

Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı

Ümide Demir Özkay, Yusuf Öztürk, Özgür Devrim Can

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD., Eskişehir.

Özet

Alzheimer hastalığı (AH); bilişsel işlevlerde ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürme becerilerinde azalma, davranışsal değişimler ve psikiyatrik belirtiler ile karakterize, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastaların yaşam kalitelerinin büyük ölçüde azalmasına ve sonunda ölümlerine neden olan AH'nın sıklığı giderek artmaktadır. Bu derlemede hem Türkiye hem de dünya için önemli bir sağlık sorunu haline gelen AH'a ait risk faktörleri, bu hastalığın tanısı, klinik belirtileri, fizyopatolojisi ve tedavisi özetlenmiş ve son yıllarda bu hastalıkla ilgili olarak yapılan yeni ilaç geliştirme araştırmaları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, klinik belirti, risk faktörleri, fizyopatoloji, tedavi

Abstract

Aging world's disease: Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease which is characterized by decreases in cognitive functions and abilities of daily life activities, behavioral changes and psychiatric symptoms. The prevalence of AD, causing significant decrease in patient's life quality and eventually to their death, is increasing gradually. In this review risk factors, diagnosis, clinical symptoms, physiopathology and treatment of AD, which becomes an important health problem for both Turkey and whole world, are summarized and recent investigations for new drug development related with this disease are reviewed.

Key words: Alzheimer's disease, clinical symptoms, risk factors, physiopathology, treatment.

Tanım

Alzheimer hastalığı (AH); merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları nedeni ile ortaya çıkan; bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (1,2).

Risk faktörleri

Alzheimer hastalığının oluşumunda yaşlanmanın önemli bir risk faktörü olduğu ve 65 yaş sonrasında hastalığın görülme sıklığının her beş yılda bir iki katına çıktığı bildirilmiştir (3-5).

Alzheimer hastalığının gelişiminde bir diğer önemli etken genetik yatkınlıktır; Alzheimer'lı birinci derece akrabaları olan bireylerde hastalık riskinin arttığı gözlenmiştir (4,6).

Amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PS1), presenilin 2 (PS2), apolipoprotein E (ApoE) AH ile ilişkili olduğu saptanmış olan başlıca genlerdir. Amiloid prekürsör protein, PS1 ve PS2 genlerinde

meydana gelen ve tam penetrans gösteren mutasyonların olguların % 5'ni oluşturan erken başlangıçlı AH'nın oluşumuna neden olduğu, ApoE epsilon 4 ($\epsilon 4$) alelinin ise AH riskini arttırdığı bildirilmiştir (4).

Alzheimer hastalığında 21. kromozomda yer alan APP ve 1. kromozomda yer alan PS2 genlerinin mutasyonları sonucunda, amiloid beta ($A\beta$) peptid seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (7). Ayrıca 14. kromozomda bulunan PS1 geninde meydana gelen mutasyonların da AH'nın ortaya çıkmasında rol oynadığı rapor edilmiştir. Presenilin 1 geninde oluşan mutasyonlar, APP'nin hatalı bölünmesine ve toksik $A\beta$ üretimine neden olmaktadır. Diğer yandan, PS1 geni mutasyonu tau proteinlerinin hiperfosforilasyonlarına neden olmakta ve nörofibril yumak (NFY) oluşumunu tetiklemektedir (8). Erken başlangıçlı ailesel AH'nın yaklaşık % 2-3'ünün APP geni mutasyonuna, % 20'sinin PS2 geni mutasyonuna ve % 70-80'inin ise PS1 geni mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (1,9).

Yazışma Adresi: Araş. Gör. Dr. Ümide Demir Özkay
Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 26470, Eskişehir
Email: udemir@anadolu.edu.tr

Müracaat tarihi: 06.11.2009
Kabul tarihi: 16.03.2010

Geç başlangıçlı AH'nın oluşumunda ise 19. kromozomda bulunan ApoE geninin rol oynadığı rapor edilmiştir (7). Söz konusu bu genin ε2 alelinin AH riskini azalttığı (koruyucu alel), ε4 alelinin ise AH riskini arttırdığı bildirilmiştir. ApoE ε4 alelinin amiloid plak ve NFY oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (10). ApoE geninde oluşan mutasyonlar geç başlangıçlı AH'nın yaklaşık % 50-80'ni oluşturmaktadır (9).

Alzheimer hastalığının diğer olası risk faktörleri arasında düşük eğitim seviyesi, Down sendromu, bilinç kaybına neden olan kafa travmaları, aterosklerotik karotid hastalığı, miyokard infarktüsü öyküsü ve atriyal fibrilasyon bulunmaktadır. İleri anne yaşının, alkol kullanımının ve depresyon öyküsünün AH için risk faktörü olabileceğini ileri süren çalışmalar da yer almaktadır (1,11). Akdeniz diyeti (sebze, meyve, balık gibi) ile beslenmenin, eksersiz yapmanın ve bilişsel aktivitenin AH riskini azalttığı ve söz konusu faktörlerin denetlenmesinin AH oluşumunu önlemekte etkin olabilecekleri ileri sürülmüştür (12).

Alzheimer hastalığının tanısı

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanan ve yaygın biçimde kullanılan iki tanı ölçütü bulunmaktadır. Bunlardan birisi, Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) tarafından geliştirilen tanı ölçütü, diğeri ise Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ölçütüdür. Bu ölçütlerden yararlanılarak hastada öğrenme ve bellek bozukluğunun olup olmadığı, afazi, apraksi, agnozi, yönetsel işlevlerde (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama gibi) bozukluğun görülüp görülmediği ve MSS ile ilişkili başka bir patoloji bulunup bulunmadığı gibi değerlendirmeler yapılmakta ve AH tanısı konulabilmektedir (13). Başka olası nedenleri dışlayabilmek ve Alzheimer tipi demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, pozitron emisyon tomografi (PET) ya da tek foton emisyon tomografi (SPECT) gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (13).

Bilişsel değişikliklerin kaynağını araştırmada yardımcı nöropsikolojik testler, olası mutasyonlar için genetik testler ve biyo-işaretleyicilerle yapılan çalışmalar teşhise yönelik diğer yaklaşımlar arasında yer almaktadır (13).

Bununla beraber, AH'nın kesin tanısı, ilerleyici

demans bulguları olan hastalarda yapılan biyopsi ya da otopsi sonucunda AH'na özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilmektedir. Klinik ölçütler ve laboratuvar teknikleri ancak olası AH'nın tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır (14). Her ne kadar AH kesin tanısı patolojik inceleme ile konulsa da klinik ölçütlerin kullanımı ile konulan olası AH tanısı patolojik tanımlarla %80-90 korelasyon göstermektedir (15).

Alzheimer hastalığının klinik belirtileri

Alzheimer hastalığının erken dönemdeki başlıca klinik belirtisi bellek bozukluğudur. Hastalık ilerledikçe dikkat ve yürütücü işlevler, düşünce ve davranış, lisan, apraksi ve görsel-uzamsal işlevler gibi diğer kognitif alanlarla ilgili işlev bozuklukları da klinik tabloya eklenmektedir (1,14,16).

Belirtilerin ortaya çıkma sürelerinin hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. AH'na ait belirtilerin klinik seyrine ilişkin 7 evre tanımlanmıştır:

Evre 1: Hasta bilişsel zayıflık semptomları göstermeye başlamıştır. Başlangıç evresi olan bu evrede MSS'de çeşitli patolojik süreçlerin gelişmekte olduğu bilinmektedir.

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

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

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

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

Evre 6: (Şiddetli bilişsel zayıflık / Orta dönem demans)

Spontan konuşmada, kelime bulmada zorluklar ve konuşma becerilerinde kayıplar gözlenmektedir (afazi). İdrar ve dışkı tutmada zorluk yaşayan hastalar günlük aktiviteler için daha fazla yardıma ihtiyaç duymaktadırlar.

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

Hastalığın progresif doğası nedeniyle evreler ilerledikçe hastaların bellek kayıpları artmakta, sosyal işlevlerinin azalmakta ve motor becerileri zayıflamaktadır. Daha ileri evrelerde, hastalar günlük aktiviteleri için bakıma gereksinim duymaktadırlar (16).

Alzheimer hastalığı teşhisi konulan hastaların çoğunluğunda bilişsel zayıflığa belirgin davranış değişikliklerinin ve psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği bildirilmiştir. Depresyon, anksiyete, apati, yalnız kalma fobisi, amaçsız dolaşmalar, ajitasyon, saldırganlık, varsanılar, sanrılar ve uyku düzensizlikleri söz konusu davranış değişikliklerinin ve psikiyatrik belirtilerin arasında yer almaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda bradikinezi ve rijidite gibi ekstrapiramidal belirtilere rastlandığı, az bir kısmında ise miyoklonus ve nöbetler meydana geldiği bildirilmiştir (1,16).

Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi

Alzheimer hastalığının makroskopik patolojik bulgularının beyinde atrofi, giruslarda daralma, sulkuslarda ve ventrikülerde genişleme olduğu bildirilmiştir (17). Nöron içerisinde birikim gösteren NFY'lar, ekstraselüler birikim gösteren amiloid plaklar ve nöron kayıpları da hastalığın temel mikroskopik değişiklikleri olarak kabul edilmektedir (18). Alzheimer hastalığında NFY patolojisinin beyinde klinik belirtilere paralel bir ilerleme gösterdiği, amiloid plakların ise klinik belirtiler ile direkt olarak ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (19).

Nörofibril yumaklar mikrotübül bağlantılı protein olan taunun hiperfosforillenmiş şeklini içeren, hücre gövdelerinde ve dendritlerde biriken çift sarmal iplikçik yığınlarından oluşmaktadır (20). Taunun hiperfosforilasyonunun, fosforilasyonu düzenleyen çeşitli kinazların ve fosfatazların aktiviteleri arasındaki dengesizlik sonucu gerçekleşebileceği ileri sürülmüştür (21). Hiperfosforile olan tau proteininin mikrotübüllerle etkileşiminin azalacağı ve hücre işlevlerinde bozukluk meydana gelebileceği

bildirilmiştir (22).

Alzheimer hastalığında senil plaklarda APP'den türeyen A β 'nin ekstraselüler birikimi söz konusudur (20). Amiloid prekürsör protein iki yol ile metabolize olmaktadır. Bunlardan ilki olan non-amiloidojenik yol APP'yi parçalayan alfa sekretaz ve gama sekretaz enzimlerinin yer aldığı, oluşan ürünlerin toksik olmadığı metabolik yoldur. Amiloidojenik yolda ise beta sekretaz ve gama sekretaz enzimleri aracılığıyla A β_{1-40} ve A β_{1-42} meydana gelmektedir (23,24). A β 'nin yaklaşık olarak %90'ı A β_{1-40} 'dır. Ancak amiloid birikiminin ana bileşeni A β_{1-42} 'dir. (25). Hücresele kompartmanlarda biriken nörotoksik A β mitokondriyal ve sinaptik hasara ve tau proteinin hiperfosforilasyonuna yol açarak hücresele fonksiyonlara zarar vermektedir (22,26). Alzheimer hastalığında bazı nöromediyatörlerin ve özellikle normal fizyolojik koşullarda dikkati arttıran ve öğrenmeye yardım eden asetilkolinin (ACh) seviyelerinde değişiklikler meydana gelmektedir (27). Diğer nöromediyatörlerin düzeylerinde gözlenen farklılığın ACh düzeyindeki değişikliğe göre daha az olduğu bildirilmiştir (28).

Alzheimer hastalığında ACh sentezinde meydana gelen düşüşün kolinasetiltransferaz (CAT) enziminin miktar ve işlevlerinin ve kolin geri alımının azalmasına, kolinerjik nöron ve aksonlarda oluşan hasarlara, korteks ve hipokampusu projekte olan kolinerjik nöronlarda meydana gelen kayıplara bağlı olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca AH'nda öğrenme ve bellek üzerine etkileri bilinen nikotinik reseptörlerde ve presinaptik M₂ muskarinik reseptörlerde kayıpların gözlemlendiği, postsinaptik M₁ muskarinik reseptörlerin yoğunluğunun ise değişmediği bildirilmiştir (27). Alzheimer hastalığında meydana gelen kolinerjik kaybın, hastalarda gözlenen depresyon, ajitasyon, anksiyete, psikoz gibi çeşitli davranışsal ve psikiyatrik belirtilerle de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (29). Söz konusu belirtilerin ortaya çıkmasında kolinerjik disfonksiyonun yanı sıra serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonunda meydana gelen düzensizliklerin ve nöron kayıplarının da etkili olduğu düşünülmektedir (29,30).

Alzheimer hastalığının fizyopatolojisini açıklamak üzere yapılan bazı çalışmalarda glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılması sonucunda artan intraselüler kalsiyum (Ca⁺²) konsantrasyonunun, nöronal eksitotoksisiye ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyona ve hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (31). Alzheimer hastalığında beyinde Ca⁺² konsantrasyonu artışının bu iyonla aktive edilen

nötral proteinazların (kalpainler) aktivasyonunu artırdığı, amiloid plak ve NFY oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (9). Diğer yandan, AH'nda nörotoksik A β 'nın Ca⁺² homeostazını bozduğu ileri sürülmektedir (32).

Alzheimer hastalığının etiyopatogenezi ile ilişkili hipotezlerden biri de oksidatif stres hipotezidir. Alzheimer hastalığında oksidatif hasarın arttığı ve bu artışın hastalıkta ortaya çıkan nöronal dejenerasyona ve ölüme neden olabileceği ileri sürülmüştür. Alzheimer hastalığının etiyopatogenesinde oksidatif stresin katkısını gösteren bulgular arasında Alzheimer hastalarının beyinlerinde serbest radikal oluşumunu uyaran demir, alüminyum ve civanın konsantrasyonlarının artmasının, lipid peroksidasyonunun, protein ve DNA oksidasyonunun artmasının, enerji metabolizmasının bozulmasının ve sitokrom oksidaz C miktarlarının azalmasının, NFY'larda ve amiloid plaklarda ileri glikozilasyon son ürünlerine, peroksinitrite, hemoksijenaz-I'e ve süperoksit dismutaz-I'e rastlanmasının yer aldığı bildirilmiştir (33,34).

Alzheimer hastalığına yönelik olarak yapılan bazı çalışmalar sonucunda arjinin-NO yolağının AH'nın patogenezi ile ilişkili olduğu (35), hastalık sürecinde artan nitrik oksid (NO) düzeyinin beyin homeostazını bozduğu, beyin lezyonlarına ve patolojilerine neden olduğu bildirilmiştir (36). Nitrik oksidin aşırı üretiminin NMDA reseptörleri aracılı nörotoksitede rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (37). Yapılan çalışmalar sonucunda NO'in amiloid plak ve NFY oluşum süreçlerinde yer aldığı, nörotoksik A β 'ların da NO üremi arttırdıkları bildirilmiştir. Nitrik oksidin aşırı üretimi sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin çeşitli nörotoksik mekanizmaları aktive ettiği ve bu mekanizmaların Alzheimer hastalarında nöron ve bellek kayıplarına neden olabileceği bildirilmiştir (38).

Yukarıda belirtilen hipotezlerin yanı sıra nörotrofik faktörlerin dengesiz dağılımının, inflamatuvar süreçlerin, enerji metabolizması bozukluğunun, mitokondriyal hasarın, viral hastalıkların ve alüminyum gibi elementlerin neden olabileceği nörotoksitenin de AH'nın etiyopatolojisi ile ilişkili olabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (33,39).

Alzheimer hastalığının tedavisi

Günümüzde uygulanan tedavi stratejileri ile AH'nı radikal olarak tedavi etmek henüz olası değildir. Diğer yandan, klinik uygulamalarda hastanın bilişsel

fonksiyonlarını görece iyileştirmek, emosyonel ve psikotik değişimleri kontrol altına almak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak üzere bazı palyatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (2,40).

Günümüzde AH'na ilişkin bilişsel işlev bozukluğunun tedavisi için kullanılan ilaçlar iki temel mekanizma ile etki göstermektedirler. Bu ilaçlar ya Alzheimer hastalarının beyinlerinde zayıflamış olan kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirmekte ya da artmış olan glutaminerjik nörotransmisyonu zayıflatmaktadır (2,41).

Alzheimer hastalığının tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar olan asetilkolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik sinapslardaki ACh miktarlarını yükselterek kolinerjik nörotransmisyonu güçlendiren ilaçlardır (2,16). Takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin AH'nın tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış kolinesteraz inhibitörleridir (41). Galantaminin aynı zamanda allosterik nikotinik reseptör modülatörü olduğu da gösterilmiştir (42). Bu ilaçlardan takrinin hepatotoksik etki potansiyeli klinik kullanımını kısıtlamaktadır (13). Alzheimer hastalığında glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılmasının ve intraselüler Ca⁺² konsantrasyonunun artışının nöronal eksitotoksositeye, nöron kaybına ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir (2). Alzheimer hastalığında ortaya çıkan aşırı glutaminerjik etkinliğin azaltılması amacı ile geliştirilen ve FDA tarafından onaylanan yarışmasız (nonkompetitif) NMDA reseptör antagonisti memantin AH'nın tedavisinde kullanılmaktadır (2,13).

Alzheimer hastalarında bellek kaybını azaltmak üzere uygulanan tedavinin yanı sıra bu hastalarda görülen davranış değişikliklerinin ve psikiyatrik belirtilerin de kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu amaçla oksazepam, lorazepam, buspiron gibi anksiyolitik, fluoksetin, sertralın, paroksetin gibi antidepressan, risperidon, haloperidol, olanzapin, ketiapin gibi antipsikotik, trazodon, zolpidem, temazepam gibi sedatif/hipnotik ilaçlardan yararlanılmaktadır (13).

Yeni ilaç araştırmaları

Nöromedyatör sistemlerine yönelik araştırmalar

Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörü ilaçların geliştirilmesinden sonra, kolinerjik nörotransmisyonu artırmak üzere kolinerjik reseptörler üzerine etki gösterebilecek ajanlar üzerinde çalışılmalar yapılmıştır. M₁ muskarinik reseptör agonistlerinin non-

amiloidojenik APP oluşumunda artışa neden olduğu, tau proteininin fosforilasyonunu azalttığı ve bilişsel fonksiyon üzerinde olumlu etkiye neden olduğu gösterilmiştir (27). Diğer yandan M₂ muskarinik reseptör antagonistlerinin, nikotinik reseptör agonistlerinin ve nikotinik reseptörlerin allosterik modülatörlerinin de hastalığın tedavisindeki etkinlikleri araştırılmaktadır (27,43,44). Lesitin, fosfatidilserin, sitidin difosfat kolin, kolin alfoskerat gibi kolinerjik prekürsörler ile yapılan araştırmalar ise klinik deneme aşamasındadır (45-47). Son yıllarda kolinerjik ve glutaminerjik mekanizmalar üzerinden etki gösteren ajanların yanı sıra, beyinde diğer nöromediyatör sistemleri etkileyerek AH'na ait belirtileri düzeltebilecek olası etken maddelerin araştırmasına ilişkin çalışmaların sayısı artmıştır. D₂ dopaminerjik reseptörlerin hipokampusta ACh salıverilmesinin düzenlenmesine katkıda bulunmasından hareketle, dopaminerjik sistemle ilişkili ajanların AH üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, ventral hipokampusa yapılan kuinpirol (D₂ dopaminerjik reseptör agonisti) enjeksiyonunun kolinerjik muskarinik reseptör antagonisti skopolaminin ile oluşturulan bellek bozukluğunu düzelttiği saptanmıştır (48). Alzheimer hastaları ile yapılan klinik bir çalışmada ise, monoaminoksidaz (MAO) enzimi inhibitörü selejilinin donepezilin bilişsel bozukluklar üzerindeki olumlu etkisini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (49).

Serotonin 5-HT₄ reseptör agonistlerinin non-amiloidojenik yolağı stimüle ederek nörotoksik Aβ oluşumunu azalttıkları, AH'nda bozulmuş olan öğrenme ve bellek süreçleri üzerine olumlu etkiler gösterdikleri bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, 5-HT₄ reseptör agonistlerinin AH'nın tedavisindeki olası etkinlikleri incelenmiştir. Söz konusu reseptörlerin parsiyel agonistleri olan SL 65.0155 ve PRX- 03140 kodlu maddelerin anti-Alzheimer etkinliği ile ilgili araştırmalar faz II klinik deneme aşamasındadır (50). Klinik çalışmaları devam eden bir diğer serotonin reseptör alt tipi de 5-HT₆ reseptörleridir. Yapılan mikrodializ çalışmaları sonucunda, 5-HT₆ reseptör antagonistlerinin beyinde ACh, norepinefrin ve dopamin seviyelerini arttırdıkları, bu sebeple AH'da meydana gelen bellek kayıpları ve bu hastalığa eşlik edebilen davranış değişiklikleri ve psikiyatrik belirtiler üzerine etkili olabilecekleri rapor edilmiştir (51).

Beyinde serebral korteks ve hipokampus gibi bilişsel işlevler ile önemli merkezlerde yaygın şekilde bulunan

H₃ histaminerjik reseptörlerin selektif antagonistlerinin beyinde öğrenme süreçlerinde etkinliği olan nörotransmitterlerin miktarlarını artırdığı gösterilmiştir (52). H₃ reseptörleri selektif olan antagonize eden çeşitli ajanların AH'na ait bilişsel bozuklukları semptomatik olarak tedavi edebileceği ileri sürülmüştür (53).

Patolojilerin önlenmesi ve/veya yavaşlatılmasına yönelik araştırmalar

Alzheimer hastalığında meydana gelen bellek bozukluğunun düzeltilmesi amacıyla yapılan çalışmalar arasında hastaların beyinlerinde oluşan patolojilerin önlenmesi ve/veya yavaşlatılmasına yönelik araştırmalar da yer almaktadır.

Aβ peptid içeren aşuların AH'nda beyinde oluşan amiloid plakları azaltmakta ve hastalarda meydana gelen bellek bozukluğunu düzeltmekte etkin oldukları bildirilmiştir. Yapılan klinik denemeler sonucunda, Aβ₁₋₄₂ ile yapılan aktif bağışıklığın hastaların % 6'sında akut meningoensefalit'e neden olduğu saptanmıştır. Günümüzde bu bilgi ışığında daha güvenli aktif ve pasif bağışıklık sağlamak üzere yapılan prelinik ve klinik çalışmalar sürdürülmektedir (54,55).

Beyinde nörotoksik Aβ oluşumunu azaltabilmek amacıyla yapılan çalışmalarda, alfa sekretazların aktivasyonunun, beta ve/veya gama sekretazların ise inhibisyonunun amiloid plak oluşumunu azaltmakta etkin oldukları saptanmış ve söz konusu sekretazların aktivitelerinin düzenlenebilmesi durumunda bu patolojilere bağlı olarak gelişen bellek kaybının düzelebileceği ileri sürülmüştür (56,57). Yaşlanmaya bağlı olarak beyinde yüksek oranlarda biriken alüminyum, çinko, bakır ve demir gibi metallerin oksidatif hasara, Aβ agregasyonuna ve NFY oluşumuna neden olabilecekleri bildirilmiştir (57,58). Alzheimer hastalığına neden olabilen söz konusu bu metal iyonlarının beyinden uzaklaştırılmalarını sağlayan metal şelatörleri ile yapılan çalışmalar sonucunda, metal şelatörlerinin beyinde oluşan patolojilerde çözülme meydana getirdikleri bildirilmiştir. Dezferroksamin, kliokinol gibi metal şelatörleri ile yapılan çalışmalar klinik deneme aşamasındadırlar (57).

Alzheimer hastalığında meydana gelen patolojilerin önlenmesinde kök hücrelerin de etkin olabilecekleri rapor edilmiştir. Kök hücre içeren diş pulpa hücreleri ile yapılan *in vitro* çalışma sonucunda, söz konusu hücrelerin sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve glial hücre kaynaklı nörotrofik

faktör gibi nörotrofik faktörlerin üretimini arttırdıkları, nöroprotektif etki gösterdikleri ve dolayısıyla AH'nın tedavisinde etkili olabilecekleri öne sürülmüştür (59). Bunların yanı sıra, AH'nda ortaya çıkan patolojileri önlemek amacıyla toksik A β ve hiperfosforillenmiş tau birikimini azaltan, kinaz/fosfataz aktivitesini düzenleyen ve mikrotübülleri stabilize eden ajanların etkinlikleri araştırılmaktadır (57).

Diğer araştırmalar

Günümüzde klinikte farklı amaçlar ile kullanılan çeşitli ilaçların AH'nı önleme potansiyelleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Diklofenak, ibuprofen, flurbiprofen, indometazin, piroksikam gibi nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar bu kapsamda araştırılan ilaçlardır. Bunun yanı sıra AH için risk oluşturan hipertansiyon, hiperinsülinemi, hiperkolesterolemi ve östrojen eksikliği gibi durumların tedavilerinde kullanılarak bu hastalıkları kontrol altına alan çeşitli ilaçların AH'na karşı etkinlikleri de araştırılmaktadır (12,60). Sarımsak ekstresi, *Ginkgo biloba* ekstresi, yeşil çay, resveratrol, E vitamini, C vitamini, kurkumin, folik asid, melatonin, huperzin A ise hastalığın ortaya çıkmasını önleyici etkileri araştırılan diğer ajanlar arasında yer almaktadırlar (12,61).

Kaynaklar

- Gilman S. Alzheimers disease. 1997;40(2):230-45.
- Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. Annu Rev Med 2006;57:513-33.
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 1998;55(9):809-15.
- Wang XP, Ding HL. Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond. Neurosci Bull 2008;24(2):105-9.
- Hattori H. Elderly depression and depressive state with Alzheimer's disease. Nippon Rinsho 2009;67(4):835-44.
- Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic aspects of Alzheimer disease. Neurologist 2009;15(2):80-6.
- Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. Neurol Clin 2007;25(3):611-67.
- Maccioni RB, Muñoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. Arch Med Res 2001;32(5):367-81.
- Edelberg HK, Wei JY. The biology of alzheimer's disease. Mech Ageing Dev 1996;91(2):95-114.
- Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen PJ. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. Ann Neurol 2009;65(6):650-7.
- Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer disease. Turkish J Geriatr 1998;1(2):63-7.
- Szekely CA, Breitner JC, Zandi PP. Prevention of Alzheimer's disease. Int Rev Psychiatry 2007;19(6):693-706.
- Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurol Clin 2007;25(3):577-609.
- Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. Am J Ther 2006;13(6):516-26.
- Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. A clinicopathologic study. Arch Neurol 1996;53(1):35-42.
- Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM, Yagiela JA. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. J Am Dent Assoc 2006;137(9):1240-51.
- Baysal Aİ, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Bulguları. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003;1(1):1-5.
- Lopes JP, Oliveira CR, Agostinho P. Cell cycle re-entry in Alzheimer's disease: a major neuropathological characteristic? Curr Alzheimer Res 2009;6(3):205-12.
- Duyckaerts C, Panchal M, Delatour B, Potier MC. Morphologic and molecular neuropathology of Alzheimer's disease. Ann Pharm Fr. 2009;67(2):127-35.
- Octave JN, Pierrot N. Alzheimer's disease: cellular and molecular aspects. Bull Acad Natl Med 2008;192(2):323-31.
- Chung SH. Aberrant phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. BMB Rep 2009;42(8):467-74.
- Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer's disease. Indian J Psychiatry 2009;51(1):55-61.
- Hooper NM. Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein. Biochem Soc Trans 2005;33(Pt 2):335-8.
- Kolev MV, Ruseva MM, Harris CL, Morgan BP, Donev RM. Implication of complement system and its regulators in Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 2009;7(1):1-8.
- Silvestrelli G, Lanari A, Parnetti L, Tomassoni D, Amenta F. Treatment of Alzheimer's disease: From pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology. Mech Ageing Dev 2006;127(2):148-57.
- Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for

- cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008;14(2):45-53.
27. Fisher A. Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008;5(3):433-42.
 28. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004;430(7000):631-9.
 29. Grossberg GT. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int Psychogeriatr.* 2002;14 (Suppl 1):27-49.
 30. Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, Ishii H, Watanuki S, Funaki Y, et al. Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2003;17(7):567-73.
 31. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2004;45(5):583-95.
 32. Small DH. Network dysfunction in Alzheimer's disease: does synaptic scaling drive disease progression?. *Trends Mol Med* 2008;14(3):103-8.
 33. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med* 1997;23(1):134-47.
 34. Reddy VP, Zhu X, Perry G, Smith MA. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;16(4):763-74.
 35. Vural H, Sirin B, Yilmaz N, Eren I, Delibas N. The role of arginine-nitric oxide pathway in patients with Alzheimer disease. *Biol Trace Elem Res* 2009;129(1-3):58-64.
 36. Aliyev A, Seyidova D, Rzayev N, Obrenovich ME, Lamb BT, Chen SG, et al. Is nitric oxide a key target in the pathogenesis of brain lesions during the development of Alzheimer's disease?. *Neurol Res* 2004;26(5):547-53.
 37. Snyder SH. Nitric oxide and neurons. *Curr Opin Neurobiol* 1992;2(3):323-38.
 38. Law A, Gauthier S, Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res Rev* 2001;35(1):73-96.
 39. Brion JP. The neurobiology of Alzheimer's disease. *Acta Clin Belg* 1996;51(2):80-90.
 40. Williams M. Progress in Alzheimer's disease drug discovery: an update. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(1):23-34.
 41. Bassil N, Grossberg GT. Novel regimens and delivery systems in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2009;23(4):293-307.
 42. Aronson S, Van Baelen B, Kavanagh S, Schwalen S. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post Hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging* 2009;26(3):231-9.
 43. Faghieh R, Gfesser GA, Gopalakrishnan M. Advances in the discovery of novel positive allosteric modulators of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2007;2(2):99-106.
 44. Bitner RS, Nikkel AL, Markosyan S, Otte S, Puttfarcken P, Gopalakrishnan M. Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation regulates glycogen synthase kinase3beta and decreases tau phosphorylation in vivo. *Brain Res* 2009;1265:65-74.
 45. Amenta F, Parnetti L, Gallai V, Wallin A. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches?. *Mech Ageing Dev* 2001;122(16):2025-40.
 46. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001015.
 47. Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28(Suppl B):1-56.
 48. Fujishiro H, Umegaki H, Suzuki Y, Oohara-Kurotani S, Yamaguchi Y, Iguchi A. Dopamine D2 receptor plays a role in memory function: implications of dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus. *Psychopharmacology(Berlin)* 2005;182(2):253-61.
 49. Tsunekawa H, Noda Y, Mouri A, Yoneda F, Nabeshima T. Synergistic effects of selegiline and donepezil on cognitive impairment induced by amyloid beta (25-35). *Behav Brain Res* 2008;190(2):224-32.
 50. Russo O, Cachard-Chastel M, Rivière C, Giner M, Soulier JL, Berthouze M, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new 5-HT4 receptor agonists: application as amyloid cascade modulators and potential therapeutic utility in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2009;52(8):2214-25.
 51. Hirano K, Piers TM, Searle KL, Miller ND, Rutter AR, Chapman PF. Procognitive 5-HT6 antagonists in the rat forced swimming test: potential therapeutic utility in mood disorders associated with Alzheimer's disease. *Life Sci* 2009;84(15-16):558-62.
 52. Fox GB, Esbenshade TA, Pan JB, Radek RJ, Krueger KM, Yao BB, et al. Pharmacological properties of ABT-239 [4-(2-{2-[(2R)-2-Methylpyrrolidinyl]ethyl}-benzofuran-5-yl)benzotrile]: II. Neurophysiological characterization and broad preclinical efficacy in cognition and schizophrenia of a potent and selective histamine H3 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313(1):176-90.
 53. Medhurst AD, Atkins AR, Beresford IJ, Brackenborough K, Briggs MA, Calver AR, et al. GSK189254, a novel H3 receptor antagonist that binds to histamine H3 receptors in Alzheimer's disease brain and improves cognitive performance in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(3):1032-45.

54. Dodel R, Bacher M. Innovative treatment approaches for Alzheimer's disease. *Immunotherapy Nervenarzt* 2008;79(Suppl 3):149-57.
55. Matsuda J, Kaminaka K, Nozaki C. Amyloid beta peptides with an additional cysteine residue can enhance immunogenicity and reduce the amyloid beta burden in an Alzheimer's disease mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;382(1):149-52.
56. Fu H, Li W, Luo J, Lee NT, Li M, Tsim KW, et al. Promising anti-Alzheimer's dimer bis(7)-tacrine reduces beta-amyloid generation by directly inhibiting BACE-1 activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;366(3):631-6.
57. Biran Y, Masters CL, Barnham KJ, Bush AI, Adlard PA. Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med* 2009;13(1):61-86.
58. Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;10(2-3):145-63.
59. Apel C, Forlenza OV, de Paula VJ, Talib LL, Denecke B, Eduardo CP, Gattaz WF. The neuroprotective effect of dental pulp cells in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009;116(1):71-8.
60. Kovacs T. Therapy of Alzheimer disease. *Neuropsychopharmacol Hung* 2009;11(1):27-33.
61. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(4):269-86.