın midede yüksek asidite sonucunda ülserleşmenin ortaya çıkmasına engel olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (163).

Mahgoup ve arkadaşları, deneysel olarak 4 gün boyunca kolitli farelere bal verip, sonrasında alınan biyopsi örneklerinin biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerinde, balın kolitiste gözlenen asetik asit indirgemesine karşı etkili olduğunu ve kolitisteki yıkımlanmanın azaldığını saptamışlardır (164).

Gharzouli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada glukoz, fruktoz, sukroz, maltoz ve bal oral yolla farelere verildikten sonra yapılan histopatolojik incelemelerde, mide lezyonlarının korunduğu, kanlı mide lezyonlarında büyük oranda iyileşme sağlandığı ve mide asit içeriğinin düzeldiği tespit edilmiştir (165).

C. Nzeako ve ark. Muscat bölgede satılan çeşitli marka balların H. pylori tedavisinde kullanılan iki farklı antibiyotik olan amoksisilin veya klaritromisin ile bal arasındaki sinerjinin olup olmadığını öğrenmek amaçlı çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada kullanılan bal ve antibiyotikler arasında sinerji gözleyememelerine rağmen üçlü tedavi ile birlikte kullanılan balın gastrit ve duodenal ülser hastalarında H. pylori eliminasyonunu hızlandırmaya yardımcı olduğunu ortaya koymuşlardır (166).

Bebekler ve çocuklar ile yapılan klinik çalışmalarda bal, bakteriyel ishal süresini kısaltmaktadır (132).

Balın 2, 4, 6, 8 g /100 g protein konsantrasyonlarıyla beslenen sıçanlarda protein ve yağın sindirilebilirliğinin iyileştiği gösterilmiştir (132).

2.4.2.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Balın sağlıklı bireylerde ve yüksek risk faktörleri olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini düzelttiği tespit edilmiştir. Yaghoobi ve ark. çalışmalarında total kolesterol, LDL, C reaktif protein seviyelerinde azalma ve HDL seviyesinde artma gözlenmiştir (167).

Kardiyovasküler hastalıklarda yüksek düzeydeki nitrik oksite (NO) karşı balın koruyucu bir işlevi olabilir (134). Bununla birlikte Owoyele V. ve ark. çalışmalarında doğal balın NO seviyesini azalttığını göstermişlerdir (141).

Baldaki fenolik bileşiklerin anti-trombotik, anti-iskemik ve anti-oksidan etkileriyle koroner kalp hastalıklarında koruyucu etkisi vardır. Flavonoidler: koroner vazodilatasyonun iyileştirilmesi, kanda trombositlerin pıhtılaşma yeteneğini azaltılması ve okside LDL' nin önlenmesi ile koroner kalp hastalığı riskini azaltır (168).

2.4.2.9. Diğer Bazı Etkiler

Zaid ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yumurtalıkları alınan sıçanlarda Tualang balının iki haftalık tüketimi ile kemik yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir. Tualang balının kemik üzerindeki bu olumlu etkisi flavonoidler ve fenolik asitler gibi antioksidanlar nedeniyle olduğu tespit edilmiştir (153).

Çeşitli çalışmalar bal takviyesinin pankreası oksidatif hasara karşı koruduğunu ve daha iyi glisemik kontrol ile insülin salımının artırılabilirdiğini göstermiştir (169).

Akanmu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada antinosiseptif modellerde balın önemli ölçüde ağrı reaksiyon süresini artırdığı ve zorunlu yüzme testinde Idanre balının antidepresan etkisi olduğu gösterilmiştir (170).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan bu çalışmada Wistar Albino türü dişi yetişkin (22 haftalık) sıçanlar (150-200 gram) 5 gruba (her grupta 12 sıçan) ayrılmıştır (Toplam 60 sıçan). Birinci grup kontrol grubu olarak, ikinci gruba sadece alüminyum klorür (günlük 4,2 mg/kg, intraperitoneal olarak 3 ay süreyle), üçüncü gruba alüminyum klorür (günlük 4,2 mg/kg, intraperitoneal olarak 3 ay süreyle) ve doğal bal (günlük yaklaşık 0,1 g/kg, içme suyuna katılarak ile 3 ay süreyle), dördüncü gruba alüminyum klorür (günlük 4.2 mg/kg, intraperitoneal olarak 3 ay süreyle) ve doğal bal (günlük yaklaşık 1 g/kg, içme sularına katılarak ile 3 ay süreyle), beşinci gruba alüminyum klorür (günlük 4.2 mg/kg, intraperitoneal olarak 3 ay süreyle) ve doğal bal (günlük yaklaşık 10g/kg, içme sularına katılarak ile 3 ay süreyle) uygulanmıştır. 3 ayın sonunda hayvanlar öldürülerek beyin dokusu çıkarılmış ve histolojik yöntemlerle incelenmiştir.

Histolojik yöntemler şu şekildedir: Dokular gümüş boyama (silver nitrate) ile boyanarak bu preparatlar Alzheimer hastalığı için patognomik olan nörofibriller yumaklar ve amiloid plaklar açısından incelenmiştir. Ayrıca dokularda immunohistokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda nörofibriller yumaklardaki ana protein olan hiperfosforile tau ya karşı antikor [p-Tau'ya karşı (Ser 262) tavşan poliklonal IgG antikor (sc-101813 veya muadili)] ve amiloid plaklardaki ana protein olan amiloid beta'ya karşı antikor [tavşan poliklonal antikor (ab68896 veya muadili)] kullanılmıştır. Bu antikorlarla lezyonlarda tau ve amiloid beta proteininin varlığı araştırılmıştır. Bu histolojik çalışmalar Erciyes üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Doğal balın Gıda tebliğine uygunluğu Ankara Gıda Kontrol Laboratuvarında yapılan analizle ispatlanmıştır.

Sunulan bu çalışmada kullandığımız bal (Şemdinli, Türkiye) Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ankara Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğünde analiz edildi ve çıkan sonuçlar Tablo 3.1’de özetlendi.

Tablo 3.1. Sunulan Bu çalışmada Kullanılan Çiçek Balı Numune Analizi

Yapılan Analizler	Sonuçlar	Ölçüm limiti	Analiz Metodu	Değerlendirme
Suda çözünmeyen madde(%)	0,003		TS 3036	U
Nem oranı (%)	17,4		TS 13365	U
Diastaz Sayısı (DS)	15,0		TS 13364	U
HMF (HPLC) (mg/kg)	14,8		Harmonised Methods of IHC 2002 p;25-77	U
Elektriksel iletkenlik (ms/cm)	0,2		Harmonised Methods of IHC 2002 pp 15-17	U
Prolin tayini(mg/kg)	552,8		Harmonised Methods of IHC 2002 pp 58-59	U
Fruktoz/Glikoz (F/G)	1,3		DIN 10758	U
Fruktoz+Glikoz (F/G) (% m/m)	61,7		DIN10758	U
Serbest Asistlik(meq/kg)	14,0		TS 13360	U
Sakkaroz (% m/m)	TEDB		DIN 10758	
C13 bal (binde)	-24,89		AOC official Method 998:12,2007	DY
C13 protein	-24,58		AOC official Method 998:12,2007	DY
C4 şeker (%)	0		AOC official Method 998:12,2007	U
Protein bal farkı (binde)	0,31		AOC official Method 998:12,2007	U
Naftalin (ug/kg(ppb))	TEDB	2,00	İn House Method D8 iç standart kul. SPME metodu ile GC/MS DE yapılmıştır.	U

Kısaltmalar: U: Uygun, UD: Uygun değil, DY: Değerlendirme yapılamadı, T.E.D.B: Tespit edilebilir düzeyde bulunamadı. Değerlendirmeler Türk Gıda Kodeksi Bal tebliğine (Tebliğ no: 2012/58) göre yapılmıştır.

Sunulan bu çalışmada kullanmış olduğumuz bal, çiçek balı olup (Şemdinli, Türkiye), Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın 27 Temmuz 2012 yılında Resmi Gazete de (sayı: 28366) yayınlamış olduğu Tablo 3.2'deki Türk Gıda Kodeksi Bal tebliğine (Tebliğ no: 2012/58) uygundur (171).

Tablo 3.2. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği (171)

	Çiçek Balı	Salgı Balı	Çiçek ve Salgı Balı Karışımı	Fırıncılık Balı
Nem (en fazla)	% 20	% 20	% 20	% 23
	% 23 Püren (<i>Calluna</i>) ballarında			% 25 Püren (<i>Calluna</i>) kaynaklı fırıncılık ballarında
Sakaroz (en fazla)	5 g/100 g	5 g/100 g	5 g/100 g	5 g/100 g
	10g/100g (Yalancı akasya (<i>Robina pseudoacacia</i>) Adi yonca (<i>Medicago sativa</i>) Menzies Banksia (<i>Banksia meziesii</i>) Tatlı yonca (<i>Hedysarum</i>) Kırmızı okaliptüs (<i>Eucalyptus camadulensis</i>) Meşin ağacı (<i>Eucryphia lucida</i> , <i>Eucyrphia milliganii</i>) ve Narenciye ballarında)	10g/100g (Kızıl çam (<i>Pinus brutia</i>) ve Fıstık çamlarından (<i>Pinus pinea</i>) elde edilen salgı ballarında)		
	15 g/100 g Lavanta çiçeği (<i>Lavandula spp.</i> , <i>Borago officinalis</i>) ballarında			
Fruktoz +Glukoz (en az)	100 g'da 60 g	100 g'da 45 g	100 g'da 45 g	-
Fruktoz / Glukoz	0,9 - 1,4	1,0-1,4	1,0-1,4	-
	1,0-1,85			
	Kestane (<i>Castanea sativa</i>)			
	1,2-1,85 Akasya (<i>Robinia</i>			

Tablo 3.2. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği (171) **Devamı**

	Çiçek Balı	Salgı Balı	Çiçek ve Salgı Balı Karışımı	Fırıncılık Balı
	pseudoacacia)			
	1,0-1,65			
	Kekik (Thymus spp.)			
Suda çözünmeyen madde (en fazla)*	0,1 g/100 g	0,1 g/100 g	0,1 g/100 g	0,1 g/100 g
Serbest asitlik (en fazla)	50 meq/kg	50 meq/kg	50 meq/kg	80 meq/kg
Elektrik iletkenliği	En fazla 0,8 mS/cm (Kocayemiş (Arbutus unedo), Çanotu (Erica), Okaliptus, İhlamur (Tilia spp.), Süprügeçalı (Calluna vulgaris), Okyanus mersini (leptospermum) Çay ağacı (Melaleuca spp), ve Pamuk (Gossipium spp.'dan elde edilenler hariç)	En az 0,8 mS/cm	En fazla 0,8 mS/cm	En fazla 0,8 mS/cm
	En az 0,8 mS/cm (Kestane balında)		En az 0,8 mS/cm (Kestane balı ve salgı balı karışımlarında)	
Diastaz sayısı (en az)	8	8	8	-
	3 (Narenciye balı gibi yapısında doğal olarak düşük miktarda enzim bulunan ve doğal olarak HMF miktarı 15 mg/kg'dan fazla olmayan balda)			
HMF (en fazla)**	40 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	-
Balda protein ve ham bal delta C13 değerleri	-1,0 veya daha pozitif	-1,0 veya daha pozitif	-1,0 veya daha pozitif	-1,0 veya daha pozitif

Tablo 3.2. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği (171) **Devamı**

	Çiçek Balı	Salgı Balı	Çiçek ve Salgı Balı Karışımı	Fırıncılık Balı
arasındaki fark				
Balda protein ve ham bal delta C13 değerlerinden hesaplanan C4 şekerleri oranı (en fazla)	%7	%7	%7	%7
Prolin miktarı (en az)	300 mg/kg 180 mg/kg (Kanola, ıhlamur, narenciye, lavanta, okaliptüs ballarında) 120 mg/kg (Biberiye, akasya ballarında)	300 mg/kg	300 mg/kg	180 mg/kg
Naftalin miktarı (en fazla)***	10 ppb	10 ppb	10 ppb	10 ppb

* Pres balında suda çözünmeyen madde miktarı 0, 5 g/100 g'ı geçemez.

** Üretildiği bölge etiketinde belirtilmek koşulu ile tropikal ülke kaynaklı ballarda HMF miktarı en çok 80 mg/kg olur.

*** Balmumunda naftalin miktarı 10 ppb'den fazla olamaz

Sunulan bu çalışmada kullanılan Wistar Albino suşu 22 haftalık dişi sıçanlar (150-200 g) Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) nin desteğiyle temin edildi.

Deneyler süresince 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık döngü içerisinde sıcaklığı sabit tutulan (21 ± 3 °C) hayvan saklama odasında, her kafeste 4 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Tüm deneyler günün aydınlık periyodunda, sessiz ve sıcaklığı 22-24°C olan odada gerçekleştirilmiştir.

Deneyde kullanılan kimyasallar şunlardır:

Aluminium Chloride Hexahidrat emprove 1kg merck 101084 veya muadili

Pyridine extra pure 2,5 lt merck 107462 veya muadili

Silver nitrate gr for analysis 100 gr merck 101512 veya muadili

Pbs tablet 100 tabs Ambresco E404 veya muadili

Anti-beta Amyloid antibody 100 ug Abcam ab68896 veya muadili

P-tau (ser 262) Antibody 100ug/ml Santa cruz sc-101813 veya muadili

Xylasin hcl 25 ml

Ketamin hcl 10 ml

Deneyin sonunda sıçanlar intraperitoneal ketamin anestezisi altında dekapite edildi. Dekapitasyondan sonra beyin dokuları hızlıca çıkarıldı. Dokuların bir kısmı %10'luk nötral formalin içinde 24 saat fikse edildi. Tespit edilen dokular musluk suyunda yıkandıktan sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflaştırılan dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5–6 µm kalınlığında kesitler Hematoksilen-Eozin ve Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası ile boyandı ve Olympus BX–51 fotomikroskopla incelenerek fotoğraflar elde edildi. Dokuların geri kalan kısımları ise biyokimyasal analizler için kullanıldı.

3.1. İmmunohistokimya

Alüminyum intoksikasyonu ile Alzheimer modelinin oluşup oluşmadığını belirlemek için beta-amiloid ve fosforile Tau (pTau) proteinine karşı antikorlar ile immunohistokimyasal boyama yapıldı. Beta-amiloid (ab-68896) ve pTau (sc-101813) ekspresyonu streptavidin-biotin peroksidaz yöntemiyle tavşan poliklonal antikorları kullanılarak beyin dokularında immunohistokimyasal olarak saptandı. Parafin kesitler öncelikle ksilol ile deparafinize edildi. Deparafinize edilen kesitler dereceli alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildikten sonra antijen geri kazanımı için 95 °C'de 0.01 M sodyum sitrat buffer ile 5 dakika muamele edildikten sonra hızlı bir şekilde oda sıcaklığına alınarak 20 dakika boyunca soğumaya bırakıldı. Sonra kesitler fosfat tamponu (PBS) ile yıkandı ve endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için metanol içinde %3'lük H₂O₂ ile 10 dak. boyunca inkübe edildi. Daha sonraki aşamalar primer antikor olarak tavşan antikorları kullanılan dokulara özel olan boyama kitinin (sc-2051, immunocruz LSAB staining system) prosedürüne göre yapıldı. Kısaca özetleyecek olursak, PBS ile yıkanan dokular zemin boyamasını engellemek için kitte belirtilen dilüsyonda hazırlanan serum blok içinde bir saat inkübe edildikten sonra, kesitler 4 °C'de gece boyunca %5'lik serum blok ile dilüe edilen 5µg/ml poliklonal Beta amiloid ve pTau antikorları ile inkübe edildi. Daha sonra kesitler PBS ile yıkandı ve biyotinli sekonder antikor ile 30 dak muamele edildi. Sonra immünreaksiyon streptavidin-avidin-biotin kompleksi ile güçlendirildi ve kesitler 3,3-P-diaminobenzidin

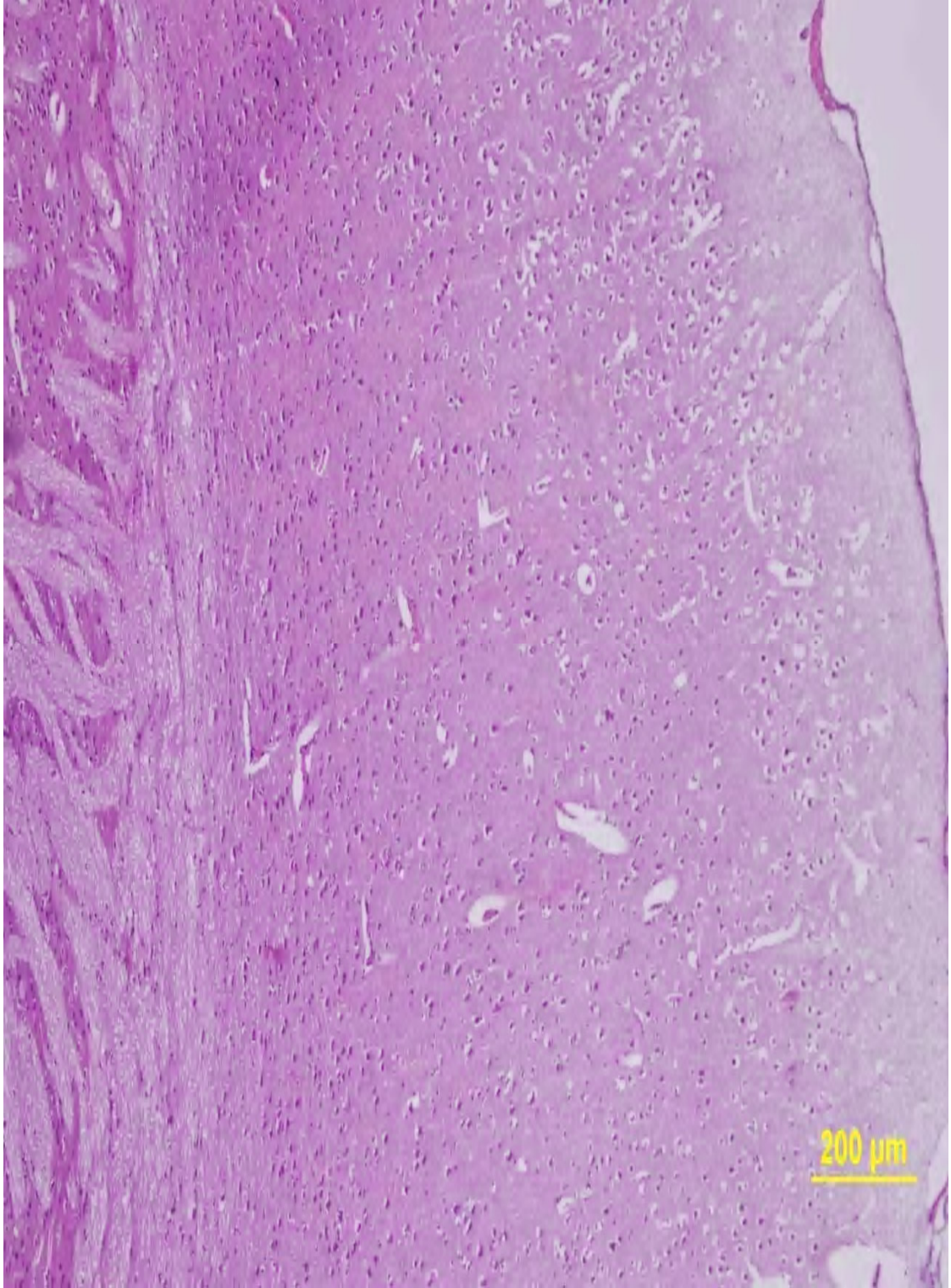
tetrahidroklorid (DAB) ile renklendirildi ve hematoksilenle zıt boyama yapıldı. Negatif kontrol kesitlerinde primer antikor basamağında PBS damlatıldı.

İmmunohistokimyasal boyama yoğunluğu iki histolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Boyanma derecesi boyanma yoksa (-), az boyanma (+), orta boyanma (++) ve güçlü boyanma (+++) olacak şekilde skorlandı.

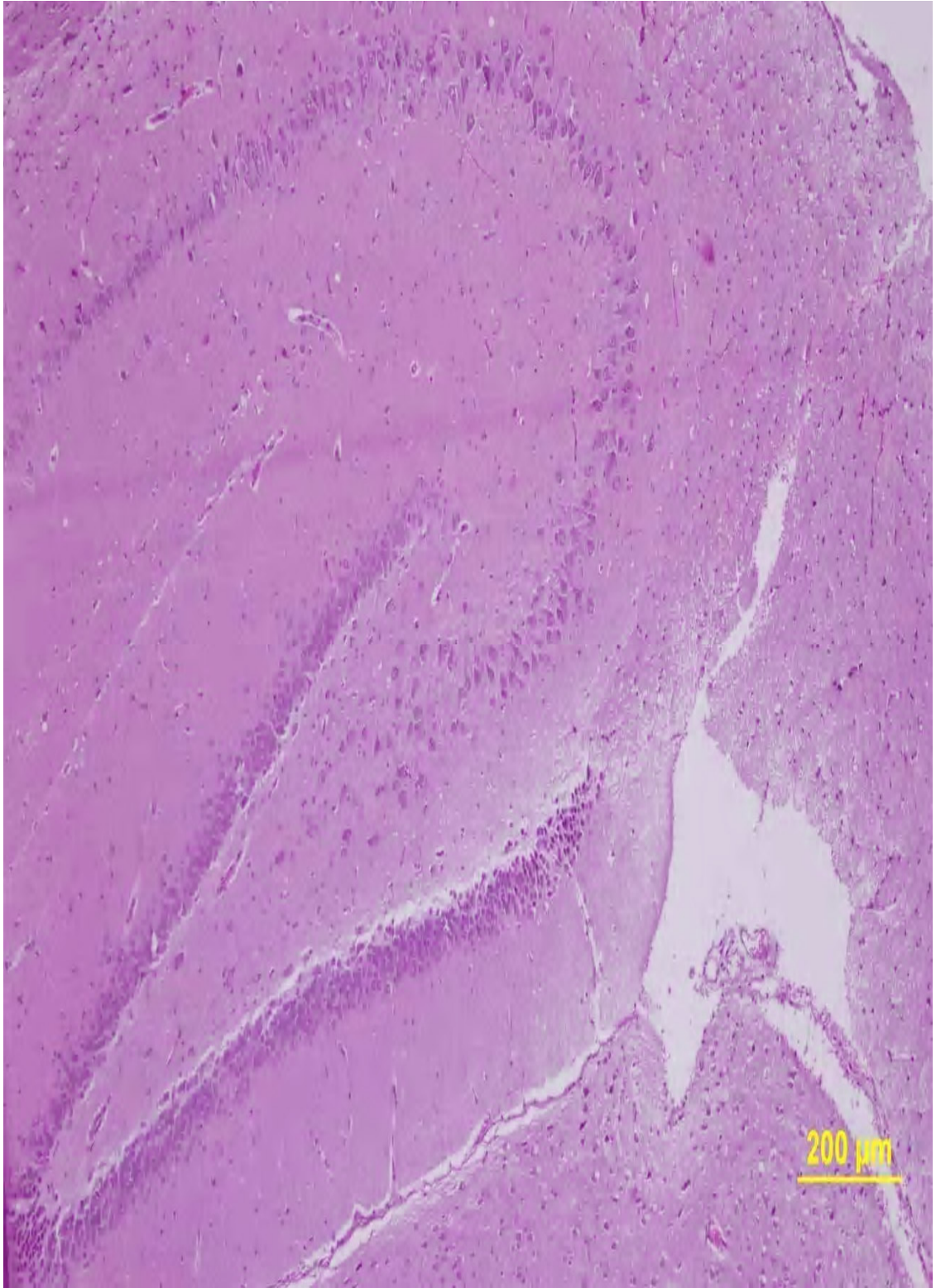
4. BULGULAR

Yapılan ışık mikroskopik incelemede H&E boyamada kontrol grubuna ait beyin dokuları normal olarak gözlemlendi (Şekil 4.1, 4.2). Deney grubuna ait beyin dokularında da herhangi bir patolojiye rastlanmadı (Şekil 4.3, 4.4). Özel bir boyama yöntemi olan ve beyin dokusundaki amiloid plakları ve nörofibriler düğümleri gösteren Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası ile boyanan beyin dokularında hem korteks tabakasında (Şekil 4.5) hem de hipokampus alanlarında (Şekil 4.6) herhangi bir pozitif boyanma gözlenmedi.

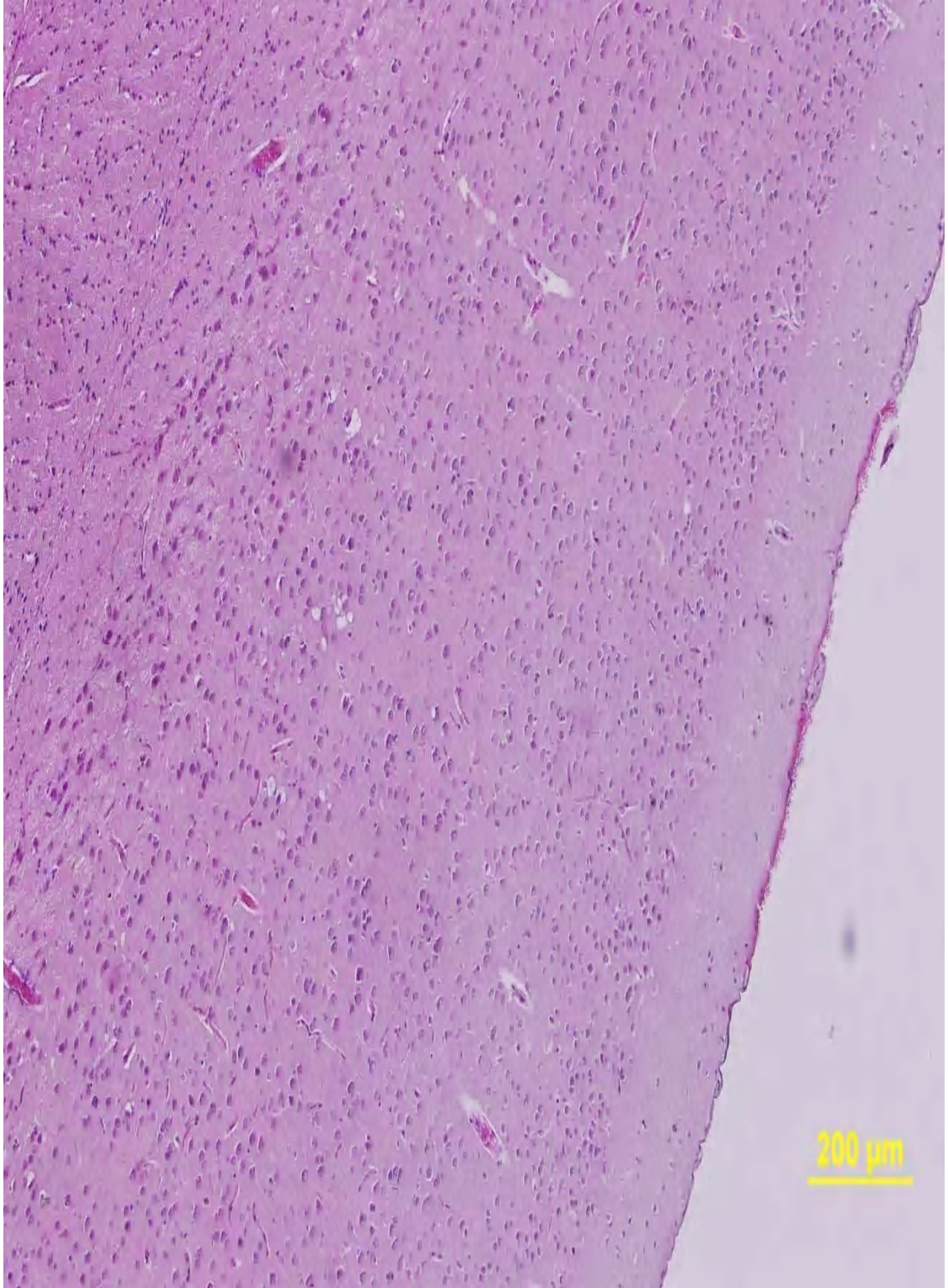
Alzheimer hastalığında ekspresyonları artan β -amiloid (Şekil 4.7) ve p-Tau (Şekil 4.8) proteinleri için immunohistokimyasal boyama yapıldı. Hem kontrol hem de deney gruplarında her iki protein için de pozitif boyanmaya rastlanmadı. Negatif kontrol kesitlerinde boyanma gözlenmedi (Şekil 4.9, 4.10).



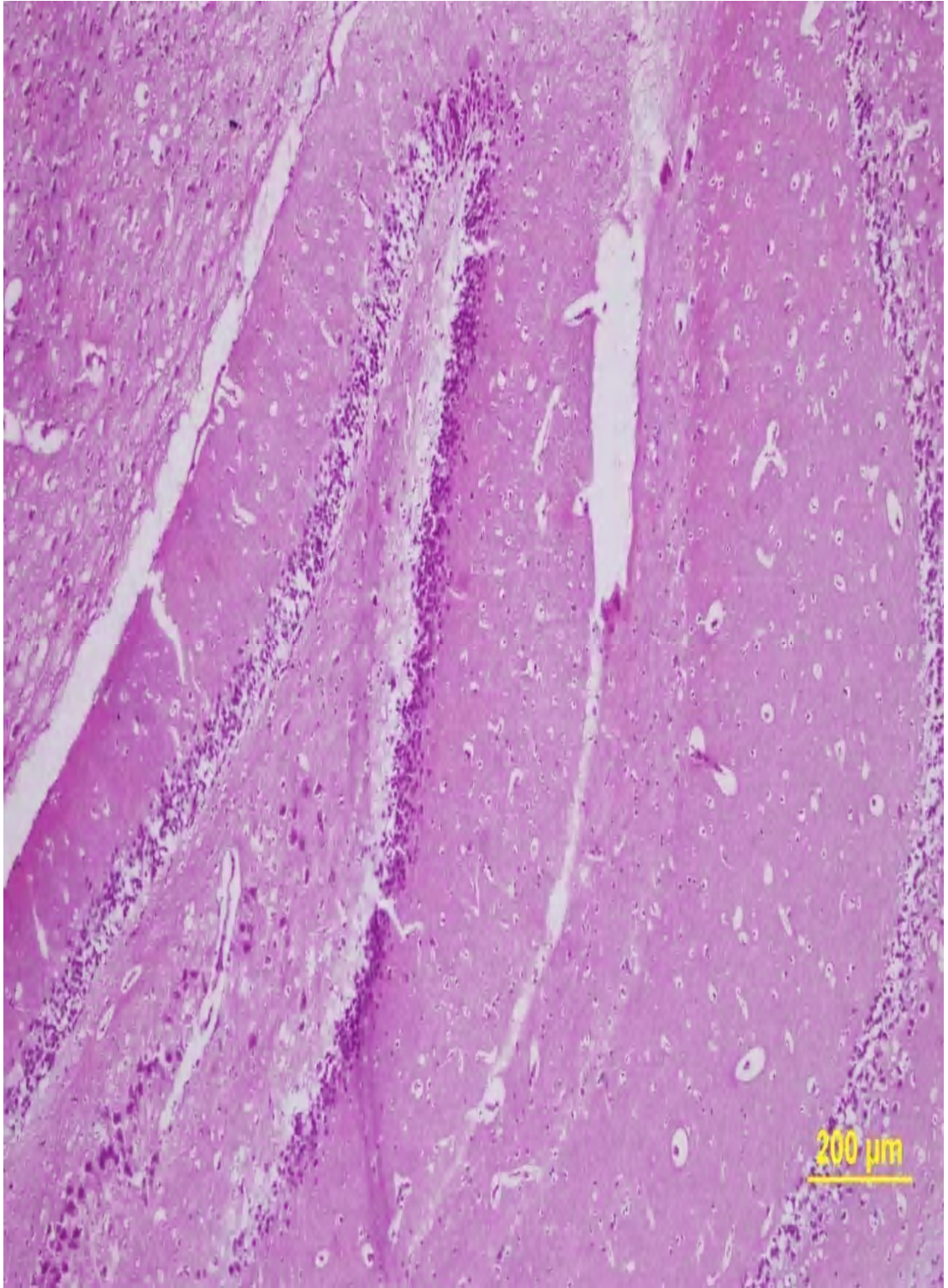
Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait beyin dokusu. Korteks ve medulla normal olarak gözlenmekte. H&E.



Şekil 4.2. Kontrol grubuna ait beyin dokusu. Hipokampus normal olarak gözlenmekte. H&E.



Şekil 4.3. Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Korteks ve medulla normal olarak gözlenmekte. H&E.



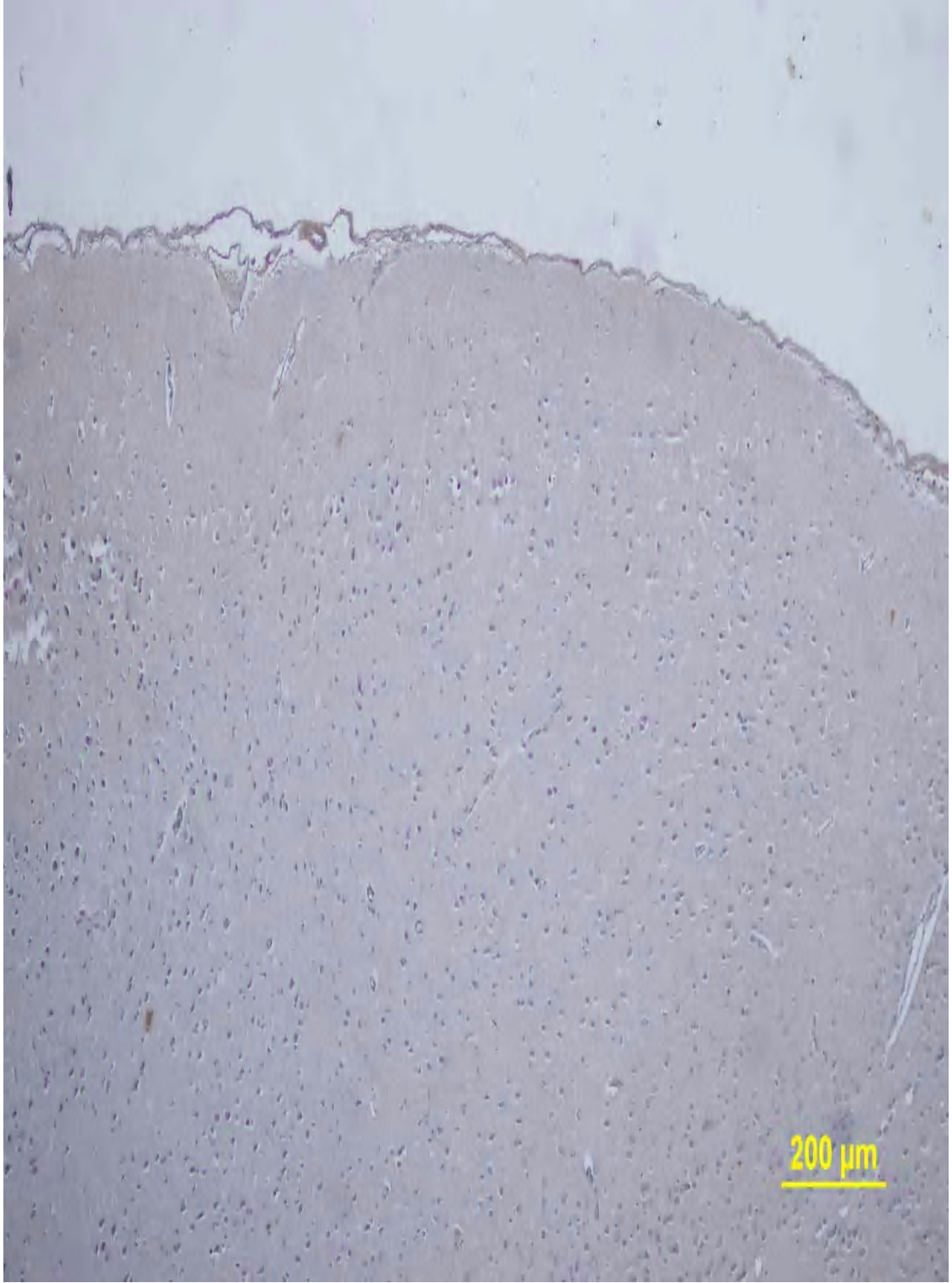
Şekil 4.4. Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Hipokampus normal olarak gözlenmekte. H&E.



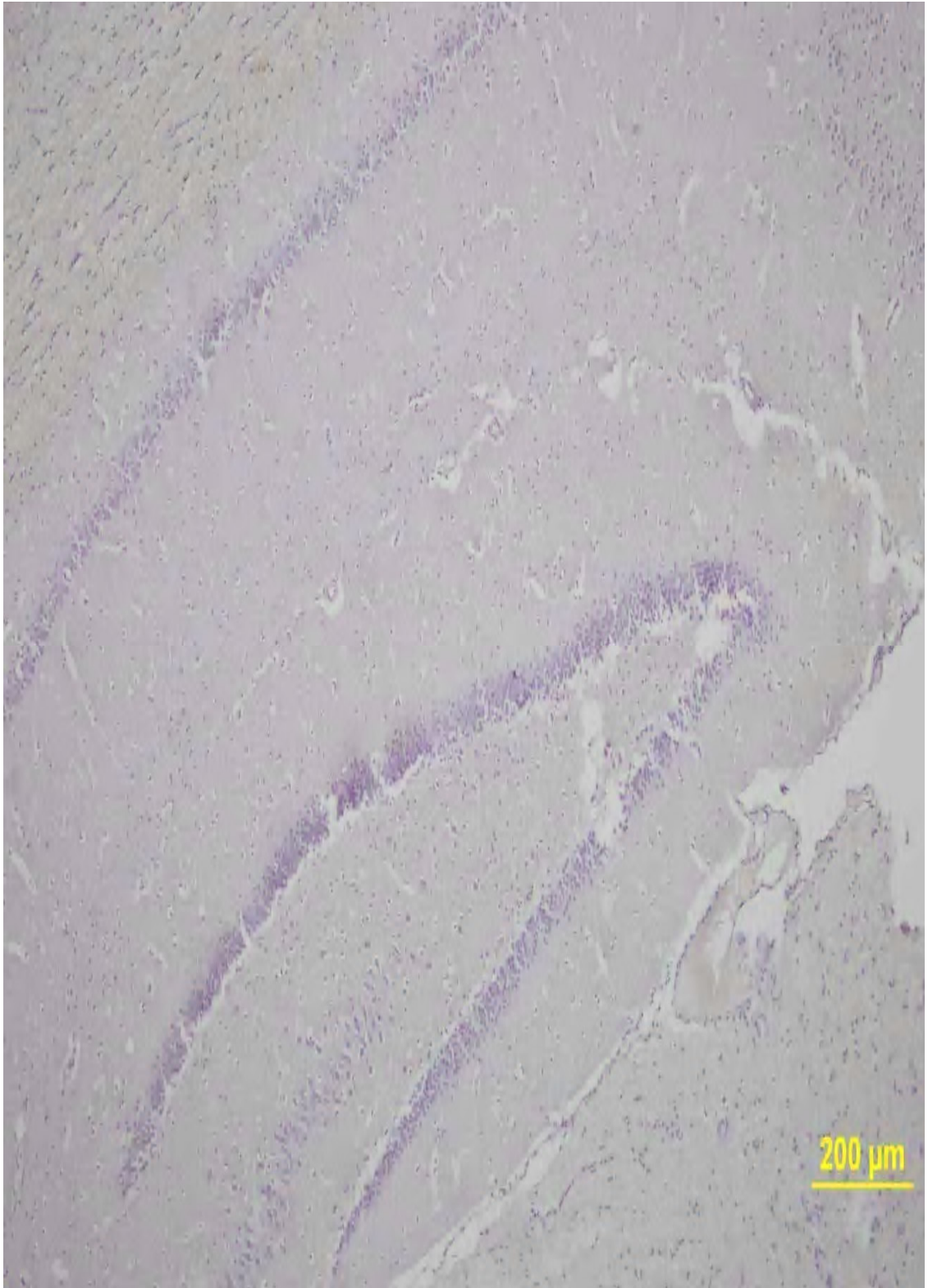
Şekil 4.5. Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Korteks tabakasında nörofibriller düğüm ve amiloid plak için boyanma gözlenmemekte. Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası.



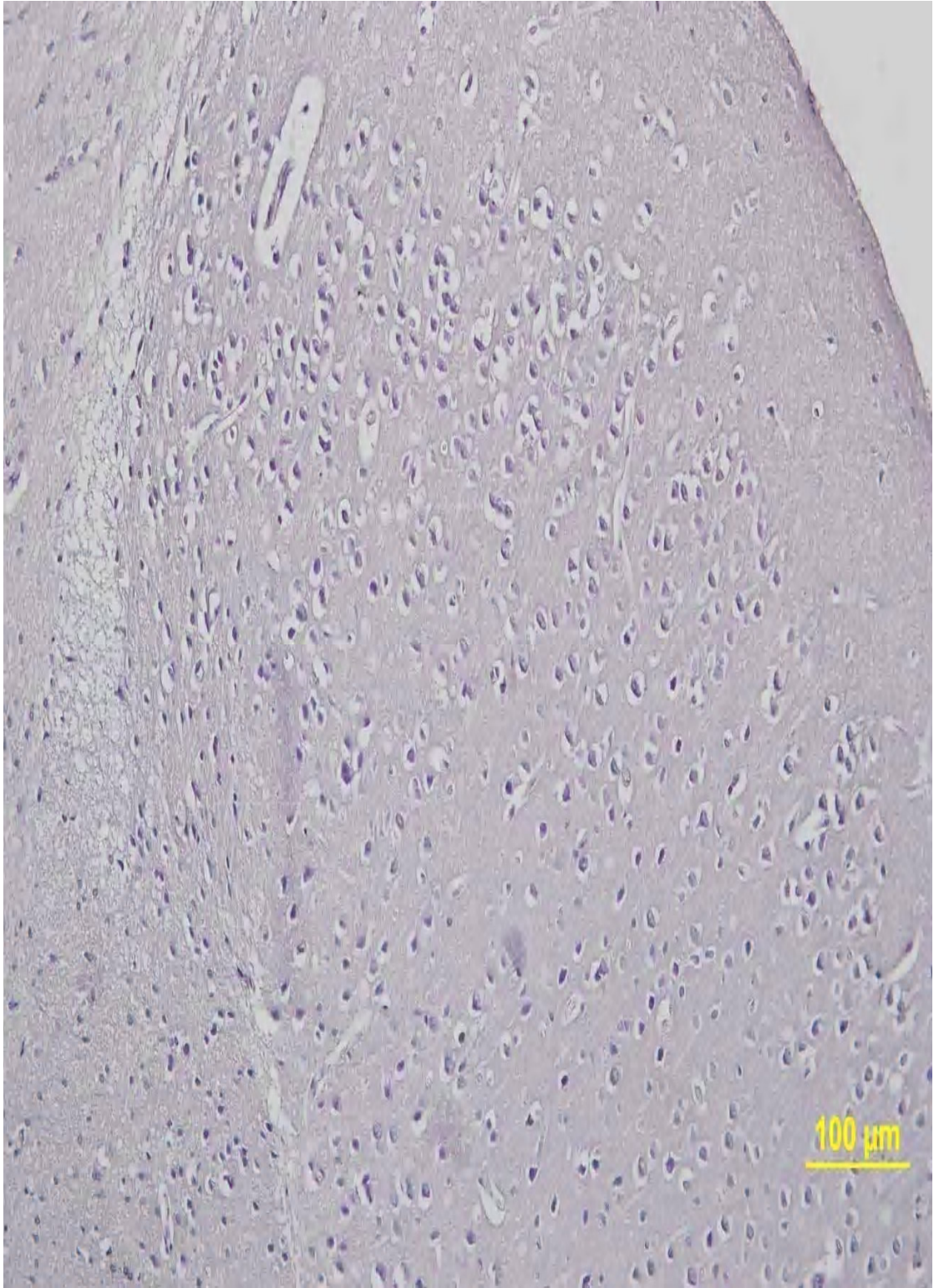
Şekil 4.6. Alüminyum grubuna ait beyin dokusu. Hipokampus bölgesinde nörofibriller düğüm ve amiloid plak için boyanma gözlenmemekte. Bielschowsky'nin gümüş nitrat boyası.



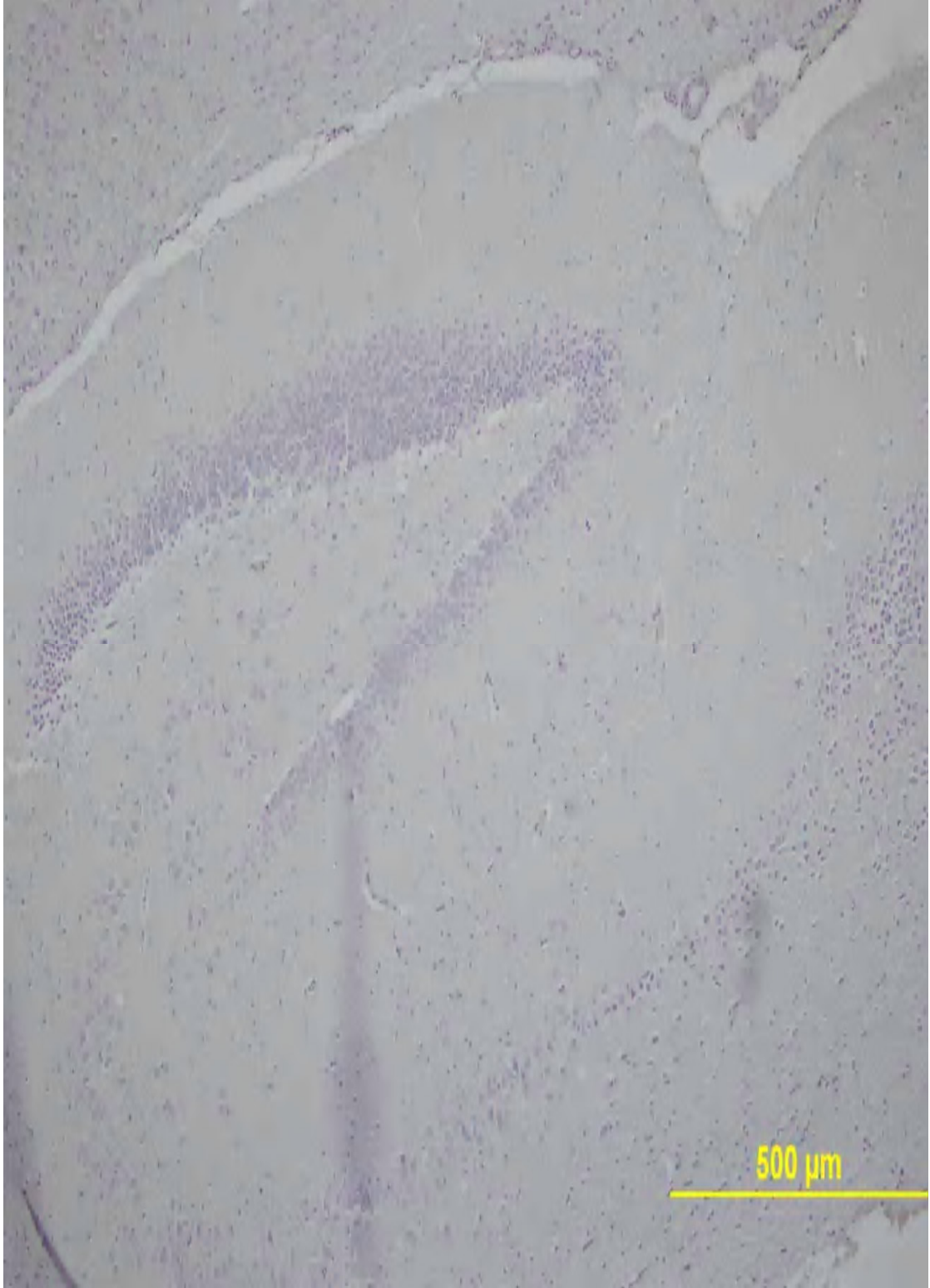
Şekil 4.7. Sadece alüminyum uygulanan gruba ait β -amiloid boyaması. Herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz.



Şekil 4.8. Sadece alüminyum uygulanan gruba ait p-Tau boyanması. Hipokampus alanında herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz.



Şekil 4.9. Sadece alüminyum uygulanan gruba ait β -amiloid için negatif kontrol kesiti. Herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz.



Şekil 4.10. Sadece alüminyum uygulanan gruba ait β -amiloid için negatif kontrol kesiti. Hipokampusta herhangi bir boyanma gözlenmemekte. İmmunoperoksidaz.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Sunulan bu çalışmada, alüminyum beyin dokusu üzerinde herhangi bir patolojik değişiklik oluşturmamıştır. Çalışmada 3 ay süre ile uygulanan toplam alüminyum miktarı, bir insanın yaklaşık olarak bir ömür boyu diyet ile maruz kalabileceği alüminyum miktarına eş değerdir. Literatürde bu miktar ve süreye yakın miktar ve sürelerde uygulanan alüminyumun Alzheimer hastalığı lezyonlarına neden olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Akiyama ve ark. nın A β PP ve A β PP/tau transjenik farelere içme suyuna ekleyerek 4-10 ay süre ile 100 mg/kg dozunda verdikleri alüminyum, bu hayvanlarda transjenik olmalarından kaynaklanan Amiloid β ve tau birikimini artırmamıştır (172). Neill ve ark. sıçanlara 6 ay süre ile 2 mg/kg alüminyum sitrat vermişler ve amiloid β öncülü olan APP üretiminin ya da işlenmesinin alüminyum uygulaması ile değişmediğini bildirmişlerdir (173). Walton ve ark. ise sıçanlara 12. aydan itibaren ölümlerine kadar 1,6 mg/kg alüminyum klorür uygulamışlardır. Bu dozun insan diyetinde bulunabilecek alüminyum miktarının üst sınırı olduğunu belirten araştırmacılar, çalışmanın sonunda beyin dokusunda oksidatif stress, granülovaküler dejenerasyon ve hiperfosforile tau proteini (nörofibriller yumaklarda bulunan protein) bulunduğunu ama amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklar oluşmadığını bildirmişlerdir (174).

Diğer yandan sunulan bu çalışma ile aynı dozda alüminyum uygulaması ile amiloid plak oluştuğunu bildiren çalışmalar vardır. Aly ve ark. sıçanlara 12 hafta süre ile intraperitoneal yol ile 4,2 mg/kg alüminyum uygulamışlar ve hematoksilen-eozin ile

boyadıkları preperatlarda amiloid plak oluştuğunu bildirmişlerdir (73). Chakrabarty ve ark. ise sıçanlara 2 ay süre ile 4,2 mg/kg alüminyum klorür uygulamışlar, hematoksilen eozin ile boyadıkları preperatlarda alev şekil görümlü hücrelerin mevcut olduğunu bildirmişler ve bunların amiloid plakların bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada kan ve beyin asetil kolin esterase düzeylerinde belirgin bir azalma ve oksidatif stress düzeylerinde belirgin bir artış bildirilmiştir (175). Yalnız bu çalışmalar da amiloid β ve tau proteinine karşı immünohistokimyasal boyama yapılmamıştır. Bu çalışmalardaki bulgular sunulan bu çalışma dahil, benzer doz ve süreler ile alüminyum uygulaması yapılan immünohistokimyasal diğer çalışmalar (172, 173) ile desteklenmediği için, hematoksilen eozin preperatlarında görülen değişiklikler, amiloid plak oluşumuna değil alüminyumun spesifik olmayan diğer nörotoksik etkilerine bağlanmalıdır.

Genel olarak bakıldığında, yukarıdaki tüm çalışmalarda uygulanan miktarlardaki alüminyumun Alzheimer Hastalığı lezyonları olmasa bile az ya da çok nörolojik hasara yol açtığı açıktır. Oysa sunulan bu çalışmada herhangi bir nörolojik hasara rastlanılmamıştır. Bu çalışmada yapılan 3 ay boyunca her gün alüminyum uygulaması gerçek yaşamdaki kronik maruziyeti yansıtsa bile, deney hayvanlarına ömür boyu uygulama yapılamaması bir kısıtlılıktır. Ayrıca kullanılan sıçanlar 5 aylık gibi genç sayılan bir yaştadır. Oysa Alzheimer Hastalığı ileri yaşta görülen bir durumdur. Bu kısıtlılıklar sunulan bu çalışmada alüminyuma bağlı nörotoksite oluşmamasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir nöronal hasara rastlanılmaması genetik farklılıklara bağlanabilir. Örneğin, alüminyumun beyne kolayca geçememesi ve fazla alüminyumun böbreklerden kolayca atılabilmesi nöronal hasarı önleyici mekanizmalardır (176), bu mekanizmalar sunulan bu çalışmada kullanılan sıçanlarda daha baskın olabilir. Diğer yandan sunulan bu çalışmada nöronal hasar oluşmaması, yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda da Alzheimer Hastalığı lezyonlarının mevcudiyetinin açık olmaması durumu ile birlikte değerlendirildiğinde, diyet ile maruz kalılabilecek alüminyumun Alzheimer Hastalığına yol açmayacağı söylenebilir.

Sunulan bu çalışmada nörolojik hasar oluşmadığı için doğal balın alüminyuma bağlı nörotoksik hasar üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Diğer yandan bu çalışma balın muhtemel toksik etkilerinin değerlendirilmesi bakımından önemlidir. Bal yaygın olarak tüketilen bir gıda maddesidir. Ama gıda bile olsa her maddenin tüketilen miktarı arttıkça

zararlı etkileri söz konusu olabilir. Çalışmada bal kullanılan deney gruplarına sırasıyla 0,1 g/kg, 1 g/kg ve 10 g/kg bal verilmiştir. En son doz 70 kg'lık bir insan için günlük 700 gr bala eşdeğerdir. Bu kadar yüksek miktarda bal alan deney grubunda bile herhangi bir toksisiteye rastlanılmaması önemli bir bulgudur. Benzer şekilde Erguder ve arkadaşlarının çalışmasında 10 g/kg dozda uygulanan balın herhangi bir zararlı etkisi görülmemiştir. Erguder ve ark. safra obstruksiyonu sonucu hepatik hasar oluşturdukları sıçanlarda balın belirgin olarak hepatik hasarı azaltıcı etkisinin olduğunu da bildirmişlerdir (177). Benzer şekilde Prakash ve ark. 5 g/kg ve 10 g/kg dozunda uygulanan Manuka balının inflamatuvar kolit oluşturulan sıçanlarda herhangi bir toksik etkiye yol açmadan belirgin bir iyileştirici etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (178).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda ve sunulan bu çalışmada görüldüğü üzere doğal balın çok yüksek dozlarda bile toksik etkisi bulunmamaktadır. Ancak bazı ballarda, elde edildiği floradan kaynaklanan toksik maddeler bulunabilir. Örneğin halk arasında “deli balı” olarak bilinen ve Karadeniz kıyısı boyunca elde edilen bazı ballarda, Ericaceae familyası üyesi bazı bitkilerin polen ve nektarlarından kaynaklanan grayanotoksinler bulunur. Bu maddeler voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder. 5-30 mg “deli balı” tüketiminin zehirlenmeye yol açtığı bildirilmiştir. Zehirlenmelerde hipotansiyon, bradikardi, senkop ve bilinç bozuklukları görülebilir (179).

Sunulan bu çalışmaların bulguları, diyet ile maruz kalınabilecek miktarlardaki alüminyumun Alzheimer Hastalığına yol açamayacağı yönündeki görüşleri desteklemektedir. Literatürdeki diğer çalışmaların aksine, herhangi bir nörolojik hasara rastlanılmaması genetik farklılıklara bağlanabilir. Ayrıca sunulan bu çalışmanın bulguları doğal balın çok yüksek miktarlarda bile önemli bir toksisitesinin olmadığına işaret etmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. United Nations, Population Division, Department of Economic and Social Affairs, Ageing. Erişim: [<http://www.who.int/whosis>], Erişim Tarihi 02.Ağustos 2013.
2. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı. Erişim: [<http://www.die.gov.tr>], Erişim Tarihi: 02 Kasım 2013.
3. Green RC. Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. Clinical Neurology, RJ Joynt (Ed), Lippincot-Raven, Philadelphia 1995; pp 1-83
4. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. Nurs Clin North Am 2004; 39: 545-559.
5. Struys-Ponsar C., Kerhhofs A., Gauthier A., et al. Effects of Aluminum Exposure on Behavioral Parameters in the Rat, Pharmacology Biochemistry and Behavior 1997; 56: 643-648.
6. Obulesu M, Rao DM. Int J Neurosci. An understanding of pathology and therapeutic avenues. Animal models of Alzheimer's disease: 2010; 120: 7-531.
7. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, et al. J Am Coll Nutr. Honey for nutrition and health 2008; 27: 677-89.
8. Blasa M, Candiracci M, Accorsi A, et al. Raw Millefiori honey is packed full of antioxidants. FoodChem 2006; 97: 217-222.
9. Axelsen PH, Komatsu H, Murray IV. Oxidative stress and cell membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Physiology (Bethesda) 2011; 26: 54-69.

10. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1. Baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002; ss 1-50.
11. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Çeviri editörü İ. Hakan Gürvit. Yelkovan Yayıncılık, İstanbul 2001; ss 3-8.
12. Yamada M. Prevalance and risk of dementia in the japanese population. REFR adult heath study. JAGS 1999; 47: 189-195
13. Launer LJ. Rates and risk for dementia and Alzheimer disease. Resaults from EURODEM pooled analysis. Neurology 1999; pp 78-84
14. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 18: 1121-1134.
15. Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia: Clinical and Neurobiological Perspectives. In: M.-Marsel Mesulam (ed): Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, New York, Oxford University Press (2nd edition) 2000; pp 432-529.
16. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, et al. Incidence and prevalance of dementia in a multiethnic cohort of retirees. Neurology 1997; 49: 44-50.
17. Small G.W. Dementia. Geriatric Review Syllabus. A core curriculum in geriatric medicine. 5th edition. American Geriatrics Society, Blackwell Publishing 2002; 117-125.
18. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Çeviri editörü İ Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık, İstanbul 2001; ss 1-65.
19. Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. N Eng J Med 2003; 349: 1056-1063.
20. Lee HG, Casadesus G, Zhu X, et al. Perspectives on the amyloid beta cascade hypothesis. J Alzheimers Dis 2004; 6: 137-145.
21. Rossor MN. The dementias. Neurology in Clinical Practice, 3. Baskı, 2. Cilt, WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel, CD Marsden (Ed), Butterworth-Heinemann, U.S.A. 2000; pp 1701-1718.
22. Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189.
23. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, et al. Incidence and prevalence of dementia in multiethnic cohort of municipal retirees. Neurology 1997; 49: 44-50.

24. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, et al.: A population-based study of dementia in 85-years olds. *N Eng J Med* 1993; 328: 153-158.
25. Berg L, Miller JP, Storandt M et al.: Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. longitudinal assessment. *Ann Neurol* 1998; 23: 447-484.
26. Kalaria RN, Ogeng JA, Sayi JG, et al. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east africans. *Brain Res Bulletin* 1997; 44: 573-577.
27. Marquia BS, Moore M, Diane B, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 2002; 59: 601- 606.
28. Dawson DV, Welsh KA, Siegler IC. Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: 11-19.
29. Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 45-53.
30. Elwan O, Madkour O, Elwan F, et al. Brain aging in normal egyptians: cognition, education, personality, genetic and immunological study. *J Neurol Sciences* 2003; 211: 15-22.
31. Siegler IC, Welsh KA, Dawson DV. Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: 01-19.
32. Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology* 2004; 490: 97-113.
33. Isik AT, Cankurtaran M, Bozoglu E, et al.: Is there any relation between insulin resistance and cognitive function in the elderly? *International Psychogeriatrics* 2007; 14: ss 1-12.
34. Ümide D. Ö. , Yusuf Ö. , Özgür D. C.. Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi* 2011; 18: ss 35-42.
35. Kidd PM. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and ageassociated memory impairment: Current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern Med Rev* 2008; 13: 85-115.
36. Kennedy GJ. Dementia. *Geriatric medicine an evidence based approach*. Cassel KC. New York Springer 2003; 1079-1095.

37. AHAF, Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles About Alzheimer's, American Health Assistance Foundation: Erişim: [<http://www.AHaf.org/alzdis/bout/AmyloidPlaques.html>.], Erişim Tarihi: 11 Aralık 2013.
38. Ellison D, Seth L. Neuropathology, Mosby 1998; 31: pp 1-34.
39. Miyakawa T, Kimura T, Hirata S ve et al. Role of blood vessels in producing pathological changes in the brain with Alzheimer' disease. Ann N Y Acad Sci. 2000; 903: 46-54.
40. De Girolami U, Antony DC, Frosch MP: Robbins Pathologic Basis of Disease, 6. Edition, WB Saunders 1999; 1293-1357.
41. Yamada M: Cerebral amyloid angiopathy: an overview. Neuropathology 2000; 20: pp 8-22.
42. Shi J, Perry G, Smith MA et al.: Vascular abnormalities: The insidious pathogenesis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000; 21: 357-361.
43. Sezer C, Memiş L: Alzheimer hastalığı histopatolojisi, Demans Dergisi 2001; 1: ss 42-49.
44. Masters CL, Simms G, Weinman NA. Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 4245-4249.
45. Simmons LK, May PC, Tomaselli KJ, et al. Secondary structure of amyloid beta peptide correlates with neurotoxic activity in vitro. Mol Pharmacol 1994; 45: 373-379.
46. NIA: Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol Age 1997; 18: pp 1-2.
47. Brown WR, Moody DM, Thore CR et al.: Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoriaosis. Ann N Y Acad Sci 2000; 903: 39-45.
48. Beach TG, Kuo YM, Spiegel K et al. : The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 308-313.
49. Mesulam MM. Davranıssal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Yelkovan Yayınları 2. Baskı 2004; ss 465.
50. Lorke DE, Lu G, Cho E, Yew DT. Serotonin 5-HT2A and 5-HT6 receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. BMC Neurosci 2006; 27: 7-36.

51. Raskind MA, Peskind ER. Neurobiologic bases of noncognitive behavioral problems in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994; 8: 54-60.
52. Carreiras MC, Marco JL. Recent approaches to novel anti-Alzheimer therapy. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3167-3175.
53. Tania G., Diana R. , et. al. Evaluation of the protective role of melatonin on the behavioral effects of aluminum in a mouse model of Alzheimer's disease. *Toxicology* 2009; 265: 49–55.
54. Chia-Yi Y. , Yih-Jing L., Guoo-Shyng W. H. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats. *Journal of Biomedical Science* 2012; 19: 51-60.
55. Bataineh H, Al-Hamood MH and Elbetieha AM. Assessment of aggression, sexual behaviour and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metal salts. *Hum. Exp. Toxicol* 1998; 17: 570–6.
56. Gülistan Bahat Ö. , M. Akif K. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim* 2011; ss 36-45.
57. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1: 103–116.
58. Arendt T. Synaptic plasticity and cell cycle activation in neurons are alternative effector pathways: the, dr.jekyll and mr. Hyde concept of Alzheimer's disease or the yin and yang of neuroelasticity. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 83-248.
59. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 289-305.
60. Walker DG, McGeer PL. Complement gene expression in human brain: comparison between normal and Alzheimer disease cases. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 14: 109-116.
61. Shen Y, Li R, McGeer EG, McGeer PL. Neuronal expression of mRNAs for complement proteins of the classical pathway in Alzheimer brain. *Brain Res* 1997; 769: 391-395.
62. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Amer J Pathol* 1999; 154: 927-936.

63. Veerhuis R, Janssen I, Hack CE, Eikelenboom P. Early complement components in Alzheimer's disease brains. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 53-60.
64. Webster S, Lue L-F, Brachova L, et al. Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 415-421.
65. Bradt BM, Kolb WP, Cooper NR. Complement dependent proinflammatory properties of the Alzheimer's disease beta-peptide. *J Exp Med* 1998; 188: 431-438.
66. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: Free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 1998; 19: 21-357.
67. Turgay Ç. , Tayfun U. , Alzheimer Hastalığının Farmakolojik Tedavisinde Yeni Gelişmeler. *DEMANS* 2003; 3: ss 48-58.
68. Manal Fouad I. , et al. Potential therapeutic effect of nanobased formulation of rivastigmine on rat model of Alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine* 2013; 8: 393–406.
69. Kaynak S. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010; ss 9-14.
70. Salloway S, Mintzer J, Weiner MF, Cummings JL. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4: pp 65-79.
71. Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: Where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7: pp 167-185.
72. Ye F. , Xiaochuan W. Antioxidant Therapies for Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; pp 1-17.
73. Hanan F. A. , Fateheya M. M. , Hanaa H. A. Neuroprotective effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in rat model of Alzheimer's disease. *Acta* 2011;58: 513–520.
74. Qi-Hai G., Qin W. , et al. Protective effects of Ginkgo biloba leaf extract on aluminum-induced brain dysfunction in rats. *Life Sciences* 2005; 77: 140–148.
75. Marwan Saad A. , Anil Kumar S. , Protective effect of treatment with black cumin oil on spatial cognitive functions of rats that suffered global cerebrovascular hypoperfusion. *Acta Neurobiol Exp* 2012; 72: 154–165.

76. Sergio D. , Nadia S. , Pleiotropic Protective Effects of Phytochemicals in Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 1-11.
77. Rachna G., Lalit K. G. Et al. Effect of resveratrol on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Pharmacological Reports* 2012; 64: 438-444.
78. Keith A. W. Alzheimer's Disease: The Pros and Cons Of Pharmaceutical, Nutritional, Botanical, And Stimulatory Therapies, with a Discussion of Treatment Strategies from the Perspective of Patients and Practitioners, *Alternative Medicine Review* 2010; 15: 223-244.
79. P Lu. , T Mamiya. Silibinin prevents amyloid b peptide-induced memory impairment and oxidative stress in mice. *British Journal of Pharmacology* 2009; 157: 1270–1277.
80. Magali D. , Khatuna K. , Coenzyme Q10 Decreases Amyloid Pathology and Improves Behavior in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 27: 211–223.
81. Jaya R.P., Bhanu D. Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1212–1220.
82. Alfrey AC. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 183–87.
83. Anthony J, Fadl S, Mason C, Davidson A, Berry J. Absorption, deposition and distribution of dietary aluminum in immature rats: Effects of dietary vitamin D3 and food-borne chelating agent. *J. Environ. Sci. Health B* 1986; 21: 191–205.
84. Baydar T, Aydin A, Duru S, Isimer A and Sahin G. Aluminum in enteral nutrition formulas and parenteral solutions. *J. Toxicol. Clin. Toxicol* 1997; 35: 277–81.
85. Blundell G, Henderson W J, and Price EW. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Ann. Trop. Med. Parasitol* 1989; 83: 381– 85.
86. Bolla KI, Briefel G, Spector D, Schwartz BS, Wieler L, Herron J, and Gimenez L. Neurocognitive effects of aluminum. *Arch. Neurol* 1992; 49: 1021–26.
87. Greger JL, and Sutherland JE. Aluminum exposure and metabolism. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1997; 34: 439–74.

88. Goetz JL, and Sullivan D. Aluminum levels in foods cooked and stored in aluminum pans, trays and foil. *J. Food Prot* 1985; 48: 772–7.
89. Han J, and Dunn MA. Effect of dietary aluminum on tissue nonheme iron and ferritin levels in the chick. *Toxicology* 2000; 142: 97–109.
90. Harris WR, Berthon G, Day JP, et al. Speciation of aluminum in biological system. *J. Toxicol. Environ. Health* 1996; 48: 543–68.
91. Hirschberg R, Herrath D, Voss R, et al. Organ distribution of aluminum in uremic rats: Influence of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Miner. Electrolyte Metab* 1985; 11: 106– 10.
92. Jeffery EH, Jansen HT, and Dellinger JA. In vivo interaction of aluminum with hepatic cytochrome P450 and metallothionein. *Fundam. Appl. Toxicol* 1987; 8: 541– 8.
93. Jogetti V, Lopez BD, Caorsi H, et al. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 76–80.
94. Veer Bala Guptaa, Anithaa S., Hegdea M. L., et al. Aluminium in Alzheimer's disease: are we stil at a crossroad? *CMLS, Cell. Mol. Life Sci* 2005; 62: 143–158
95. Pricilla C.F. , Kamila de. P et. al. , Aluminum As A Risk Factor For Alzheimer's Disease. *Rev Latino-am Enfermagem janeiro-fevereiro* 2008; 16: 151-7.
96. Stephen C. B. , The neurotoxicity of environmental aluminum is still an issue, *Neurotoxicology* 2010; 31: 575–581.
97. Martacı L., Podgoracı J., and Sekulic S., Evaluation Of The Neurotoxical Effect Of Aluminum On The Wistar Rat. *Arch. Biol. Sci., Belgrade* 2010; 62: 585-588.
98. Masahiro K. , Midori K. N. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011; pp 1-17.
99. Chia-Yi Y. , Guoo-Shyng Wang H. , Yih-Jing L. Aluminum alters NMDA receptor 1A and 2A/B expression on neonatal hippocampal neurons in rats. *Journal of Biomedical Science* 2011; 18: 81-90.
100. Anil K. , Atish P. , Samrita D. Neuroprotective effect of carvedilol against aluminium induced toxicity: possible behavioral and biochemical alterations in rats. *Pharmacological Reports* 2011; 63: 915-923.

101. Ďurfinová M., Brechtlová M., et. al. Influence of Some Mineral Ions on Lipid Peroxidation in Vitro. Prague Medical Report 2012; 3: 181–188.
102. Prasunpriya N. , Ajay K. C. Dietary protein restriction causes modification in aluminum-induced alteration in glutamate and GABA system of rat brain. BMC Neuroscience 2012; 4: 1-8.
103. Kamboj VP, and Kar AB. Antitesticular effect of metabolic and rare earth salts. J. Reprod. Fert 1964; 7: 21–28.
104. Carl A. Edward R. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 1999; 3: pp 1-10.
105. Kurt GS. Alzheimer hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003; 1: ss 38-44.
106. Munoz DG. Is exposure to aluminium a risk factor for the development of Alzheimer disease? Arch Neurol 1998; 55: 737-739.
107. Klein GL. The possible adverse effect of the use of aluminum hydroxide in chronic diarrhoea. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1984; 31: 6-47.
108. Klein GL, Herndon DN, Rutan TC, et al. Risk of aluminum accumulation in patients with burns and ways to reduce it. J. Burn Care Rehab 1994; 15: 354–8.
109. Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, et al. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34: 688–93.
110. Kavoussi LR, Gelstein LD, and Andriole GL. Encephalopathy and an elevated serum aluminum level in patients receiving intravesical alum irrigation for severe urinary hemorrhage. J. Urol 1986; 136: 665–7.
111. Kerr DN, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, et al. Aluminium intoxication in renal disease. Ciba Found. Symp 1992; 169: 123–35.
112. Perry G. Cash AD, Srinivas R, et al. Metals and oxidative homeostasis in Alzheimer's disease. Drug Dev Res 2002; 56: 293-299.
113. Klein GL, Lee TC, Heyman MB, et al. Altered glycine and taurine conjugation of bile acids following aluminum administration to rats. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1989; 9: 361–4.
114. Daniel K., Robert A. Y. , et. al. , Human Health Risk Assessment For Aluminum, Aluminum Oxide And Aluminum Hydroxide. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2007; 10: 1–269.

115. Koch KR., Pougnet MAB, De. Villiers S, and Montegudo F. Increased urinary excretion of aluminum after drinking tea. *Nature* 1988; 3: 33-122.
116. Krasovskii GN, Vasukovich LY and Charier OG. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ. Health Perspect* 1979; 30: 47–51.
117. Lee RE, von Lehmden Jr. and DJ. Trace metal pollution in the environment. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 1973; 23: 853–7.
118. Levesque L, Mizzen CA, et. al. Ligand specific effects on aluminum incorporation and toxicity in neurons and astrocytes. *Brain Res* 2000; 191–202.
119. Conti M, Marond PC, Levillion P, Lemonnici A. Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde 1991; 37: 1273-5.
120. Das BS, Thurnham DI, et. al. Increased plasma lipid peroxidation in riboflavin-deficient, malaria-infected children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 859–63.
121. Clark IA, Hunt NH, Evidence for reactive oxygen intermediates causing hemolysis and parasite death in malaria. *J. Infect. Immun* 1983; 39: 1–6.
122. Moraes EC, Keyse SM, Tyrell RM; Mutagenesis by hydrogen peroxide treatment of mammalian cells: a molecular analysis. *Carcinogenesis* 1990; 31: 283–93.
123. Md. Ibrahim K. , Mohammed M., et al. Physicochemical and Antioxidant Properties of Algerian Honey. *Molecules* 2012; 17: 11199-11215.
124. Alejandro G., Nuria D. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhesion & Migration* 2009; 3: 88-93.
125. Manuela P. , Alin C. , et al. The Oxidative Stress Hypothesis In Alzheimer's Disease. *Psychiatria Danubina* 2013; 25: 401-409.
126. Hıslı, Y. , N. Börekçioglu. Balın Bilesimi ve Bala Yapılan Hileler. *Gıda, Gıda Teknolojisi Derneği Yayın Organı* 1986; 2: ss 79–82.
127. Anonim 2003a. Honey-Health and Therapeutic Qualities. National Honey Board.
128. Katrina B. , Kamal A., et al. Re-examining the role of hydrogen peroxide in bacteriostatic and bactericidal activities of honey. *Frontiersin Microbiology Antimicrobials, Resistanc eand Chemotherapy* 2011; 2: 1-9.
129. Fernando C.B. , PedroI DaSilvaJ. and Mirian A.F.H. Exploring the antibacterial properties of honey and its potential. *FrontiersinMicrobiology Antimicrobials, Resistanc eand Chemotherapy* 2011; 3: 1-2.

130. Nese Ö. , Emine A. The Antimicrobial Features of Honey and The Effects on Human Health. *Uludag Arıcılık Dergisi* 2006; ss 155-160.
131. Fulden K. , Yeliz Y. Balın Kalite Nitelikleri, Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Dergisi* 2012; 9: ss 197-209.
132. Stefan B. , Tomislav J. Honey for Nutrition and Health: A Review. *Journal of the American College of Nutrition* 2008; 27: 677–689.
133. Paulus H. S. K. , Anje A. te V. , et al. How honey kills bacteria. *The FASEB Journal* 2010; 24: 2576- 2582.
134. Hani M. N. , Mingyun L. and Richard L. G. Effect of Honey on *Streptococcus mutans* Growth and Biofilm Formation. *Applied and Environmental Microbiology* 2011; 536–540.
135. Noori AL-W. , Ahmad Al-G., et al. Synergistic Effects of Honey and Propolis toward Drug Multi-Resistant *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli* and *Candida Albicans* Isolates in Single and Polymicrobial Cultures. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9: 793-800.
136. Rowena J. , Neil B. and Rose C. Manuka honey inhibits cell division in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2536–2542.
137. Katrina B. , Robert L. Mechanism of honey bacteriostatic action against MRSA and VRE involve hydroxyl radicals generated from honey's hydrogen peroxide. *Frontiers in Microbiology Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy* 2012; 3: 1-8.
138. Rowena J. , Rose C. Improving Antibiotic Activity against Wound Pathogens with Manuka Honey In Vitro. *Plos One* 2012; 7: 1-9.
139. Rose C. , Rowena J. Are there feasible prospects for manuka honey as an alternative to conventional antimicrobials. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10: 623-625.
140. Zelal A. , Metin D. Bingöl Yöresinde Toplanan Bal ve Propolisin Antimikrobiyal Etkisi Üzerinde in vitro Araştırmalar. *Science and Eng. J of Firat Univ.* 2006; 18: ss 471-478.
141. Aamir S. , Randall J C. In vitro antiviral activity of honey against varicella zoster virüs (VZV): A translational medicine study for potential remedy for shingles. *Transl Biomed.* 2012; 3: 1-7.

142. Abdulwahid A. , Joseph P C. and Kennedy H E. Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9: 61.
143. Mansour, M. A. Epithelial corneal oedema treated with honey. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2002; 30: 141-142.
144. Taormina, P. T., Niemira B. A., Beuchat, L. R. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *International Journal of Food Microbiology* 2001; 69: 217-225.
145. Bamidele Victor O. , Omonsunkanmi Toyin A. And Ayodele Olufemi S. , Effects of honey on inflammation and nitric oxide production in Wistar rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine* 2011; 9: 447- 452.
146. Maghsoudi H. , Salehi F. , et al. Comparison Between Topical Honey And Mafenide Acetate In Treatment Of Burn Wounds. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2011; 3: 132-137.
147. Omotayo O. E. , Siti A. S. and Mohd S. Ab W. Honey: A Novel Antioxidant. *Molecules* 2012, 17, 4400-4442.
148. Takeshi, N. , Mizuho, S., Reiji, I., Hachiro, I., Nobutaka, S.. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly and propolis. *Food Chemistry* 2001; 237- 240.
149. Lee Suan C. , Norul Liza A. R. , et. al. Antioxidant Activity of Three Honey Samples in relation with Their Biochemical Components. *Journal of Analytical Methods in Chemistry* 2013; 1-8.
150. Mohammed M., Siti Amrah S. Et al. Evaluation of physicochemical and antioxidant properties of sourwood and other Malaysian honeys: a comparison with manuka honey. *Chemistry Central Journal* 2013; 7: 138-150.
151. Asiful I., Ibrahim K., et al. Physicochemical and antioxidant properties of Bangladeshi honeys stored for more than one year. *Complementary and Alternative Medicine* 2012; 12: 177-187.
152. Mahaneem M., Siti Amrah S. , et al. Antioxidant Protective Effect of Honey in Cigarette Smoke-Induced Testicular Damage in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12: 5508-5521.

153. NadiaMohd E. , NorazlinaM. , et al. The Effects of Tualang Honey on Bone Metabolism of Postmenopausal Women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; pp 1-7.
154. Galal RM, Zaki HF, et. al. Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Arch Iran Med.* 2012; 15: 674 – 680.
155. Nor Hayati O. Honey and Cancer: Sustainable Inverse Relationship Particularly for Developing Nations. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; pp 1-10.
156. Saravana Kumar J. Growth Inhibition by Caffeic Acid, One of the Phenolic Constituents of Honey, in HCT 15 Colon Cancer Cells. *The ScientificWorld Journal* 2012; pp 1-8.
157. Abdulmlik A G., Nor H O. , et al. Antiproliferative effect of Tualang honey on oral squamous cell carcinoma and osteosarcoma cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 49-57.
158. Hamzaoglu, I., Saribeyoglu, K., Durak, H., Karahasanoglu, T., Bayrak, I., Altug, T., Sirin, F., Sarıyar, M.. Protective covering od surgical wounds with honey impedes tumor implantation. *Arch. Surg.* 2000; 135: 1414-1421.
159. Swellam, T., Miyanaga, N., Onozawa, M., Hattori, K., Kawai, K., Shimazui, T., Akaza, H.. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *International Journal Urology* 2003; 131-139.
160. Biswal, BM., Zakaria, A., Ahmad, A. NM.. Topical aplication of honey in the manangement of radiation mucositis. *Support Care Cancer* 2003; 11: 242-248.
161. Prathibha A. , Ullal A. , R. Mythili. Effect of Manuka honey, chlorhexidine gluconate and xylitol on the clinical levels of dental plaque. *Contemporary Clinical Dentistry* 2010; 1: 214-218.
162. Waili, A,. Therapeutic and prophylactic effects of crude honey on chronic seborrheic dermatitis and dandruff. *Eur Journal Res.* 2001; 30: 306-308.
163. Kasianenko, VI., Selezneva, E., Markarova, NV.. Effect of warm and cold honey solutions on acid-forming function of the stomach. *Article in Russian* 2002; 188: 157-163.

164. Mahgoup, A. A., Medany, AH., Hagar., HH., Sabah., DM.. Protective effect of naturel honey against acetic acid – induce colitis in rats. *Trop Gastroentoral* 2002; 23: 82-87.
165. Gharzouli, K., Gharzouli, S.M., Khenouf, S.. Prevention of ethanol – induced gastric lesions in rats by natural honey and glucose – fructose – sucrose – maltose mixture. *Pharmacological Research* 1998; 151-156.
166. Basil C N. , Faiza Al-N. The Antibacterial Activity of Honey on *Helicobacter Pylori*. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 2006; 6: 71-77.
167. Yaghoobi N. , Noori Al-W. , et al. Natural Honey and Cardiovascular Risk Factors; Effects on Blood Glucose, Cholesterol, Triacylglycerole, CRP, and Body Weight Compared with Sucrose. *TheScientific World Journal* 2008; 8: 463–469.
168. Khalil M. I. , Sulaiman S. A. The Potential Role Of Honey And Its Polyphenols In Preventing Heart Diseases: A Review. *Afr J Tradit Complement Altern Med*.2010; 7: 315-321.
169. Omotayo O. E. , Siti A. S. , Mohd S. Ab W. Honey - A Novel Antidiabetic Agent. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8: 913- 934.
170. Moses Atanda A. , Temitope Adunni O. , et al. Neuropharmacological Efects Of Nigerian Honey In Mice, *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2011; 8: 230-249.
171. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği, T.C. Resmi Gazete, 27 Temmuz 2012, Sayı 28366. Erişim:[<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/07/20120727-12.htm>], Erişim Tarihi: 10 Mart 2013.
172. Akiyama H¹, Hosokawa M, Kametani F, et al. Long-term oral intake of aluminum or zinc does not accelerate Alzheimer pathology in A β PP and A β PP/tau transgenic mice. *Neuropathology*. 2012; 32: 390-7
173. Neill D., Leake A., Hughes D., et al. Effect of Aluminium on Expression and Processing of Amyloid Precursor Protein. *Journal Neuroscience Research* 1996; 46: 395-403.
174. Walton J.R. 2007. An aluminum-based rat model for Alzheimer’s disease exhibits oxidative damage, inhibition of PP2A activity, hyperphosphorylated tau, and granulovacuolar degeneration. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2007; 101: 1275–1284

175. Chakrabarty et al. Cortico-hippocampal salvage in chronic aluminium induced neurodegeneration by *Celastrus paniculatus* seed oil: neurobehavioural, biochemical, histological study. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2012; 3: 161-71.
176. Tomljenovic L.. Aluminum and Alzheimer's Diseases: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis.* 2011; 23: 567-98.
177. B Imge Erguder, Sibel S Kilicoglu, Mehmet Namuslu, Bulent Kilicoglu, Erdinc Devrim, Kemal Kismet, Ilker Durak 2008. Honey prevents hepatic damage induced by obstruction of the common bile duct. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3729-3732.
178. A. Prakash¹, B. Medhi^{1,*}, P. K. Avti², U. N. Saikia³, P. Pandhi¹ and K. L. Khanduja. Effect of different doses of Manuka honey in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. *Phytotherapy Research* 2008; 22: 1511-1519.
179. Gündüz A., Tatlı Ö., Türedi S. Geçmişten günümüze deli bal zehirlenmesi. *Abant Med J.* 2012; 1: ss 32-34.

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 08.02.2012

Toplantı Sayısı: 02

Karar No: 12/34

Etik kurul toplantısı

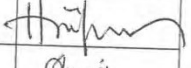
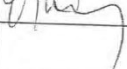
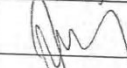
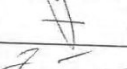
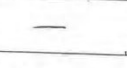
08.02.2012

tarihinde Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel

Etik Kurul

Prof.Dr.Harun ÜLGER

Başkanlığı'nda gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Vet. Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Prof. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Füsun F. Erdoğan	Doç. Dr	Tıp Fakültesi	
Serpil Sarıözkan	Doç. Dr.	DEKAM	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi(Farmakoloji)	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Yrd. Doç. Dr	Tıp Fakültesi	
Asiye Gökbelen	Yar. Sevenler Der. Baş.	Sivil top. kuruluşu temsilcisi	—
Serap A. Eroğlu	Avukat	Kurumla ilişkisi olmayan üye	—

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Doç.Dr.Hasan Basri ULUSOY tarafından yapılan "**Kronik alüminyum intoksikasyonu oluşturulan sıçanlarda doğal balın beyin dokusu üzerine etkisi**" adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına **oy birliğiyle** karar verildi.

Tarih : 08.02.2012

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr.Harun ÜLGER

ASLININ AYINDIR


Prof. Dr. Harun Ülger

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Kenan ÇALIŞKAN

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 20 Temmuz 1983, Balıkesir

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 352 247 12 53

Fax: +90 352 336 18 56

email: pharmacykenan38@hotmail.com

Yazışma Adresi: Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sanayi Mah. Atatürk Bulvarı
Hastane Cad. No:78 38010 Kocasinan/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Atatürk Üni. Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Melikgazi Süper Lisesi, KAYSERİ	2002

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011-Halen	Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Eczane	Eczacı
2007–2011	Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesi-Eczane	Baş eczacı
2012-	Kayseri Bölge Adliyesi	Bilirkişi

YABANCI DİL

İngilizce-İyi