



# NÖRODEJENARATİF RAHATSIZLIKLAR


Demans veya halk arasında bilinen adıyla “bunama” normal günlük yaşamın sürdürülmesini önleyen, progresif ve nörodejeneratif bir rahatsızlıktır. demansın bir çok türü arasında en sık rastlanan alzheimer tipi demanstır. alzheimer hastalığı (ah), ilerleyici olmakla beraber ilerleme yavaş seyretmekte olup unutkanlık ve alışılmadık davranış şekilleri ile karakterizedir.

hastalık ilk defa alman psikiyatrist Dr. Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında, bir kadın hastanın ölümünden sonra tanımlanmış ve Dr. Alzheimer’in adına atfedilmiştir.





AH'ın insidansı genellikle 60'lı yaşlardan itibaren olup, 80'li yaşlarda oran bir hayli artmaktadır. Ayrıca, özellikle gelişmiş ülkelerde artan hayat standartları ve kalitesi sonucu, yaşlı popülasyonun çoğalması nedeniyle AH'ın görülme sıklığı da buna paralel olarak artmaktadır. Son yıllarda, dünyada görülen ölüm sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, inme ve kanserden sonra 4. sıraya yükselmesinde bu noktanın da payı vardır.

- 
- ▶ Hastalığın patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamadığı için henüz kesin tedavisi bulunmamaktadır. Ancak hastalığın patogeneziine dair bazı hipotezler ileri sürülmektedir. Hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra beyni etkileyen amiloid plaklar ve nörofibril yumaklarla karakterize nöron kaybı ve atrofisinin de rol oynadığı düşünülmektedir.



Bunların dışında, Alzheimer hastalarının beyinlerinde sinaptik sinir uçlarından salınan ve nöronlar arasında sinir iletimini sağlayan asetilkolin adlı nöromediyatörün miktarının, normal insan beynine göre daha az olduğunun saptanması üzerine, asetilkolini hidroliz eden enzim olan asetilkolinesterazı inhibe etme yeteneğine sahip bileşikler, hastalığın tedavisindeki en önemli tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir.


- 
- ▶ Ayrıca yapılan çalışmalarda demans ve Alzheimer hastalarında B vitamini yetersizliği ve buna bağlı kan homosistein ve metilmalonik asit seviyelerindeki yükselme dikkat çekmektedir. Özellikle de folik asit ve B12 vitamini eksikliği. Aslında ilerleyen yaşlarda gıdalar ile alınan folat ve B12 vitamininin kan-beyin engelini geçerek beyin dokularına ulaşması zorlaşmaktadır. Ancak tek sorun yaşa bağlı olarak gelişen bu tip metabolik sorunlar değil, tüm hayatımız boyunca kullandığımız bazı ilaçlar, beslenme şeklimiz ya da kalıtımsal mirasımızın etkisi de büyüktür.

- 
- ▶ **Örneđin, gastrit, reflü ve ülser gibi mide şikayetlerinde kullanılan antiasit ilaçların ya da mide asidini baskılayan ilaçların (proton pompa inhibitörleri ve H2-reseptör antagonistleri) gıdalarda bulunan B12 vitamininin bağırsaklardan emilimini engellediği bilinmektedir.**

## ► FİZOSTİGMİN

AH'da, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin klinik uygulamasına 1980'lerin başında, oral ve intravenöz olarak "kalabar baklası" olarak bilinen *Physostigma venenosum* L. (Fabaceae) adlı bitkiden elde edilen alkaloid olan fizostigmin (=ezerin) kullanılmasıyla başlanmıştır. Fizostigmin (Synapton) daha sonra sentesi yapılan asetilkolinesteraz inhibitörü aktiviteye sahip bazı ilaçlara (Rivastigmin, Exelon) model teşkil etmiştir.




- 
- ▶ Fizostigmin ile yapılan ilk klinik çalışmaların sonuçları ümit verici olmasına rağmen; etki süresinin çok kısa olması, ayrıca kolinerjik yan etkilerinin şiddetli ve ilacın uzun süre kullanılmasını engelleyecek kadar fazla olması , tedavide kullanılabilirliğini kısıtlamıştır.



## ▶ GALANTAMİN

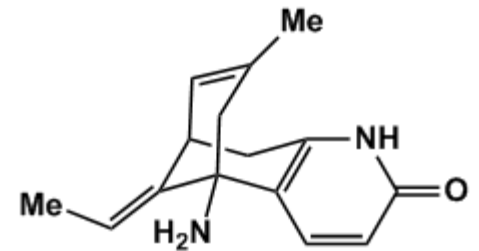
- ▶ AH'ın tedavisinde son zamanlarda kullanıma giren **galantamin** ise, ülkemizde yetişen türleri “kardelen” olarak bilinen *Galanthus* cinsine ait bir tür olan ***Galanthus nivalis* L.** (Amaryllidaceae) adlı bitkinin toprak altı kısımlarını teşkil eden soğanlarından izole edilen bir alkaloid olup **geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür** ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini modüle etme özelliği de vardır.

- 
- ▶ Galantaminin en çok görülen yan etkisi bulantıdır. Ancak galantaminin dozunun yavaş yavaş yükseltilmesi suretiyle, bu yan etkisini de azaltmak mümkündür. Ayrıca galantaminin karaciğer üzerine herhangi bir toksisitesinin olmadığı gösterilmiştir.


## ▶ HÜPERZİN

- ▶ Doğal kaynaklar, özellikle bitkiler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda keşfedilen ve astilkolinesteraz inhibitörü aktivite gösteren bileşiklerden son zamanlarda en önemli olanı huperzin A'dır. **Huperzin A** [(5R, 9R, 11E)-5-amino-11-etilidin-5,6,9,10-tetrahidro-7-metil-5,9-metanosiklookta-[b]-piridin-2 (1H)-on], ilk defa 1986 yılında, Shanghai Materia Medica Enstitüsü'ndeki araştırmacılar tarafından, geleneksel Çin tıbbında "Qing Ceng Ta" adıyla bilinen ve yüzyıllardır şizofreni, unutkanlık ve hafıza kaybı tedavisinde kullanılan bir bitki olan **Lycopodium serratum** Thunb. (**sin.Huperzia serrata** (Thunb.)Trev)'den (Lycopodiaceae) izole edilen bir alkaloittir.

- Alkaloit içeriği açısından çok zengin olan *Lycopodium* cinsinden bir kısmı A-P serisi alkaloit olmak üzere 100'den fazla alkaloit izole edilmiştir. Ancak bunlardan sadece **huperzin A ve B'de yüksek oranda asetilkolinesteraz inhibitörü aktivite tespit edilmiştir.** Huperzin A'nın aktivitesi fizostigmin, galantamin, donepezil ve takrinle karşılaştırılacak kadar yüksek olup gerek fare, sıçan, civciv, tavşan, köpek ve maymun gibi çeşitli hayvanların kullanıldığı deneyler




(-)-Huperzine A




gerekse çeşitli in vitro veya ex vivo deney sistemlerinde **hem asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak, hem de beta-amiloid plakların indüklediği oksidatif hücre hasarını engelleyici bir mekanizmayla etkili olduğu gösterilmiştir**. Hüperzin A'nın total sentezi de tamamlanmış olup faz III klinik çalışmaları denenmekte olup yakın gelecekte AH tedavisinde piyasaya sunulması en muhtemel ilaç adayı olarak görünmektedir.

## GINKGO BILOBA

Diğer yandan asetilkolinesteraz inhibisyonu dışındaki mekanizmalarla etki eden ekstrelerden en önemlisi Ginkgo biloba'dır.

- 
- ▶ Ekstrenin merkezi sinir sistemindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, fakat ekstrenin özellikle bitkinin bileşiminde bulunan flavonoidler, terpenoidler (ginkgolitler, bilobalitler) ve organik asitlerin sinerjik etkileşimi ile meydana gelen antioksidan özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir.





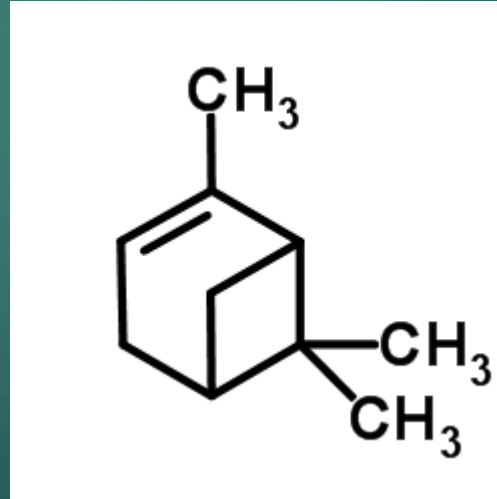
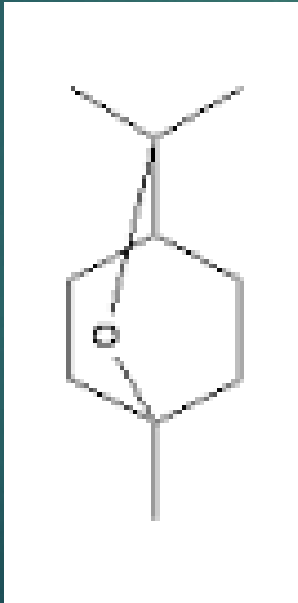
bu bileşikler ah'da tespit edilen aşırı lipit peroksidasyonu ve hücre hasarına sebep olan serbest radikallere karşı değişen derecelerde aktivite göstermektedirler. Avrupa ve ABD'de değişik nörolojik hastalıkların tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilen ekstrenin demansta hafıza güçlendirici etkisi de plasebo kontrollü, çift körlü, randomize çalışmalarla kanıtlanmıştır. G. biloba standardize ekstresini içeren ve ülkemizde de sağlık bakanlığı tarafında ruhsatlandırılmış preparatları bulunmakatadır.

## ▶ PANAX GINSENG

- ▶ Panax ginseng L.'nin hafıza güçlendirici etkisi üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da, skopolamin-indüklü hafıza kaybı deney modeli uygulanarak, etkiden sorumlu bileşiklerin **poliasetlenik alkoller ve bunların linolatları** olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, Panax ginseng'ten izole edilen ginsenosit Rb1 ve Rg1'in de aynı deney modelinde aktif olduğu tespit edilmiştir.
- ▶ Ginkgo biloba ve Panax ginseng standardize ekstrelerinin kombinasyonunu taşıyan kapsüller, 14 hafta süren, paralel grulu, plasebo kontrollü bir çalışma ile 256 orta yaşlı gönüllü üzerinde denenmiş ve hafızayı güçlendirici yönde kuvvetli aktivite saptanmıştır.

## SALVIA TÜRLERİ

- Ülkemizde doksanın üzerinde Salvia (Adaçayı) türü olup %50'si endemiktir. Salvia officinalis L.'nin (Tıbbi adaçayı) Avrupa halk tıbbında hafıza zayıflığına karşı kullanıldığı kaydedilmiş, bilimsel çalışmalarda bitkinin uçucu yağında bulunan monoterpenler 1,8-sineol ile alfa-pinen'in sinerjik etkileşmesinin asetilkolinesteraz enzimi üzerinde güçlü inhibisyonu saptanmıştır.




# SALVIA TÜRLERİ


- Bu çalışmadan yola çıkarak, ülkemizde yetişen Salvia türlerinin kolinesteraz ve antioksidan aktivitelerinin tespitine yönelik kapsamlı taramaları yapılmış, incelenen yetmişten fazla Salvia türleri arasında Salvia fruticosa Mill. (syn. Salvia triloba L.f.) öne çıkmış, ileri fraksiyonlama çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Henüz Salvia türlerinin AH tedavisinde kullanılabilecek bir preparatı bulunmamasına rağmen, AH için ümit verici bir fitofarmakoterapötik olacağı düşünülmektedir.

# Parkinson Hastalığı


Parkinson Hastalığı (PH) ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlandığı için bu isimle anılır.

Parkinson Hastalığı Alzheimer hastalığından sonra görülen ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalık ancak en sık görülen hareket bozukluğudur. PH'nın görülme sıklığı 65 yaş üzeri toplum kesiminde %2'dir ve yaş ile birlikte artış göstermektedir; bu özelliği de PH'nın yaşlanma ile doğrudan ilintili bir hastalık olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. İlerleyici bir hastalık olan PH, semptomatik açıdan istirahat tremoru (titreme), bradikinezi (hareket yavaşlığı), rijidite (kaslarda sertlik) ve postural(duruşsal) dengesizlik ile karakterize edilebilir.

- 
- ▶ PH'nin etiolojisi genel olarak sporadik (kalıtsal olmayan) ve ailesel PH olarak iki gruba ayrılabilir, ancak ailesel PH tanımlamasının her zaman genetik etiolojiye karşılık gelmediği ve aile üyelerinin uzun süre aynı çevresel etkenlere maruz kaldıkları için hastalığı geliştirmiş olabilecekleri belirtilmektedir. Dolayısıyla bazı bilimsel çevreler “idiyopatik (nedeni bilinmeyen) PH (İPH)” tanımını getirmekte, bunu da “ailesel İPH” ve “sporadik İPH” olarak ikiye ayırmaktadırlar. Sporadik İPH grubundaki olası etiolojiler ise; viral enfeksiyonlar, tekrarlayan kafa travmaları veya bazı toksinler gibi çok çeşitli olabilir.

- 
- ▶ Bu hastalığa dopamin eksikliği sendromu da denir.
  - ▶ Tedavisinde ise üç yol kullanılır
  - ▶ 1)dopamin konsantrasyonunu arttırmak
  - ▶ 2)doğrudan dopamin reseptörlerini stimüle etmek
  - ▶ 3) kolinerjik reseptör aktivitesini baskılamak



- 
- ▶ Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan fitoterapötikler;
  - ▶ 1) levodopa (3,4-dihidroksi l-fenilalanin) içeren bitkiler: *Mucuna pruriens* ve *Vicia faba*
  - ▶ 2) Antikolinergik etkili *Datura stramonium*
  - ▶ tohumları