



ALZHEIMER HASTALIĞI, RISK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ

ALZHEIMER'S DISEASE, RISK FACTORS AND THERAPY

Nejla YILDIRIM^{1,2,3} , Binay CAN EKE^{1*} 

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06560
Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 06110, Ankara, Türkiye

³T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 06520, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Alzheimer Hastalığı hem ülkemizde hem de dünya genelinde, yaş ortalamasının da artması ile birlikte görülme sıklığı her geçen gün artan ilerleyici ve zorlu bir hastalıktır. Hastalığa yakalanma nedenleri ve hastalığın patolojisi hala tam olarak aydınlatılmamış, hastalığa yakalanmayı önleyen bir yol bulunamamış ve hasta olduktan sonra da kullanıldığı takdirde hastayı tamamen iyileştirdiği kanıtlanmış bir molekül keşfedilememiştir. Konvansiyonel ilaçlar ile tedavi halen daha klinikte en çok başvurulan ve sadece semptomatik yarar sağlayan tedavi yöntemidir. Günümüzde inovatif ilaç çalışmaları Alzheimer Hastalığına ışık olabilmek için devam etmektedir. **Sonuç ve Tartışma:** Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmadan tedavi edilmesi mümkün olmamakla birlikte gelişen ilaç teknolojisi ile umut eden yeni moleküller klinikte kullanıma sunulmuştur. Etkili ve güvenli bulunmalarının devamı halinde ilaç pazarında yerini sağlamlaştırarak hastalara umut olacaktırlar.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, amiloid beta, tau

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's Disease is a progressive and challenging disease whose incidence is increasing day by day with the increase in the average age both in our country and around the world. The causes of the disease and the pathology of the disease are still not fully clarified, a way to prevent the disease has not been found, and a molecule that has been proven to completely cure the patient if used after the disease has not been discovered. Treatment with conventional drugs is still the most commonly used treatment method in clinics and provides only symptomatic benefit. Today, innovative drug studies continue to shed light on Alzheimer's Disease.

Result and Discussion: Although it is not possible to treat the disease without fully understanding its pathophysiology, promising new molecules have been put into use in the clinic with developing drug technology. If they continue to be found to be effective and safe and strengthen their place in the pharmaceutical market they will be a hope for patients.

Keywords: Alzheimer's Disease, amyloid beta, tau

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH) 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından keşfedilmiş, çoğu zaman yaşa bağlı olarak bilişsel ve işlevsel gerileme ile kendini gösteren ve nihayetinde ölümlü sonuçlanan

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Binay Can Eke
e-posta / e-mail: benay.c.eke@pharmacy.ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +903122033115

Gönderilme / Submitted : 23.02.2024

Kabul / Accepted : 27.03.2024

Yayınlanma / Published : 20.05.2024

nörodejeneratif bir hastalıktır. Alois Alzheimer'ın 1901 yılında Auguste Deter isimli hasta ile tanışması ve hastanın bilişsel bozukluk, oryantasyon bozukluğu, delüzyonlar ve başka davranışsal değişiklikler göstermesi; 1906 yılında hastanın ölümüyle birlikte postmortem olarak beyinde histolojik yöntemlerle Alois Alzheimer'ın çalışma yapması ve difüz beyin atrofisi ve kortikal hücre kümelerinde belirli değişiklikler gözlemlemesi ile kendi adı verilen AH ilk defa 1907'de tanımlanmıştır. Yaygın klinik semptomların bazıları planlama, öğrenme, problem çözme, hesaplama, hafıza, konuşma ve karar vermede anormalliklerdir. AH, gelişmiş ülkelerde geriyatrik popülasyondaki (65 yaş üzeri) mortalite nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır ve geriyatrik popülasyonun yaklaşık %13'ünün AH ile mücadele ettiği bilinmektedir. Dünya genelinde 44 milyonun üzerinde insanın AH veya diğer bağlantılı demans ile yaşadığı belirtilmektedir [1]. AH en yaygın nörodejeneratif demanstır ve dünya çapında milyonlarca hastayı etkilediği gibi hasta yakınlarının da yaşam kalitesini önemli ölçüde değiştirmektedir. Bu kadar büyük çapta etki gösteren hastalığın iki majör patolojik prosesi bilinmektedir: Senil plaklar ve nörofibriler yumaklar [2]. AH'nin etiyojisi hala tam olarak bilinmediğinden bu hastalığa neden olabilecek tüm risk faktörlerinin araştırılması gerekliliği devam etmektedir [3]. Bu derlemede AH oluşumunda yer alan risk faktörlerinden, hastalığın patofizyolojisinden ve kısaca tedavi yöntemlerinden bahsedilmiştir.

Epidemioloji

ABD'de yapılan bir çalışmaya göre her 68 saniyede, yeni bir AH tanısı konmaktadır. Çoğu 65 yaşın üzerinde olan 5,4 milyon Amerikalı hali hazırda AH tanısı almıştır [4]. Nüfus sayımı verileri, sadece ABD'de 2050 yılında, yarısından fazlasının 85 yaşın üzerinde olduğu 13.8 milyon insanın, AH demansı teşhisi alacağı yönünde tahminler ortaya koymaktadır. Günümüzde, dünya üzerinde 36,5 milyon insan demanstan etkilenmekte ve bu vakaların büyük çoğunluğunu AH oluşturmaktadır. Geriyatrik popülasyonda her yıl, tahmini 5-7 milyon yeni AH vakasının oluştuğu değerlendirilmektedir [5]. Demans oranının popülasyonun yaşlanması ile artmaya devam edeceğine olan yaygın inanışın aksine, çok yeni bir çalışma demans prevalansının aslında 2000-2012 yılları arasında azaldığını rapor etmektedir. Bu çalışmada, Langa ve arkadaşları, 10 yıllık bir sürede demans prevalansının %24 oranında azaldığı yönünde veriler sunmuştur. Demans prevalansındaki bu azalma kohortlar arasındaki eğitim seviyesinin yaklaşık bir yıllık artışına bağlanmaktadır [6]. AH insidansının, 85 yaşına kadar yaşla birlikte katlanarak arttığı [7]; platoya ulaşıldıktan sonra ise azaldığı veya platonun devam edip düşüşün gözlenmediği yönünde farklı sonuçların gösterildiği çalışmalar mevcuttur. AH'nin gelecekte oluşturacağı sağlık ekonomisindeki yük ve toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri düşünüldüğünde küresel ölçekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [5].

Ekonomik Yük

Yapılan bir çalışmaya göre 2006 senesinde dünya üzerindeki toplam Alzheimer hastası sayısı 26.6 milyon olarak belirlenmiştir. Bu sayının 2050 yılında dört katına çıkması beklenmektedir [7]. Yapılan başka bir çalışma ile Alzheimer hastalarının neredeyse %43'ünün evde bakım ve kurumsal bakım hizmetine (yüksek seviyede ilgi gerektiren) gereksinim duyduğu yönünde tahminler yürütülmüştür. Uzun dönemli kurumsal bakım hizmetinin gelişmiş ülkelerde önemli bir gider kaynağı olacağı düşünülmektedir. Demans hastalarının aile bireyleri tarafından evde bakımı ise bu hasta tipi için gelişmiş ülkelerde genellikle tek seçenektir [8]. O nedenle Alzheimer ve demans hastalarının yeterli derecede bakımı için önemli ölçüde maddi kaynaklara ihtiyaç vardır [7].

Risk Faktörleri

AH dünya çapında yaygın ve altta yatan pek çok nedene bağlı patofizyolojik bir hastalıktır. Temel anlamda hastalığa neden olan belli başlı üç kategori vardır: Genetik faktörler (APP, PSEN1, PSEN2, Down Sendromu, Apolipoprotein E4), çevresel faktörler (kafa travması, sigara ve alkol kullanımı, hava kirliliği, ağır metal maruziyeti gibi), sağlık ve yaşam biçimi (yaşlanma, diyet, mental ve fiziksel aktivite, yüksek kan basıncı, kalp hastalığı, diyabet gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar). Bunlardan genetik faktörler bireylerin değiştiremeyeceği durumlar olduğundan hastalığa engel olmak mümkün değildir fakat çevresel faktörlere olan maruziyeti değiştirmek veya daha sağlıklı bir yaşam biçimi tercih

etmek modern insanın bir parça da olsa elindedir. Maalesef Alzheimer yine de bütünüyle önlenemez bir hastalık değildir [9].



Şekil 1. AH'de risk faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri

Cinsiyet

Yapılmış olan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyetin AH'de tek başına bir risk faktörü olmadığı görülmüştür [10]. Ancak kadınların ortalama yaşam sürelerinin erkeklere göre daha uzun olması ve yaşla birlikte riskte doğrusal artış görülmesi AH'den etkilenenlerin üçte ikisini kadınların oluşturmasına neden olmuştur [11]. Çeşitli çalışmalar AH'li kadınların erkeklere kıyasla daha kötü zihinsel bozulma yaşadıklarını göstermiştir. Ek olarak, genetik düzeyde, Apolipoprotein E4 (ApoE ε4) aleli gibi bazı genlerin varyasyonlarının, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda AH riskini önemli ölçüde artırdığı vurgulanmıştır [12,13].

Yaş

Yaş, AH için en güçlü risk faktörüdür. 65 yaşından sonra her beş senede bir AH riski ikiye katlanır, 85 yaşından sonra ise AH görülme ihtimali %50'dir. Aynı zamanda AH, hastalığın başladığı yaşa göre kategorize edilebilir. Erken başlangıçlı AH 65 yaşın altındakileri, geç başlangıçlı AH ise 65

yaşın üzerindeki etkilemektedir. Erken ve geç başlangıçlı AH, semptomların başlangıç yaşının yanı sıra klinik, nöropsikolojik, nöropatolojik açıdan ve nörogörüntüleme açısından da farklı seyreder [14].

Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı Genleri

Erken başlangıçlı vakalarda etkilerin daha güçlü olması gerçeğinin yanısıra, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı da dahil olmak üzere, tüm AH formlarında genetik faktörler önemli rol oynar. Erken başlangıçlı AH, AH'ye bağlı demansın 65 yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Erken başlangıçlı AH ile ilişkili olan otozomal dominant mutasyonlar amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2)'dir [15]. Bu genlerden APP kromozom 21'de, PSEN1 kromozom 14'te, PSEN2 ise kromozom 1'de lokalizedir [16]. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (EOAD), AH vakalarının % 5-10' unu oluşturur fakat bu vakaların da sadece %10-15'inde AH ile ilişkili olduğu bilinen PSEN1, PSEN2 ve APP genlerinde mutasyon görülmüştür [17]. Geriye kalan kısım ise açıklanamamaktadır [18]. Söz konusu bu üç gen de amiloid proteinin oluşumuna, birikimine ve agregasyonuna neden olur. Ailesel AH'nin en yaygın nedeni PSEN1'dir. Ek olarak EOAD'li bireylerde hastalığın ilerlemesi genellikle daha agresiftir ve hayatta kalma süresi göreceli daha kısadır [15]. EOAD vakalarındaki patolojik hasarın da (nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar) geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (LOAD) hasarına göre daha büyük olduğu gösterilmiştir [19].

Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı Genleri

Geç başlangıçlı AH genetik olarak Apolipoprotein E4 (ApoE ϵ 4) mutasyonları ile ilişkilidir. Apolipoprotein E (ApoE) kandaki lipoproteinlerde bulunan belli başlı apolipoproteinlerden biridir ve kromozom 17 üzerinde lokalize olur. ApoE lipidlerin transportunda ve metabolizmasında görev alır. Nöronlar arası transportta, hücre membranı ve sinapsların dayanıklılığında önemli bir role sahiptir. Ayrıca, oluşan hasar sonrası onarımda da görev alır [20]. ApoE ϵ 4 proteininin oligomerik amiloid beta ile çapraz karıştığı ve A β 'nin sinaptik lokalizasyonunu artırdığı; bunun da sinaptik kayba neden olduğu belirtilmektedir [21,22]. Corder ve arkadaşları ile Strittmatter ve arkadaşları ApoE'nin beyinden ayrılıp kan damarlarına doğru gidecek olan A β 'yi taşıma işinde görevli olduğunu belirterek ApoE alellerinin AH'de risk faktörü olarak önemini ilk olarak vurgulayanlardır [16]. ApoE'nin tanımlanmış 3 adet aleli bulunmaktadır (ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4). Aleller, proteinin yapı ve fonksiyonunu etkileyen iki izoform-spesifik amino asitle birbirinden ayrılır. Bu üç alelden ϵ 4, ϵ 2'nin aksine [23,24] AH riskini artırır ve AH'nin başlangıç yaşını düşürür. Bir ϵ 4 aleli AH'nin ömür boyu görülme riskini 2 ila 4 kat artırırken homozigot aleller 8 ila 12 kat artırır [25,26]. ApoE ϵ 4 aleli kolin asetiltransferazın hipokampus ve temporal loblardaki düşük aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir; bu da teorik olarak beyinde daha az rezidüel kolinerjik fonksiyona neden olur [4,27]. ApoE ϵ 4'ün hipolipide olduğu ve kolesterol eflüksunda ApoE ϵ 3'ten daha etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bu da ApoE ϵ 4'ün alzheimerdaki patolojik etkisinin lipid metabolizması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir [28]. Bunun aksine, ApoE ϵ 2 taşıyıcılarının, ApoE ϵ 3 ve ApoE ϵ 4 taşıyıcılarına göre 'korunan' bir durumda olduğu ve bu nedenle ApoE ϵ 4 proteini 'toksik' gibi görünürken, ApoE ϵ 2'nin AH'ye karşı 'koruyucu' olduğu yönünde görüşler bulunmaktadır [29,30].

Down Sendromu

AH'nin temel iki patolojisinden biri olarak kabul edilen A β 'nin kaynağı olan APP'nin geni 21. kromozom üzerinde lokalizedir. Bu durum 21 trizomisi (Down sendromu) olan bireylerdeki erken başlangıçlı AH'nin yüksek insidansını açıklayıcı niteliktedir. APP geninin 3 kopyasına sahip olan Down sendromlu hastalar erken yaşta, bilişsel gerilemeye neden olan, AH-benzeri A β ve tau nöropatolojisi geliştirebilir [31-33].

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Yaşam Biçimi

AH'de patofizyolojik değişiklikler bilişsel bozukluklar gözlenmeden çok daha önce başlamaktadır. Bu nedenle erken teşhis ve birincil önlem hastalığın önüne geçilmesinde en çok dikkat edilmesi gereken hususlardan biridir [34]. Çeşitli araştırmalar, sedanter yaşam tarzının ve sağlıklı beslenmenin (yüksek yağlı diyet, yüksek karbonhidrat ağırlıklı beslenme) amiloidojenik yolağı

hızlandırabileceğini ortaya koymaktadır. Aksine sağlıklı yaşam tercihinin (Akdeniz diyeti, omega-3 yağ asidi takviyesi, kalori kısıtlaması gibi) AH semptomlarının azalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar fiziksel aktivitenin beyin sağlığını geliştirdiğini ve beyin vaskülarizasyonunu, plastisiteyi, nörojenezisi artırarak AH'yi azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda yüksek eğitim seviyesinin ve entelektüel aktivitenin AH'nin progresyonunu ve hafıza kaybını azalttığı, beyin kapasitesini ve bilişsel fonksiyonları artırdığı ortaya koyulmuştur [35]. Fratiglioni L. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı sistematik bir incelemede, psikososyal faktörlerin ve hayat boyu aktif yaşam tarzının AH'yi de içine alan demansı azalttığı bulunmuştur [36].

Düşük Eğitim Seviyesi

Bilişsel birikim düzeyinin, eğitimsel veya mesleki becerinin artmasının klinik semptomların başlangıcını geciktirebileceği ve böylece fonksiyonel bağımlılığın süresinin kısalmaya başlayabileceği belirtilmektedir [37].

Kafa Travması

Travmatik beyin hasarı, AH için olası bir risk faktörü olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Vaka kontrol çalışmalarının meta-analizi, geçmişteki kafa travması öyküsü ile AH gelişme riski arasında bağlantı olduğunu destekler niteliktedir [38]. Buna karşılık, bazı boylamsal çalışmalar AH riskinin kafa travması ile ilişkili olmadığını veya yalnızca ciddi kafa travması ile ilişkili olduğunu iddia etmektedir [7]. Kafa travmasının AH üzerindeki etkisi hakkında yorum yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kardiyovasküler ve Kronik Hastalıklar

Aterosklerotik karotid hastalığı, miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, hiperinsülinemi, hiperkolesterolemi gibi hastalıklar da AH ile ilişkili görülmekle birlikte hiçbirinin ilgili mekanizması açıkça ortaya konulamamaktadır. Damar sertliği olarak tabir edilen patolojinin, serbest radikal oluşumunun artmasının, artmış kolesterol seviyesinin artmış amiloid seviyesi ile ilişkili olduğunun düşünülmesinin, artmış pulsatil basıncın beyin mikrovasküler sistemine hasar verdiği bilgisinin daha pek çok çalışma yapılarak pekiştirilmesi ve kanıtlanması gerekmektedir [39].

Sigara

Sigara içmek ve AH'yi de kapsayan demans arasındaki bağlantı günümüzde de belirsizdir. Geçmiş dönemdeki çalışmalar nikotinin kısa süreli bilişsel performansı artırdığı [40] ve amiloid oluşumunu [41] engellediği yönündedir. Bu bulgular sigaranın demansa karşı koruyucu etkisi olduğunu ve nikotinin bilişsel olarak güçlendirici olabileceğini düşündürmüştür. Daha yakın zamanlarda bu bulgular sorgulanmış ve sigaranın kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki bilinen negatif etkisinin vasküler demans üzerinde de risk faktörü olduğu üzerinde iddialar oluşmuştur [42]. Demansın artan prevalansı ile birlikte ilişkili hastalık, morbidite ve güçsüzlüğün yükünün de artmış olması nedeniyle [40], bilişsel gerileme ve demans için değiştirilebilir olan risk faktörlerinin, açıkça tanımlanmasına acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır [43]. Çeşitli boylamsal çalışmalar sigara içmeyi demans ve AH için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır [43]. Farklı iki grup tarafından yapılan çalışmalarda (Rotterdam Study ve Honolulu-Asia Aging Study) sigara içicilerdeki demans riskinin içmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Honolulu-Asia Aging Study grubu tarafından yapılan çalışma sonucunda, bir yılda tüketilen sigara paketi sayısı ile beyindeki amiloid yük "doz-yanıt" şeklinde ilişkili bulunmuştur [44]. Sigara içmenin ateroskleroza katkıda bulunduğu ve serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili olduğu pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Tüm bunlara ek olarak tütünün, doğrudan nöronal hasara neden olabilecek çok sayıda nörotoksin içerdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [39]. Sonuç olarak, sigara içmek ve demans arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaların kesinleştirilebilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Alkol

Alkol tüketiminin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında hala tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada iki hafta içinde 5 veya daha fazla alkol

tüketiminin, iki haftada 1-4 kez tüketimine kıyasla AH riskini %47 oranında artırdığı iddia edilmiştir [45]. Tüketilen alkollü içeceğin türüne göre farklılıklar görülmüştür. Randomize bir çalışmada, biradaki olgunlaşmış şerbetçiotu acı asit desteğinden sonra bilişsel durumun iyileştiği doğrulanmıştır [46]. Özellikle alkolün şarap formunda tüketiminin demans riskini güçlü bir şekilde azalttığı [47,48]; şaraptaki polifenolik ve antioksidan içeriklerin nörodejenerasyona karşı güçlü koruyucu etkileri olduğu görülmüştür [49]. Yüksek miktarda alkol tüketicilerinde, ekstraselüler soğukla-indüklenen RNA-bağlanma proteininin (e CIRP) alkolle indüklenmiş AH progresyonuna neden olan tau fosforilasyonuna aracılık edebileceği bildirilmiştir [50]. Orta yaştaki ağır alkol tüketicilerinin, özellikle ApoE ε4 aleli taşıyıcısı olanların, ileriki yaşlarında demans ve AH geliştirme riskinin diğer bireylere göre üç kat fazla olduğu bulunmuştur [51]. Alkol bağımlılığının alkol demansına neden olduğu iyi bilinmekle birlikte bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır çünkü tüketilen alkolün türünün ve miktarının AH'de değişken bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalar ile de doğrulanmıştır.

Depresyon

Birçok çalışma depresyon ve geç başlangıçlı demans ve AH arasında bir birliktelik olduğunu raporlamıştır fakat depresyonun demans ve AH için prelinik bir semptom veya risk faktörü olup olmadığı tartışmaya açıktır [52]. Yapılan çalışmalarda Aβ oligomerlerinin farklı tiplerde sinaptik defektlere, nörotransmitterlerin alımında/salımında değişikliklere, hücre iskeleti anormalliklerine, hücre reseptörlerin lokalizasyonunda değişikliklere ve sinaptik plastisitenin bozulmasına (örneğin uzun süreli potansiyel artışının inhibisyonu (LTP) ve uzun süreli depresyonun artışı (LTD)) etki ettiği; bunun da hafıza bozukluklarına neden olabileceği düşünülmüştür. Fakat hiçbiri AH hastalarında henüz kanıtlanamamıştır [53-55].

İmmünolojik ve İnflamatuvar Faktörler

Demansın başlı başına bir hastalık olarak düşünülmemesi gerektiği; beyni etkileyen bazı hasarlar ve bozukluklar nedeniyle oluşan bir dizi semptomu açıklamak için kullanılan bir terim olduğu iddia edilmektedir. Bu semptomların pek çok hastalık nedeniyle olabileceği, beynin etkilenen bölümüne bağlı olduğu belirtilmekte; çeşitli bilişsel, davranışsal, duygusal, motor ve psikiyatrik bozukluklar olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Demansın, beyinde protein birikiminden kaynaklanan nörodejeneratif hastalıklar olarak bilinen çeşitli rahatsızlıklar nedeniyle de oluşabileceği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Alzheimer, Lewy cisimcikleri, Huntington, Parkinson gibi) [56]. Muhtemelen Aβ birikimi tarafından tetiklenen immün aktivasyon ve inflamasyon, AH'nin patogeneğinde dikkate değer bir rol oynar [57]. Aβ birikiminin temel anlamda, Aβ üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengesizliğin sonucu olduğu; bu dengesizliğin beyinde kronik iltihaplanma durumuna yol açtığı gösterilmiştir. Amiloid birikimi, santral sinir sisteminin (SSS) temel doğal bağışıklık hücreleri olan mikrogliaların aktivasyonuna neden olur ve sitokinler ve kemokinler gibi bir dizi proinflamatuvar mediyatörün üretimini indükler [58]. Mevcut kanıtlar, beyindeki inflamasyonun AH'nin patolojik bir özelliği olduğunu vurgulamaktadır. İnflamatuvar reaksiyona proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği ve ilk olarak, aktifleştirilmiş mikroglia ve astrositler, stresli nöronlar ve Aβ plakları arasında kronik ve kendi kendine devam eden bir inflamatuvar etkileşimin meydana geldiği varsayılmıştır [59]. Aktifleşmiş hücreler sadece pro-inflamatuvar sitokinler değil ayrıca kemokinler, monosit kemo-çekici proteinler, makrofaj inflamatuvar proteinleri, prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, pıhtılaşma faktörleri, reaktif oksijen türleri ve diğer radikaller, nitrik oksit, tamamlayıcı faktörler, proteazlar, proteaz inhibitörleri ve pentraksinler de üretir [60,61]. Bu bağlamda, Aβ plakları ve yumakları, glia hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek kronik bir inflamatuvar reaksiyonu uyarır. Aktive edilmiş mikroglia ve astrositlerden sırayla salınan inflamatuvar mediatörler Aβ₄₂ peptid üretimini indüklemek için APP üretimini ve APP'nin amiloidojenik işlenmesini artırır [62]. Bu nedenle artmış olan amiloid yük, immün yanıt kaskadı ile daha da artmış olur.

Enfeksiyonlar

SSS, moleküllerin beyne girip çıkmasını kontrol eden mikrovasküler endotel hücreleri, astrositler ve perisitlerden oluşan kan beyin bariyeri (KBB) sistemi tarafından yüksek oranda korunur. Bununla birlikte, virüsler, bakteriler, mantarlar ve protozoalar gibi geniş bir patojen yelpazesi KBB'yi aşır

SSS'ye erişim sağlayabilir ve birçok ciddi hastalığa neden olabilir. Enfeksiyonlar ve AH etiyolojisi arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Son yıllarda, yapılan pek çok çalışma farklı mikrobiyal enfeksiyonlar, bilişsel gerileme ve AH arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Yapılan çalışmalarda AH ile ilgili olabileceği belirlenen sistemik bakteri ve virüs enfeksiyonlarına neden olabilecek patojenlerden bazılarının insan herpes virüsleri, spiroketler, Klamidya pneumonia veya *Borrelia burgdorferi* vb. olabileceği; bu bakteri/virüslerin inflamatuvar durumu ve AH gelişimine yatkınlığı artırabileceği söylenmektedir [63]. Bunların yanında toplumlarda çok sık rastlanan *Helicobacter pylori*'nin AH patogeneğinde önemli bir yer tuttuğu yönündeki kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Birçok çalışma *Helicobacter pylori*'nin nörodejeneratif, respiratuvar ve diğer hastalıklar ile ilişkili olabileceği yönünde sonuçlar ortaya koymaktadır. Alzheimer hastalarının serumunda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) *Helicobacter pylori* spesifik IgG antikor seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, bu antikorların önemli ölçüde arttığı bulunmuştur [64]. Bunların yanında fungal enfeksiyonların, prionların ve hepatit B enfeksiyonunun da AH ile ilişkili olduğu yönünde veriler mevcuttur [65]. Bütün bu çalışmalar nihayetinde AH ile ilişkilendirilmiş spesifik bir patojen bulunmamaktadır fakat pek çok enfeksiyöz ajanın AH ile ilgili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur.

Sistemik Hastalıklar (Medikal Faktörler)

Birçok risk faktörü AH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. AH'li birçok yaşlı birey kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve diğerleri gibi tıbbi durumlara sahiptir. Bu koşulların tümü, yapılmış çalışmalarda hem birbirleri ile hem de artmış AH riski ile ilişkili bulunmuştur [66]. Örneğin nöral doku kaybına bağlı olarak artmış demans riski ile ilişkili olan inmenin, dejeneratif etkiyi, amiloid ve tau patolojisini artırdığı gösterilmiştir. Hafıza ve bilişsel işlevlerde azalmaya yol açtığı bilinen atriyal fibrilasyon ayrıca embolilere neden olur. Kardiyovasküler hastalıklar değiştirilebilir risk faktörlerindedir ve AH ile aralarındaki ilişkiye odaklanılarak AH'yi önleme ve geciktirme yolu elde edilebilir [39,66].

Obezite

Günümüzde obezite, birden fazla nedenden dolayı küresel popülasyonda artmaktadır. Bunlar: Yaşam tarzı, stres, beslenme, genetik geçmiş ve egzersiz eksikliği vb. [67-69]. Obezite, bilişsel eksiklikler, bozulmuş uzun vadeli potansiyel ve sinaptik plastisite ve daha küçük bir beyin hacmi ile ilişkilendirilerek AH ve diğer demansların gelişme riskini artırmaktadır [70]. Ayrıca obezite, yağ dokusunda homeostatik sistemlerin düzensizliğine yol açan düşük dereceli bir kronik inflamasyon durumuna neden olur ve bu da nörodejenerasyonla ilgili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişmesine yol açar [67-69].

Diyabet

Diyabet kendi başına AH ile doğrudan ilişkili değildir çünkü plaklar ve yumakların diyabetik hastaların beyninde arttığı yönünde bir bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte çokça çalışma diyabetin AH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diyabetin serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve serebrovasküler hastalıkların AH'de amiloid birikimine ve nöronal ölüme yol açan patolojik süreçleri artırdığı bilinmektedir [71]. Tip 2 diyabet ve AH arasında ortak bazı patogenetik faktörler bulunmaktadır: Kronik inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, adiponektin eksikliği, plazma kolinesteraz aktivitesinin farklı ekspresyonu ve vasküler hasar bu iki hastalığın birlikte aynı hastada mevcut oluşunu açıklamak için olası bir yol gösterir [72]. Giderek artan bir şekilde bilişsel disfonksiyonun diyabetin önemli bir komorbiditesi olduğu kabul edilmektedir [73]. Tip 2 diyabet, hücrel hassasiyeti artırarak yaşa bağımlı geç başlangıçlı AH'nin oluşma riskini artırabilecek olan bilişsel bozukluk ve metabolik faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca Tip 2 diyabet beyin nörovasküler ünitesinin, nörogliaların ve nöronların hassasiyetini, bozulmuş serebral kan akışına neden olan yaşlanma (yaşla ilgili kronik hastalıklar) ve metabolik hastalıklar (hiperinsülinemi, hiperglisemi, oksidatif stres vb) sonucunda artırır [74]. Her iki hastalığın da oldukça heterojen olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, ikisi arasındaki bağlantının, çözülmesi zor ve farklı moleküler, selüler ve sistemik faktörlerin birleşimi olduğu muhtemeldir. Spesifik mekanizmalar veya tedaviler önerilirken bu içiçe geçmiş durumun dikkate alınması gerekmektedir [75].

Metaller

Bazı esansiyel (demir, bakır, çinko, manganez, selenyum) [76] ve esansiyel olmayan (kurşun, alüminyum, kadmiyum) metallerin çok çeşitli biyolojik mekanizmalarda görev almalarından dolayı nörodejeneratif hastalıklarda ve AH'de oldukça etkili oldukları yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur [77] ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

AH ve Biyobelirteçlerin Tanımı

2011 yılında, National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) AH'nin prelinik, hafif bilişsel bozukluk ve demans evreleri ile ilgili ayrı ayrı diyagnostik tavsiyeler oluşturmuştur. 2011 kılavuzunun yayınlanmasından bu yana AH'deki bilişsel gerilemenin uzun bir süre boyunca sürekli olarak meydana geldiğini [78] ve biyobelirteç ölçülebilirliğinin progresyonunun semptomlardan önce başlayan ve devam eden bir süreç olduğunu [79, 80] gösteren veriler birikmeye devam etmiştir. Bu nedenle hastalık artık klinik olarak tanımlanmış birbirinden farklı üç aşama olarak değil de tek ve uzun bir "süreç" olarak kabul edilmektedir. Bu kavram kabul edilmiş ancak 2011 NIA-AA kılavuzunda resmileştirilmemiştir. 2011 tavsiyelerindeki ortak temalardan biri de görüntüleme ve BOS biyobelirteçlerinin kullanılmasıdır. Semptomatik bireylerde, AH'ye ait patolojik değişikliklerin kişinin bilişsel bozukluklarına katkıda bulunduğu dair kanıt sunabilmek için biyobelirteçler kullanılır. Prelinik AH durumunda ise biyobelirteçler, hastalığın yapısını tanımlamak için kullanılmaktadır. 2011 önerilerinde amiloid, prelinik biyobelirteç hiyerarşisinin en tepesinde yer almıştır. Bunun aksine bütün AH biyobelirteçleri, nörodejenerasyonu yansıtanlar da dahil olmak üzere, hafif bilişsel bozukluk ve demans kılavuzlarında eşit zemine oturtulmuştur. Çeşitli görüntüleme ve BOS biyobelirteçleri, beyin yaşlanması ve AH araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve geliştirilebilir bir araştırma çerçevesi için organize bir yaklaşım gereklidir. Komite, yakın tarihli bir durum makalesindeki tavsiyeleri izleyerek AH ve beyin yaşlanma araştırmalarında kullanılan biyobelirteçler için tarafsız, tanımlayıcı bir sınıflandırma şeması ile bu sorunu ele almıştır. Şema (AT(N) olarak nitelendirilmiş olan), her birinin ölçtüğü patolojik sürecin doğasına bağlı olarak üç genel biyobelirteçler grubu tanımlar [78]. Jack Jr., C.R ve arkadaşları tarafından AH'deki patolojik değişikliklerin klinik ölçümleri terminolojide "ATN sınıflandırma sistemi" olarak harmanlanmıştır. Her üç belirteç de ayrı ayrı "negatif" veya "pozitif" olacak şekilde bir değer taşır. "A" A β biyobelirteci anlamına gelir, yüksek ligand retansiyonlu pozitif amiloid Pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması veya BOS'ta düşük A β ₄₂ seviyesi gibi; "T" tau biyobelirteci anlamına gelir, yüksek ligand retansiyonlu pozitif tau PET taraması veya BOS'ta yüksek fosforile tau (p-tau) gibi; "N" nonspesifik nörodejenerasyon veya nöronal hasar biyobelirteci olarak tanımlanır, [18 F]-fluorodeoksiglukoz – PET hipometabolizması, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) AH'ye özgü bölgelerde yapısal atrofi veya artmış BOS total tau (t-tau) [78,81,82].

Tablo 1. A/T/N Sınıflandırması [78]

A	T	N	Biyobelirteç kategorilerinin temsil ettiği durum	
-	-	-	Normal/Sağlıklı	
+	-	-	Alzheimer patolojik değişikliği	AH süreci
+	+	-	AH	
+	+	+	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli alzheimer dışı patolojik değişiklik	
+	-	+	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli alzheimer dışı patolojik değişiklik	
-	+	-	AH dışı patolojik değişiklik	
-	-	+		
-	+	+		

*A: Agrege A β veya ilişkili patolojik durum, BOS A β ₄₂ veya A β ₄₂/A β ₄₀ oranı, Amiloid PET, T: Agrege tau (nörofibriller yumaklar) veya ilişkili patolojik durum, BOS'ta fosforile tau, Tau PET, N: Nörodejenerasyon veya nöronal hasar, Anatomik MRI, FDG PET, BOS'ta total tau, AH: Alzheimer hastalığı

2011 NIA-AA önerilerindeki sınırlama, biyogöstergelerin sadece iki kategoride gruplandırılmış olmasıdır; amiloid ve tau ilişkili nörodejenerasyon. Taupati ve nörodejenerasyon aynı biyobelirteç kategorisine yerleştirilmiştir. Sadece AH'li bireylerde, nörodejenerasyonun patolojik tau ile yakından ilişkili olduğunu varsaymak makul görülmektedir [83].

Hastalığın Mekanizması

Alzheimer patolojisinin başlıca özellikleri ekstraselüler amiloid plaklar ve intraselüler nörofibriler yumaklardır. İlâveten nörofil iplikler, distrofik nöritler, ilişkili astrogliazisler ve mikroglial aktivasyon görülür; serebral amiloid anjiyopati sıklıkla eşlik eder [84]. Bu patolojik proseslerin sonuçları, makroskopik atrofiye yol açan sinaptik ve nöronal kayıplı nörodejenerasyonu içerir [85]. AH'nin patofizyolojisi hala bazı tartışmalara konu olsa bile kabul görmüş başlıca iki major teori bulunmaktadır. Bunlar amiloid kaskat hipotezi ve tau hipotezidir. Bu iki hipotez dışında AH oluşumunda etkili olduğu varsayılan mekanizmalara sinaptik disfonksiyon ve nörotransmitter dengesizliği, nöroinflamasyon, enfeksiyon hastalıkları, bağırsak mikrobiyomunun bozulması, genetik mutasyonlar ve oksidatif stres örnek verilebilir [86].

Kolinerjik Hipotez

AH için ilk atılımın 1970'li yıllarda, Alzheimer hastalarının beyinlerinde kolin asetiltransferaz enziminin eksikliğinin aracılık ettiği kolinerjik açığın kanıtlanması olduğu bilinmektedir. Bu durum, asetilkolinin hafıza ve öğrenme üzerindeki rolünün anlaşılması ile birlikte, AH'nin kolinerjik hipotezine zemin oluşturmuş ve kolinerjik aktivitenin artırılmasına yönelik terapötik girişimleri teşvik etmiştir. Kolinesteraz inhibitörleri, sinaptik boşlukta asetil kolini parçalayan kolinesteraz enzimini inhibe ederek kolinerjik iletimi güçlendirirler. Kolinerjik tükenme nörodejeneratif kaskatın geç bir ögesidir [87].

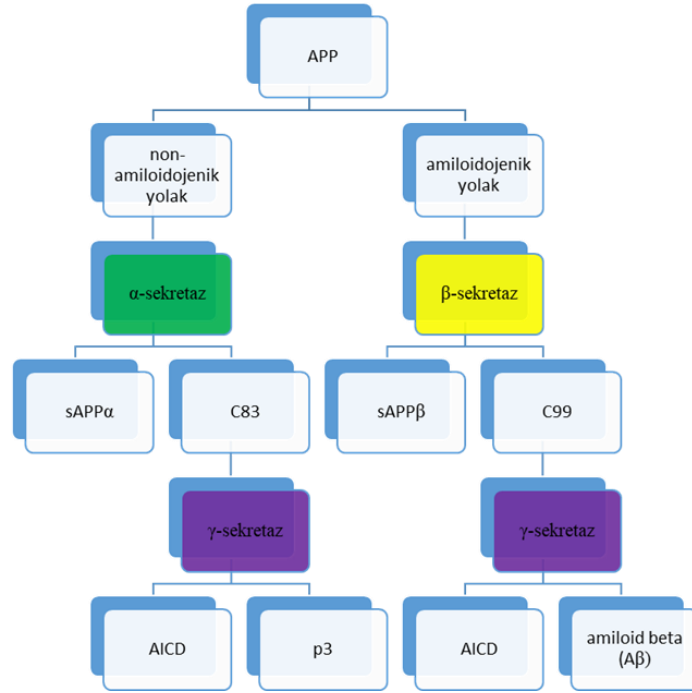
Eksitotoksiste

Eksitotoksiste bir nörotransmitter olan glutamata aşırı maruz kalma veya onun reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA)'ın aşırı stimülasyonu olarak tanımlanmaktadır. AH'deki progresif nöron kaybında önemli bir rol oynar [88]. Kolinerjik nöron kaybının bu süreçten etkilendiği ve bunun da hücre içine aşırı miktarda kalsiyum girişi ile sonuçlandığı düşünülmektedir [87].

Amiloid Kaskat Hipotezi

APP'nin amiloidojenik prosesi sonunda 37-43 aminoasitli heterojen A β karışımı oluşur [89,90]. Monomerik A β ₁₋₄₂'nin, "fizyolojik nöroprotektör" özellikte bir nöropeptid olduğu; pikomolar konsantrasyonlarda sinaptik işlevi, sinir devrelerini, organel trafiğini, nörojenezi, nöroinflamasyonu ve bilişsel süreçleri düzenlediği bilinmektedir [91]. A β ₁₋₄₂ düşük konsantrasyonda mikrobiyal enfeksiyonları baskılar ve kan-beyin bariyerindeki sızıntıları kapatabilir (damar tıkaçı) [90,92]. Fizyolojik konsantrasyonlarda A β 'nin, anjiyogenezi ve vaskülarizasyonu sürdürdüğü, KBB'yi koruduğu, beyin hasarından sonra iyileşmeyi desteklediği ve bir tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur [92]. APP'nin yıkılımındaki sürecin patolojik yolağa kayması ise A β plaklarının oluşumunun ilk aşamasını oluşturur. A β , APP'nin farklı bölünme bölgelerinden, farklı proteazlarla bölünmesiyle oluşan ve biyolojik fonksiyonları birbirinden farklı olan peptitlerden biridir [93]. AH patofizyolojisinde genel hipotez, beta-amiloidin akümüülasyonunu prosesin merkezine oturtur ve bu "amiloid kaskat hipotezi" olarak anılmaktadır [16]. İnsan amiloid prekürsör proteini ilk olarak 1987 yılında çeşitli laboratuvarlar tarafından tanımlanmıştır [93]. APP, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen tip 1 transmembran proteindir; kromozomu 21q21'de lokalizedir ve üç alandan oluşan tip 1 transmembran proteini kodlar: N-terminal uzun ekstraselüler bölge, kısa endotelial segment ve sitoplazmada bulunan kısa C-terminal segment [94]. APP geninin 19 ekzon içerdiği ve ekzonların (1-13, 13a ve 14-18) alternatif şekillerde birleşmesi ile oluşan birçok izoformu olduğu bilinmektedir. Baskın olan transkriptler APP695, APP751 ve APP770'dir. APP posttranslasyonel proteolitik prosesle, α -, β -, ve γ - sekretaz aracılığı ile, yıkıma uğrar. β -, ve γ - sekretaz amiloidojenik özellikte APP komponenti üretirken α -sekretaz çözünebilir amiloid protein üretir [93]. SSS'de ise APP iki ayrı yolla art arda bölünmeye uğrar. Bu iki yolla da ikinci aşama γ -sekretaz aracılığı ile yıkımı içerir. Bu yollardan ilki olan non-amiloidojenik yolla APP önce α -sekretaz ile yıkıma uğrar. sAPP α olarak

isimlendirilen “salgılanmış” ekstraselüler ürün ve C83 isimli, 83 amino asitli membran bağımlı C-terminal fragman oluşur. C83’ün de γ -sekretaz ile yıkımı sonucu P3 (nonamiloidojenik) adı verilen başka bir “salgılanmış” fragman üretilmiş olur ve membran bağımlı APP intraselüler domain (AICD)’den ayrılır. Amiloidojenik yolakta ise APP önce β -sekretaz (veya BACE-1; β -site APP cleavage enzyme 1) aracılığı ile ekstraselüler ürün olan sAPP β ve membran bağımlı 99 aminoasitli C-terminal fragmanı olan C99’u üretir. C99’un γ -sekretaz ile yıkımından sonra ise ekstraselüler A β ve yine aynı membran bağımlı AICD oluşur [16].



Şekil 2. APP'nin yıkılımı

Sekretaz enzimleri APP'yi böler ve bu prosesin normal seyrinde ilerlemeyişi, özellikle gama ve beta sekretazlardaki mutasyonlar, A β 'nin anormal üretimine neden olur [95]. Çözünebilir olan P3 peptidi kümelenmeye meyilli değildir. Beta-amiloid proteini ise bunun tam tersi kümelenmeye meyillidir [96-98]. AH'ye neden olan en yaygın genetik mutasyonlar AH'de anahtar patojenik faktör olduğu bilinen A β prosesi ile ilgilidir [15]: AH'de görülen senil plakların ana bileşeni, APP'nin uygun olmayan proteolitik yıkımı sonucu artan beta-amiloid proteindir. A β iki farklı formda bulunur: A β ₄₀, patolojik akümülyasyona neden olmayan protein ve A β ₄₂ amiloidojenik protein, amiloid plaklardaki ana bileşendir [99]. Beta-amiloidin 40 veya 42 amino asitli olması γ -sekretazın protein zincirini ayıracağı bölgenin varyasyonuna göre değişir [100,101]. A β ₄₂ nörotoksik olan formdur çünkü hidrofobik özellikler gösterir ve AH'nin karakteristik bulgusu olan senil plakların oluşumundan sorumludur. Bu senil plaklar da nörodejenerasyon, nöronal kayıp ve atrofi (özellikle beynin parietal ve temporal loblarında) ile karakterizedir [99]. A β ₄₂ kümeleşerek AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit) reseptörlerine (glutamat nörotransmitterinin bağlandığı) ve Ca²⁺ kanallarına yapışır, böylelikle Ca²⁺ influksü ve intraselüler Ca²⁺ seviyeleri artar [102]. Bu da hücre ölümüyle sonuçlanan nöronal hücrelerin apoptozisini indükler [103]. Ayrıca bu kümeleşmeler, nöronal hücre ölümüne neden olan lokal inflamatuvar cevabı başlatır [104]. Agregasyon prosesi sürecinde A β , Fe²⁺ ve Cu²⁺ ile de yoğunluğu artan bir şekilde hidrojen peroksit üretir. A β ile birlikte olan Cu²⁺ iyonları elektrokimyasal olarak aktif ve reaktif oksijen türleri üretme kabiliyetindedir [105]. Bu reaktif oksijen türlerinin nöronal hücre membranlarındaki lipidlerin peroksidasyonuna dolayısıyla da glukoz transporterlarının ve iyon kanalları ATPaz'larının disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. A β 'nin neden olduğu oksidatif stresin hücrel iyon homeostazı ve metabolizması üzerinde oluşturduğu bu

rahatsızlığın nöronları apoptozise duyarlı hale getirdiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [103,106]. Çok çeşitli A β monomer tipi vardır: Amiloid plak oluşturmak için birikebilen geniş ve çözünemeyen amiloid fibriller ve beyin dışına yayılabilen çözünebilir oligomerler gibi. A β nörotoksinite ve nöronal fonksiyonda majör rol oynar, bu nedenle hipokampus, amigdala ve serebral kortekste plakların daha yoğun akümülyasyonu bilişsel bozulmanın yanı sıra astrositlerin ve mikrogliaların stimülasyonuna, aksonlarda ve dendritlerde hasara ve sinapslarda kayıplara neden olur [66,107]. A β proteininin ekstraselüler birikintilerinin konumlandığı alanlar, hafıza ve bilişsel fonksiyonun kontrolünde önemli bir yere sahip olan alanlardır. APP genindeki birçok mutasyonun EOAD'ye öncülük ettiği bulunmuştur. Mutasyonların çoğu APP geninin A β kodlayan bölgesinde lokalize olmuş kümelerdir. Buna ek olarak 21 trizomileri ve Down Sendromu gibi 3 adet Kromozom 21'e sahip olan bireylerde AH nöropatolojisi gelişmiş fakat APP geni içermeyen kısmi 21 trizomili bireylerde AH nöropatolojisi gelişmemiştir [108]. Endoplazmik retikulumda lokalize olan PSEN1 ve PSEN2, γ -sekretaz protein kompleksinin kofaktörleridir; A β 'nin nörotoksik formunun üretiminden ve ailevi Alzheimer hastalığına sahip bireylerde hastalığın başlangıcından, farklı mekanizma ve katkılarla sorumlulardır [109]. Presenilinler 8-9 transmembran bölgesi olan oldukça homolog proteinlerdir. Sinir hücrelerinde, homeostazı sağlayan membran reseptörleri ve kalsiyum kanalları gibi davranırlar ve yüksek düzeyde ekspresyonu çoğu kez hipokampus ve Purkinje hücrelerinde görülür [110]. PSEN1 geninde EOAD'nin takriben %80'ine neden olan 185 dominant mutasyon tanımlanmıştır [111]. PSEN2 geninde ise daha az sayıda mutasyon tanımlanmıştır ve yaklaşık %5 oranında EOAD nedenidir [108]. Amiloidin etkileri multifaktoriyeldir fakat amiloid hipotezine göre, artmış oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, sinaptik kesinti ve amiloid bağlantılı tau hiperfosforilasyonunun AH'ye neden olduğu düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda birden fazla amiloid spesifik tedavinin başarısızlığı, amiloidin ortadan kaldırılmasının AH sürekliliğinde daha erken evrede başlatılması gerektiğini düşündürmekte, patogenezi amiloid birikiminden bağımsız olarak görülebilmekte, ve/veya amiloidin, AH'de nörodejenerasyona neden olan ve geri dönüşü olmayan olaylar zincirinin sonu için sinyal verebileceği belirtilmektedir [4]. A β plaklarının birikimi nöronların hücre iskeletinde yapısal protein olan tauun hiperfosforilasyonunu başlatır, sonrasında tau proteininin yanlış katlanmasına ve nörofibriller yumaklar (Neurofibrillary tangles, NFT) adı verilen agregatların oluşmasına neden olur. Bu da nöronlar arasında iletişim bozukluğu ve ardından da nöronun ölümü ile sonuçlanır [112,113]. Oluşan bu patolojik durum AH için farklı bir hipotez oluşturur.

Tau Hipotezi

AH'de ikinci en yaygın agregat beyin çeşitli bölgelerinde bulunan NFT'lerdir. Hiperfosforile tau proteininin çoğunlukla çift sarmal filamentlerinden oluşur [114,115]. Tau proteinini kodlayan gen (MAPT (microtubule-associated protein tau) geni) 17. kromozomda (17q21) lokalizedir ve 16 ekzondan oluşur [93,116]. Tau proteini nöronlarda eksprese edilen, normalde hücre iskeletinde mikrotübüllerin stabilizasyonunda görev yapan bir proteindir [117]. Hiperfosforilasyonun, tauun, sinir hücresi gövdelerinin içindeki bu NFT kitlelerinde birikmesine neden olduğu; bu yumakların daha sonra hücresele proteinlerle anormal bir şekilde etkileşime girerek normal işlevlerini yerine getirmelerini engellediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [118]. Hiperfosforile tau proteini formunun hücre içinde kümeleşmesinin mikrotübül fonksiyonun, aksonal iletimin bozulmasına neden olduğu ya da nöron dejenerasyonu ile sonuçlanan sinir hücresi iskeletinin yıkılmasına yol açtığı belirtilmiştir [27,119]. Sırasıyla tauun fosforilasyonu ve defosforilasyonuna neden olan kinazlar ve fosfatazların faaliyetinin serbest tau proteini ve mikrotübül ilişkili protein arasındaki dengenin düzenlenmesini etkilemekte olduğu; protein fosforilasyon ve defosforilasyonu arasındaki dengesizliğin bu proteinin mikrotübüllere bağlanmasının bozulmasına ve eşleştirilmiş helikal filamentler (paired helical filaments (PHF)) ve NFT oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Fosforile tau-proteininin yapısının A β , oksidatif stres, nöroinflamasyon ve kinazları ve fosfatazları etkileyen enzimlerden etkilenebileceği ihtimali düşünülmektedir [120,121]. Muhtemelen en önemli etkiye sahip olan üç enzimin glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3), siklin bağımlı kinaz 5 (Cyclin-dependent kinases 5 (CDK5)) ve mikrotübül affinite-düzenleyici kinaz (MARK) olduğu iddia edilmektedir [122]. Birçok çalışma CDK5'in tau fosforilasyonu ve NFT progresyonu içinde olduğunu göstermiştir [123,124]. Ayrıca, ilginç bir şekilde CDK5'in, AH'nin başlangıcına dahil olan GSK3'ün regülatörü olarak davrandığı yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir [125]. Bu hiperfosforile tau yumaklarının normal fonksiyonların yürütülmesine engel olacak şekilde ve düzensiz bir biçimde hücrel proteinlerle etkileştikleri bildirilmiştir. Hiperfosforilasyon, A β 'nin aşağı akış yönündeki mekanizmaları ile meydana gelir, yani yapılan araştırmalarda A β 'nin akümülyasyonunun fosforilasyon prosesini başlattığı ileri sürülmüştür [118]. Ek olarak, toksik taunun A β üretimini geri bildirim döngü mekanizması aracılığı ile artırdığına yönelik kanıtlar mevcuttur [126]. Tau aynı zamanda nöronal disfonksiyon üretmek için amiloid ile sinerjik olarak hareket edebilir [4]. Tau'nun hiperfosforilasyonunun, amiloid proteininin toksik bir işlev kazanımına yol açtığı da tau hipotezinde ileri sürülen diğer bir görüşdür [119]. Tau seviyelerinin azaldığı hayvan modellerinde, tau proteininin yok olmasının, A β ile indüklenmiş eksitotoksisite veya farelerdeki APP veya PRES1'in fazla ekspresyonundaki eksitotoksinler karşısında nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Tau patolojisi AH'deki demansın yanı sıra frontotemporal demans, argirofilik tahıl hastalığı, kortikobazal dejenerasyon, progresif supranükleer palsi ve çeşitli diğer hastalıkların nedeni olarak görülmektedir. Beyinde anormal tau proteininin akümülyasyonunun olduğu bu hastalıklar tauopatiler olarak adlandırılır [127]. İnsana ait fizyoloji ve patolojide taunun görevleri kısaca aksonal transportta görev almak, sinapslarda yer almak, nöronların çekirdeğinde fonksiyon göstermek olarak özetlenebilir. Taunun post-translasyonel modifikasyonlarının hiperfosforilasyon, asetilasyon, karboksi terminali kesilmesi ve O-GlcNAzilasyon (O-glikozilasyon türü) ve N-glikozilasyon olduğu bilinmektedir. O-GlcNAzilasyon dışındaki tüm değişimler taunun yanlış katlanmasına ve nöronal hasara neden olmasına yol açmaktadır. Bu nedenle bu modifikasyonlardan (O-GlcNAzilasyon hariç) biri ya da kombine olarak birkaçı, tau agregasyonunun engellenmesi ve proteinin normal fonksiyonunun yeniden sağlanması için tedavide hedef haline getirilebilir [128]. Ubikinyasyon da bir modifikasyon türüdür. Tau ubikinyasyonunun tau patolojisinde (taunun dendritlerdeki yanlış yerleşimi veya tau agregasyonunun teşfik edilmesi gibi) yer aldığı [129] fikrinin aksine tau ubikinyasyonunun nörotoksik olduğunu gösteren doğrudan kanıt bulunmamaktadır. Ubikinyasyonun birincil fonksiyonu degradasyon iken taunun ubikinyasyonunun nontoksik olduğu belirtilmektedir [128].

Amiloid Beta ve Tau İlişkisi

Tau proteini pek çok enzim tarafından fosforile edilir. Bu enzimlere A-kinaz, C-kinaz, siklin bağımlı kinaz-5 (CDK-5), CaM kinaz II, glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) ve mitojen aktif protein kinaz (MAPKs) örnek verilebilir [130]. Patolojik şartlar altında bu kinazların tau proteininin hiperfosforilasyonunu artırdığı, bunun da taunun mikrotübüllerden disosiye olmasına ve NFT'lerin oluşmasına neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [125,131]. Agregat A β , CDK-5 [132] ve GSK-3 β 'nin [133] aktivasyonuna aracılık ederek tau'nun hiperfosforilasyonunu hızlandırır. Bu da nörofibriler dejenerasyona neden olan NFT'lerin oluşumunu artırır [132]. Taunun fosforilasyonu üzerindeki itici etkisine ek olarak, A β , tau oligomerizasyonu ve agregasyonu ile de etkileşime girer. NFT oluşumundan önce oluşan taunun orta seviye formu olan tau oligomerlerinin toksik olduğu bilinmektedir. Oluşan bu oligomerlerin nöronal hasarı artırdığı ve bu hasarın nörodejenerasyona neden olduğu ortaya konmuştur [134,135]. Bunların yanı sıra A β , taunun kaspaz-3 aracılığı ile C-terminalinden bölünmesini tetikleyerek N-terminalli kaspaz bölünme ürünü oluşmasına neden olur. C-terminali kesilince 20 aminoasit kaybederek oluşan kısa tau, uzun tauya göre filamentler arasında çok daha hızlı bir şekilde girer [136]. Bu mekanizma ile A β tau oligomerlerini artırmış olur, oluşan bu oligomerler taunun en nörotoksik formudur; bu kanalla A β tau nörodejenerasyonuna katkı sağlamış olur.

Dolayısıyla, A β ile indüklenmiş nörotoksitenin sadece A β 'nin aşırı birikmesi ile ilgili değil ayrıca 17-kDa nörotoksik tau fragmanı gibi nörotoksik tau fragmanlarının üretilmesine yol açan proteaz aktivasyonu yoluyla da ilgili olduğu yapılan çalışmalar sonucu bildirilmektedir. Bu olay akışında A β tetikleyiciye, tau ise kurşuna benzetilmektedir [137,138]. Tüm bu sonuçlar, A β 'nin toksisitesinin tauya bağlı olduğu fikrini daha da desteklemektedir. Özetle, tau proteini A β ile indüklenmiş mekanizmada anahtar rol oynayabilir; taunun tükendiği nöronlarda insan tau proteininin rekombinant ekspresyonu nöronların A β toksisitesine duyarlılığını geri kazandırır. Bunların yanı sıra A β ve taunun, mitokondriye hasar vermek için birlikte hareket ettiği [137,139], nöronal olmayan hücrelerde mikroglia [140,141] ve astrositler [142] üzerindeki ortak etkileri; A β plaklarının, nöritik plak tau agregasyonunu ve yayılmasını kolaylaştırdığı belirtilmektedir [136].

AH'nin Tedavisi

Onaylanmış Tedavi Yöntemleri

Dünya çapında 47 milyon insanı etkileyen demansın yıkıcı bir formu olan AH'nin, hastaların tam anlamıyla iyileşmesini sağlayan tedavisi henüz yoktur [143]. Mevcut tedavi yöntemleri ancak semptomları hafifletmeye yöneliktir. Onaylı moleküllerden hiçbiri ilerlemiş olan hastalığı geriye döndürebilecek etki mekanizmasına sahip değildir [87]. Günümüzde AH tedavisinde uzun süredir kullanılan onaylı iki ayrı farmakolojik grup bulunmaktadır. Bu gruplardan biri donepezil, rivastigmin ve galantamin içeren hafif, orta ve ciddi seviyedeki AH'de ve Parkinson hastalığı demansında kullanılan kolinesteraz inhibitörleri [144]; diğeri ise hem non-kompetitif N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti hem de dopamin agonisti olan ve dikkat ve uyanıklık halinde zorluk çeken orta ve ciddi seviyedeki Alzheimer hastalarında kullanımı onaylı olan memantindir [145].

Kolinesteraz İnhibitörleri

AH tedavisinde ilk ilerleme, 1970'lerde AH'li hastaların beyinlerinde, kolin asetiltransferaz enzimidaki eksikliklerin aracılık ettiği kolinerjik bir eksikliğin gösterilmesiyle başlamıştır [146]. Kolinesteraz inhibitörleri ile nörotransmitter artışı tedavisi hafif-orta seviyedeki AH'li hastalar için klinik olarak kanıtlanmış bir yaklaşımdır. Kolinesteraz inhibitörleri, sinaptik boşluktaki asetilkolinesterazı inhibe ederek kolinerjik sinaptik iletimi artırır. Böylelikle presinaptik nöronlardan salınan asetilkolinin hidrolizi azalmış olur. Bu grup ilaçlar küçük ama ölçülebilir düzeyde anlamlı klinik fayda sağlar [147].

Takrin

Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan ilk jenerasyon kolinesteraz inhibitörüdür [148]. Muskarinik nöronlarda asetilkolini artırarak etki eder fakat hepatotoksik yan etkileri nedeniyle uzun yıllardır klinikte kullanılmamaktadır [147,149].

Donepezil

İkinci jenerasyon asetilkolinesteraz inhibitörüdür ve AH tedavisi için önde gelen ilaç olarak kabul edilir. Asetilkolinesteraz enzimine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve asetilkolinin hidrolizini engeller. Bu da sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunu yükseltir. Donepezil iyi tolere edilir, gastrointestinal sistem ve sinir sistemiyle ilgili hafif ve geçici kolinerjik yan etkiler görülebilir. AH'nin ilerlemesini engellemez, biliş ve davranışlar ile ilgili semptomlar üzerinde iyileştirici etkisi vardır [66,150].

Rivastigmin

Rivastigmin, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazın psödo geri dönüşsüz inhibitörüdür. Asetilkolinesterazın aktif iki bölgesine (anyonik ve esterik bölgesine) bağlanarak etki gösterir. Bu da asetilkolin metabolizmasını engeller. Rivastigmin asetilkoline kıyasla asetilkolinesterazdan daha zor ayrılır, bu nedenle de psödo irreversible olarak adlandırılır. AChE ve BuChE tarafından sinapsta metabolizmaya uğrar. İlaç olarak hafif ila orta seviyedeki AH vakalarında kullanılır. Bilişsel fonksiyonları ve günlük yaşam aktivitelerini geliştirdiği bilinmektedir. İlacın oral olarak uygulanması bulantı, kusma, dispepsi, asteni, anoreksiya ve kilo kaybı gibi pek çok yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda vakada bu yan etkiler ilacı kullanmayı kesmenin temel nedeni olmuştur. Rivastigminin kontrollü ve kesintisiz bir şekilde hastaya verilebilmesi için transdermal flasterler ile uygulama çok elverişlidir. Bu sayede, hem hasta tarafından tolere edilebilirliği hem de hastaya bakım sağlayan kişilerin memnuniyeti artar. Aynı zamanda flasterler sayesinde oral formlara göre verilen doz azaltılabilmektedir, bu da yan etkilerin de azalması ile sonuçlanır. Çoğu AH'li bireyin hafıza kaybı ve yutma sorunları yaşaması düzenli aralıklarla oral ilaçlar kullanabilmelerine uyuncu azaltmaktadır. Bu nedenle de transdermal flasterlerin kullanılması AH'li bireylere ilaç uygulanmasının en uygun yöntemidir [66].

Galantamin

Galantamin hafif ila orta seviyedeki AH vakalarında standart birinci basamak tedavi olarak tercih edilir. Çift yönlü etki mekanizmasına sahiptir. Asetilkolinesterazın yarışmalı inhibitörüdür, aynı

zamanda nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak aktivasyon sağlar. Galantamin iyi etkililik ve tolere edilebilmesi ile diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi davranışsal semptomları, günlük yaşam aktivitelerini ve bilişsel performansı geliştirir. Farklı uygulama yolları konusunda çalışmalar yapılmış olmasına rağmen ruhsatlı olan ilaçlar sadece oral yolla kullanıma uygundur [151,152].

Genel olarak takrin dışındaki kolinesteraz inhibitörleri iyi tolere edilir. Donepezil ve galantamin günde bir kere, rivastigmin ise günde iki kere verilmek üzere reçete edilir. Rivastigmin ve galantaminin doz titrasyon aralığı, donepezilden daha geniştir [153]. Sadece rivastigminin transdermal flaster formu vardır, günde bir kere uygulanır [154]. Amerika ve Avrupa kılavuzları asetilkolinesteraz inhibitörlerini hafif ila orta seviyedeki AD'de birinci basamak farmakoterapi olarak sınıflandırır. Bununla birlikte asetilkolinesteraz inhibitörleri hafif ila orta dereceli AH'deki bilişsel eksiklikler üzerinde yalnızca orta düzeyde etkinlik gösterirken, fonksiyonel kapasite üzerinde etkileri anlamlı değildir [155]. Bu üç ajanın etkililikleri benzerdir. Bu nedenle tedavide yapılacak seçim hastanın bireysel toleransına, hekimin deneyimine ve maliyete göre belirlenmektedir [156].

N-metil-D-aspartat Reseptör Antagonistleri

N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri, hipokampus ve korteksteki (biliş, öğrenme ve hafızayla ilgili alanlar) piramidal hücrelerde bol miktarda bulunur. Öğrenme ve hafızada yer alan mekanizma, NMDA reseptörü aracılığıyla nörotransmitter glutamatın aracılık ettiği uzun vadeli güçlenmeyi gerektirir. Bununla birlikte artmış glutamat seviyeleri de normal fizyoloji koşullarında istenmeyen bir durumdur ve nöronların eksitotoksitesisi ile ilişkilidir [157,158]. NMDA reseptörlerine aşırı miktarda glutamat bağlanması, sinaptik fonksiyon kaybına ve nöronal kayba neden olan Ca^{2+} akışına yol açtığı bilinmektedir ve bunun da AH'deki nörodejenerasyonda yer aldığı düşünülmektedir [159].

Memantin

Memantin, AH vakalarında nörotoksitede rol oynayan glutaminerjik sistemin aşırı aktivasyonunu önleyen, glutamat reseptörü alt tipi olan NMDA reseptörlerinin düşük afiniteli rekabetçi olmayan bir antagonistidir [160]. AH'de meydana gelen nöronal hasarı azalttığı; ayrıca $A\beta$ 'nin indüklediği Ca^{2+} dengesizliğini düzenlediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [161]. Bu nedenle, memantin AH için semptomatik tedavi sağlarken bir yandan da nöroprotektif bir rol oynar [112]. Memantin orta ila ciddi seviyedeki AH'nin semptomatik tedavisinde kullanılır [162]. Güvenlidir ve iyi tolere edilir [160]. Glutamatın öğrenme ve hafıza üzerindeki fizyolojik etkilerine izin verirken, nöronun glutamat kaynaklı eksitotoksitesisini azalttığı varsayılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda memantin, plaseboyla karşılaştırıldığında, orta-ciddi seviyedeki AH 'de biliş, günlük yaşam aktiviteleri ve davranışlar üzerinde küçük ama klinik olarak anlamlı bir yararlı etkiye yol açtığı gösterilmiştir. Hastaların ruh halinde bozulma, ajitasyon, sinirlilik veya sanrılar yaşama olasılığının düştüğü bildirilmiştir [157,158]. Memantin hafif ila orta seviyedeki AH'de fonksiyonel iyileşme olmaksızın bilişsel semptomlar üzerinde çok sınırlı bir etki göstermektedir [163]; günlük yaşam aktiviteleri, davranış ve klinik izlenim açısından herhangi bir fayda sağlamaz [157,158].

Önerilen başlangıç dozu günde oral yolla alınan 5 mg'dır. Dozlama 5 mg'lık artışlarla günde en fazla 20 mg'a kadar çıkartılır [157]. Günde bir kez uygulanan uzatılmış salımlı formülasyonda ise günlük maksimum doz 28 mg'dır [16]. Aynı zamanda memantin ve donepezilin kombinasyonu, orta ila ciddi seviyedeki AH vakalarında beşinci tedavi seçeneği olarak "sabit doz kombinasyonu" statüsünde 2014 yılında onaylanmıştır [164,165]. Hem Klinik Uygulama Kılavuzları hem de Bilimsel Dernekler otoritesi, memantin ve kolinesteraz kombinasyonunun ciddi seviyede AH'li hastalarda önemli ölçüde etkili olduğunu bulmuşlardır. Bunun nedeni, iki ilacın semptomatik tedavide birbirinin eksikliklerini telafi edebildiğinin ve beş ilaçla monoterapiden daha etkili olduğunun gösterilmiş olmasıdır [166]. 28 mg memantin hidroklorür (uzatılmış salım) + 10 mg donepezil hidroklorür içeren (oral kullanım, kapsül) kombinasyon ilk kez 2014 yılında FDA'den onay almıştır [167]. Bu ilaç tedavileri (asetilkolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonisti), hastalığın ilerlemesini geciktirmek, bilişsel işlevleri geçici de olsa stabilize etmek veya iyileştirmek, davranış bozukluklarını kontrol altına almak amacıyla kullanılır; hastalığı tümüyle iyileştirmez fakat yine de Alzheimer hastaları ve bakıcıları için bireysel bağımsızlığı artırır, yaşam kalitelerinin iyileşmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, etkinliği en iyi ihtimalle sadece kısmi ve geçici olan bu tedaviler, AH'nin nedeninden ziyade sadece sonuçlarını etkiler.

Bu ilaç tedavilerinin, nörodejenerasyon süreci gerçekleşmeden önce erken asemptomatik aşamada daha faydalı olabileceği açıktır [168].

Günümüzde onaylı olan bu dört etkin madde ve beş farklı tedavi yöntemi sadece semptomatik fayda sağladığından, hastalığı iyileştirecek ve/veya hastalığın oluşmasını engelleyecek moleküllere ihtiyaç devam etmektedir.

Gelecek Vaat Eden Yeni Tedavi Yaklaşımları

Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

Hastalık modifiye edici tedaviler (Disease-Modifying Treatment (DMT)) pek çok patofizyolojik mekanizma üzerinde çalışarak AH'nin progresyonunu değiştirmeyi hedefler. Bu durum, AH tedavisinde hastalığı etkilemeden ve değiştirmeden bilişsel fonksiyonları geliştiren, depresyon ve delüzyon gibi semptomları azaltan semptomatik tedavilerin aksine bir yaklaşımdır. Hastalık modifiye edici tedaviler (İmmünoterapiler ya da küçük moleküller) AH'yi engellemek veya ilerlemesini azaltmak için tasarlanmaktadır. Pek çok DMT geliştirilmiştir. Bunların önemli bir kısmı klinik çalışma aşamasına bile geçmeden *in vitro/in vivo* çalışmalar esnasında, önemli bir kısmı ise klinik çalışmaların farklı fazlarında etkililik/güvenlilik sorunları ve göstermiş oldukları yan etkiler nedeniyle elenmiştir. DMT'lerin başarısızlığına neden olan faktörlerin bazıları, tedaviye çok geç başlanması, yanlış ana hedefe yönelik tedavi uygulanması, uygun olmayan ilaç dozlarının kullanılması ve AH patofizyolojisinin yanlış anlaşılmasıdır [66]. Tasarlanan tedavilerin etkililiğinin başarı oranının düşük olmasının diğer nedenlerinden biri de beyin hedefli ilaçların kan beyin bariyerini aşma ve santral sinir sistemine geçmesindeki zorluktur [169]. AH'de pek çok ilaç geliştirme denemesi, kan beyin bariyerindeki permeabilite sorunları nedeniyle başarısız olmuştur. Kan beyin bariyeri engeli nedeniyle daha yüksek dozlarda etkin madde gerekmiş fakat bu sefer de istenmeyen etkilerin oluşma ihtimali artmıştır [170, 171]. Kan beyin bariyeri santral sinir sistemine ilaç ulaştırmada çok büyük bir engeldir; bu engeli aşmak için araştırma-geliştirme çalışmalarında pek çok strateji geliştirilmektedir [172]. İlaç etkililiğinin, yaşa bağlı olarak nöronal membranlarda ve membran reseptörlerinde gelişen modifikasyonlar nedeniyle azalıyor olabileceği de göz önünde bulundurulmalı, pre-klinik çalışmalarda bu ihtimal mutlaka değerlendirilmelidir [173]. Tedavilerdeki başarısızlığın bir diğer nedeninin ise tedavilerin AH'nin geç dönemlerinde uygulanması olduğu söylenebilir [174]. Uygulanmaya çalışılan tedavilerde AH seviyesi ne kadar ilerideyse, başarı oranının da o ölçüde düştüğü belirtilmektedir. Tüm bu bulgular erken teşhisin önemini ve AH'nin erken teşhisi için daha çok biyobelirtecin keşfedilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır [175].

Farmakolojik girişimlerde potansiyel ajanların keşfi zordur. AH multifaktöriyel bir hastalıktır ve pek çok patojenik mekanizma içerir: Yanlış katlanmış protein agregasyonu, nöroinflamatuvar süreç, nörodejenerasyon ve insülin düzensizliği gibi. Günümüzde AH patolojisinde yer aldığı bilinen temel unsurlar gözetildiğinde özgün ilaç geliştirme stratejilerindeki yaklaşımlar şu şekilde özetlenebilir: Anti-amiloid tedavisi (sekretaz inhibitörleri, A β agregasyon inhibitörleri, A β immünoterapisi) anti-tau tedavisi (fosfataz modifiye ediciler, kinaz inhibitörleri, tau agregasyon inhibitörleri, mikrotübül stabilize ediciler, tau immünoterapisi), anti-nöroinflamatuvar tedavisi (mikroglia modülatörleri, astrosit modülatörleri, insülin direnci yönetimi, mikrobiyom tedavisi), nöroprotektif ajanlar (antiepileptik ilaçlar, NMDAR modifikasyonu, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi takviyeleri) ve beyin stimülasyonu (derin-beyin stimülasyonu, vagus siniri stimülasyonu, transkraniyal manyetik stimülasyon) [176].

Geliştirilen pek çok molekül ve yapılan pek çok *in vivo/in vitro*/klinik çalışmalar sonunda A β -hedefleyici bir ilaç olan "aducanumab" 2021 yılında FDA tarafından AH'nin tedavisinde kullanılmak üzere 2003 yılından sonra onaylanan ilk ilaç olmuştur. "Aducanumab" bir insan immünglobulin G1 monoklonal antikordur (IgG1 mAB). Seçici olarak agrege A β fibrillerine bağlandığı; doza ve zamana bağlı bir şekilde Alzheimer hastalarının beyinlerindeki A β plaklarını azalttığı yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir [177]. Ancak ruhsat sahibi firma, 20 Nisan 2022 tarihinde aducanumabın pazarlama izni başvurusunu European Medicines Agency (EMA)'den geri çektiğini açıklamıştır [178-180]. Başvurunun geri çekilmesinin nedeni ise EMA'nın bilimsel komitesinin (The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)), şu ana kadar sağlanan verilerin aducanumabın pazarlama iznine ilişkin olumlu bir görüşü desteklemek için yeterli olmayacağını belirtmesidir [181]. Aducanumabın

FDA tarafından onayı devam etmektedir [182]. Aducanumabın onaylanmasından kısa bir süre sonra "lecanemab" da FDA tarafından onaylanmıştır [183]. Lecanemab, nöronlar için monomerlerden veya çözünmeyen fibrillerden daha toksik olduğu gösterilen çözünür A β protofibrillerine yüksek afinite ile bağlanan insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. AH'nin erken safhalarında olan bireylerde lecanemabın, beyin amiloid düzeylerini azalttığı; 18 aylık sürede, biliş ve fonksiyonlara ilişkin klinik ölçümlerde plaseboya kıyasla orta derecede daha az düşüşle ilişkilendirildiği, ancak advers etkilerin de gözlemlendiği yapılan klinik çalışmalar sonucunda bildirilmiştir [184]. 01.06.2023'te FDA tarafından AH tedavisi endikasyonu ile onay almıştır [185,186]. Yapılan bir çalışmada 2022 yılında FDA tarafından tüm terapötik kategoriler arasından 37 yeni tedavinin (22 yeni kimyasal ve 15 biyolojik ürün olmak üzere) onaylandığı; bunlardan 9 tanesinin SSS'de etkili olduğu bildirilmiştir. 2022 yılında AH tedavisi için FDA tarafından kabul edilen herhangi bir etkin madde olmamıştır. 2021'de aducanumab, 2023'te lecanemab AH tedavisi endikasyonu ile onay almıştır. Her iki etkin madde de immünoterapötik monoklonal antikor kategorisinde yer alır. 2003'ten bu yana AH tedavisi için sadece iki ilacın onaylandığı göz önünde bulundurulduğunda AH'nin hala en zorlu hastalıklardan biri olduğu söylenebilir [187].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Geçmişten günümüze yapılan çalışmaların sonucunda AH patolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. Hastalığın seyri nedeniyle semptomların geç fark edilmesi; erken teşhis için sağlıklı olan bireylerde yapılması gereken tanı yöntemlerine ait dünyada kabul görmüş bir protokol olmayışı, nörodejenerasyona neden olan bu hastalığın uzun yıllardır ancak semptomatik olarak iyileştirilmesine olanak sağlamaktadır. Hastalığın tamamen iyileşmesini sağlayan bir yöntem bulunamamıştır. AH tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanan pek çok etkin madde olmuş fakat 2003 yılından bugüne kadar ancak iki tanesi sağlık otoriteleri tarafından kabul görmüştür. Kabul edilen bu iki yeni etkin maddenin de ancak hastalığın erken evrelerinde kullanıldığı durumda fayda sağlayacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hedefleme yaklaşımları ile geliştirilen ilaçların sayısının gün geçtikçe artması umut edilmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: N.Y., B.C.E.; Tasarım: N.Y., B.C.E.; Denetim: N.Y., B.C.E.; Kaynaklar: N.Y., B.C.E.; Malzemeler: N.Y., B.C.E.; Veri Toplama ve/veya İşleme: N.Y., B.C.E.; Analiz ve/veya Yorumlama: N.Y., B.C.E.; Literatür Taraması: N.Y., B.C.E.; Makalenin Yazılması: N.Y., B.C.E.; Kritik İnceleme: N.Y., B.C.E.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Uddin, M.S., Kabir, M.T., Tewari, D., Mamun, A.A., Mathew, B., Aleya, L., Barreto, G.E., Bin-Jumah, M.N., Abdel-Daim, M.M., Ashraf, G.M. (2020). Revisiting the role of brain and peripheral A β in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 416, 116974. [CrossRef]
2. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*. 377(9770), 1019-31. [CrossRef]
3. Povova, J., Ambroz, P., Bar, M., Pavukova, V., Sery, O., Tomaskova, H., Janout, V. (2012). Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, 156(2), 108-114. [CrossRef]
4. Oboudiyat, C., Glazer, H., Seifan, A., Greer, C. (2013). Isaacson, R.S. Alzheimer's disease. *Seminars in Neurology*, 33(04), 313-324. [CrossRef]
5. Robinson, M., Lee, B.Y., Hane, F.T. (2017). Recent progress in Alzheimer's disease research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2), 317-330. [CrossRef]
6. Langa, K.M., Larson, E.B., Crimmins, E.M., Faul, J.D., Levine, D.A., Kabeto, M.U., Weir, D.R. (2017). A

- comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine*, 177(1), 51-58. [\[CrossRef\]](#)
7. Qiu, C., Kivipelto, M., von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111-128. [\[CrossRef\]](#)
 8. Kalaria, R.N., Maestre, G.E., Arizaga, R., Friedland, R.P., Galasko, D., Hall, K., Luchsinger, J.A., Ogunniyi, A., Perry, E.K., Potocnik, F. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812-826. [\[CrossRef\]](#)
 9. Blaikie, L., Kay, G., Lin, P.K.T. (2019). Current and emerging therapeutic targets of Alzheimer's disease for the design of multi-target directed ligands. *MedChemComm*, 10(12), 2052-2072. [\[CrossRef\]](#)
 10. Hebert, L.E., Scherr, P.A., McCann, J.J., Beckett, L.A., Evans, D.A. (2001). Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *American Journal of Epidemiology*, 153(2), 132-136. [\[CrossRef\]](#)
 11. Plassman, B.L., Langa, K.M., Fisher, G.G., Heeringa, S.G., Weir, D.R., Ofstedal, M.B., Burke, J.R., Hurd, M.D., Potter, G.G., Rodgers, W.L. (2007). Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 125-132. [\[CrossRef\]](#)
 12. Zhao, L., Woody, S.K., Chhibber, A. (2015). Estrogen receptor β in Alzheimer's disease: From mechanisms to therapeutics. *Ageing Research Reviews*, 24, 178-190. [\[CrossRef\]](#)
 13. Sundermann, E.E., Maki, P.M., Bishop, J.R. (2010). A review of estrogen receptor α gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition. *Menopause*, 17(4), 874. [\[CrossRef\]](#)
 14. Mendez, M.F. (2017). Early-onset Alzheimer disease. *Neurologic Clinics*, 35(2), 263-281. [\[CrossRef\]](#)
 15. Bateman, R.J., Aisen, P.S., De Strooper, B., Fox, N.C., Lemere, C.A., Ringman, J.M., Salloway, S., Sperling, R.A., Windisch, M., Xiong, C. (2011). Autosomal-dominant Alzheimer's disease: A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3(1), 1-13. [\[CrossRef\]](#)
 16. Soria Lopez, J.A., González, H.M., Léger, G.C., Chapter 13 - Alzheimer's disease, in *Handbook of Clinical Neurology*, S.T. Dekosky and S. Asthana, Editors. 2019, Elsevier. p. 231-255.
 17. Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., Michon, A., Martin, C., Charbonnier, F. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, 65(3), 664-670. [\[CrossRef\]](#)
 18. Bates, K., Verdile, G., Li, Q., Ames, D., Hudson, P., Masters, C., Martins, R. (2009). Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- β peptide: Implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 469-486. [\[CrossRef\]](#)
 19. Marshall, G.A., Fairbanks, L.A., Tekin, S., Vinters, H.V., Cummings, J.L. (2007). Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(1), 29-33. [\[CrossRef\]](#)
 20. Belloy, M.E., Napolioni, V., Greicius, M.D. (2019). A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: Progress to date and the path forward. *Neuron*, 101(5), 820-838. [\[CrossRef\]](#)
 21. Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., Ikeda, K. (1991). Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Research*, 541(1), 163-166. [\[CrossRef\]](#)
 22. Koffie, R.M., Hashimoto, T., Tai, H.-C., Kay, K.R., Serrano-Pozo, A., Joyner, D., Hou, S., Kopeikina, K.J., Frosch, M.P., Lee, V.M. (2012). Apolipoprotein E4 effects in Alzheimer's disease are mediated by synaptotoxic oligomeric amyloid- β . *Brain*, 135(7), 2155-2168. [\[CrossRef\]](#)
 23. Morris, J.C., Roe, C.M., Xiong, C., Fagan, A.M., Goate, A.M., Holtzman, D.M., Mintun, M.A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of Neurology*, 67(1), 122-31. [\[CrossRef\]](#)
 24. Fleisher, A.S., Chen, K., Liu, X., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Protas, H., Joshi, A.D., Sabbagh, M., Sadowsky, C.H., Sperling, R.A., Clark, C.M., Mintun, M.A., Pontecorvo, M.J., Coleman, R.E., Doraiswamy, P.M., Johnson, K.A., Carpenter, A.P., Skovronsky, D.M., Reiman, E.M. (2013). Apolipoprotein E ϵ 4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 34(1), 1-12. [\[CrossRef\]](#)
 25. Roses, M., Allen D. (1996). Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annual Review of Medicine*, 47(1), 387-400. [\[CrossRef\]](#)
 26. Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., Van Duijn, C.M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Jama*, 278(16), 1349-1356. [\[CrossRef\]](#)

27. Ittner, L.M., Götz, J. (2011). Amyloid- β and tau-a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 67-72. [\[CrossRef\]](#)
28. Drummond, E., Wisniewski, T. (2017). Alzheimer's disease: Experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*, 133, 155-175. [\[CrossRef\]](#)
29. Holtzman, D.M., Herz, J., Bu, G. (2012). Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: Normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(3), a006312. [\[CrossRef\]](#)
30. M Di Battista, A., M Heinsinger, N., William Rebeck, G. (2016). Alzheimer's disease genetic risk factor APOE- ϵ 4 also affects normal brain function. *Current Alzheimer Research*, 13(11), 1200-1207. [\[CrossRef\]](#)
31. Zigman, W.B., Devenny, D.A., Krinsky-McHale, S.J., Jenkins, E.C., Urv, T.K., Wegiel, J., Schupf, N., Silverman, W. (2008). Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *International Review of Research in Mental Retardation*, 36, 103-145. [\[CrossRef\]](#)
32. Wiseman, F.K., Pulford, L.J., Barkus, C., Liao, F., Portelius, E., Webb, R., Chávez-Gutiérrez, L., Cleverley, K., Noy, S., Sheppard, O., Collins, T., Powell, C., Sarell, C.J., Rickman, M., Choong, X., Tosh, J.L., Siganporia, C., Whittaker, H.T., Stewart, F., Szaruga, M., et al. (2018). Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid- β deposition independently of an extra copy of APP. *Brain*, 141(8), 2457-2474. [\[CrossRef\]](#)
33. Ricciarelli, R., Fedele, E. (2017). The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: It's time to change our mind. *Current Neuropharmacology*, 15(6), 926-935. [\[CrossRef\]](#)
34. Cortes-Canteli, M., Iadecola, C. (2020). Alzheimer's disease and vascular aging: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(8), 942-951. [\[CrossRef\]](#)
35. Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., Molinuevo, J.L. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, 1-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, 3(6), 343-353. [\[CrossRef\]](#)
37. Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. [\[CrossRef\]](#)
38. Fleminger, S., Oliver, D., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S., Giora, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(7), 857. [\[CrossRef\]](#)
39. de Bruijn, R.F., Ikram, M.A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 12, 1-9. [\[CrossRef\]](#)
40. Elrod, K., Buccafusco, J.J., Jackson, W.J. (1988). Nicotine enhances delayed matching-to-sample performance by primates. *Life Sciences*, 43(3), 277-287. [\[CrossRef\]](#)
41. Salomon, A.R., Marcinowski, K.J., Friedland, R.P., Zagorski, M.G. (1996). Nicotine inhibits amyloid formation by the β -peptide. *Biochemistry*, 35(42), 13568-13578. [\[CrossRef\]](#)
42. Brayne, C. (2000). Smoking and the brain: no good evidence exists that smoking protects against dementia. *British Medical Journal Publishing Group*. p. 1087-1088. [\[CrossRef\]](#)
43. Anstey, K.J., von Sanden, C., Salim, A., O'Keary, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4), 367-378. [\[CrossRef\]](#)
44. Tyas, S.L., White, L.R., Petrovitch, H., Ross, G.W., Foley, D.J., Heimovitz, H.K., Launer, L.J. (2003). Mid-life smoking and late-life dementia: The Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*, 24(4), 589-596. [\[CrossRef\]](#)
45. Langballe, E.M., Ask, H., Holmen, J., Stordal, E., Saltvedt, I., Selbæk, G., Fikseunet, A., Bergh, S., Nafstad, P., Tambs, K. (2015). Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large, population-based sample: The HUNT study, Norway. *European Journal of Epidemiology*, 30, 1049-1056. [\[CrossRef\]](#)
46. Fukuda, T., Ohnuma, T., Obara, K., Kondo, S., Arai, H., Ano, Y. (2020). Supplementation with matured hop bitter acids improves cognitive performance and mood state in healthy older adults with subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 387-398. [\[CrossRef\]](#)
47. Xu, W., Wang, H., Wan, Y., Tan, C., Li, J., Tan, L., Yu, J.-T. (2017). Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, 32, 31-42. [\[CrossRef\]](#)
48. Handing, E.P., Andel, R., Kadlecova, P., Gatz, M., Pedersen, N.L. (2015). Midlife alcohol consumption and risk of dementia over 43 years of follow-up: a population-based study from the Swedish twin registry. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 70(10), 1248-1254. [\[CrossRef\]](#)
49. Reale, M., Constantini, E., Jagarlapoodi, S., Khan, H., Belwal, T., Cichelli, A. (2020). Relationship of Wine

- Consumption with Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 12, 206. [\[CrossRef\]](#)
50. Sharma, A., Brenner, M., Wang, P. (2020). Potential role of extracellular CIRP in alcohol-induced Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 5000-5010. [\[CrossRef\]](#)
 51. Anttila, T., Helkala, E.-L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Fratiglioni, L., Winblad, B., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissinen, A., Kivipelto, M. (2004). Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ*, 329(7465), 539. [\[CrossRef\]](#)
 52. Andersen, K., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P., Petersen, N.E., Green, A. (2005). Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology*, 233-238. [\[CrossRef\]](#)
 53. Ferreira, S.T., Lourenco, M.V., Oliveira, M.M., De Felice, F.G. (2015). Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 191. [\[CrossRef\]](#)
 54. Ferreira, S.T., Klein, W.L. (2011). The A β oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 529-543. [\[CrossRef\]](#)
 55. Koffie, R.M., Hyman, B.T., Spiess-Jones, T.L. (2011). Alzheimer's disease: Synapses gone cold. *Molecular Neurodegeneration*, 6(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
 56. Forman, M.S., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M. (2004). Neurodegenerative diseases: A decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nature Medicine*, 10(10), 1055-1063. [\[CrossRef\]](#)
 57. Serpente, M., Bonsi, R., Scarpini, E., Galimberti, D. (2014). Innate immune system and inflammation in Alzheimer's disease: From pathogenesis to treatment. *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 79-87. [\[CrossRef\]](#)
 58. Robert, R., Wark, K.L. (2012). Engineered antibody approaches for Alzheimer's disease immunotherapy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 526(2), 132-138. [\[CrossRef\]](#)
 59. Finch, C.E., Morgan, T.E. (2007). Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: A position paper. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 185-189. [\[CrossRef\]](#)
 60. Tuppo, E.E., Arias, H.R. (2005). The role of inflammation in Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(2), 289-305. [\[CrossRef\]](#)
 61. Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G.M., Cooper, N.R., Eikelenboom, P., Emmerling, M., Fiebich, B.L. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21(3), 383-421. [\[CrossRef\]](#)
 62. Atwood, C.S., Obrenovich, M.E., Liu, T., Chan, H., Perry, G., Smith, M.A., Martins, R.N. (2003). Amyloid- β : A chameleon walking in two worlds: A review of the trophic and toxic properties of amyloid- β . *Brain Research Reviews*, 43(1), 1-16. [\[CrossRef\]](#)
 63. Lim, S.L., Rodriguez-Ortiz, C.J., Kitazawa, M. (2015). Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes and Infection*, 17(8), 549-556. [\[CrossRef\]](#)
 64. Sochocka, M., Zwolińska, K., Leszek, J. (2017). The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacol*, 15(7), 996-1009. [\[CrossRef\]](#)
 65. Adalı, A., Yirün, A., Koçer-Gümüşel, B., Erkekoğlu, P. (2020). Alzheimer hastalığının gelişiminde biyolojik ajanların olası etkileri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(1), 167-187. [\[CrossRef\]](#)
 66. Breijyeh, Z., Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. [\[CrossRef\]](#)
 67. Forny-Germano, L., De Felice, F.G., Vieira, M.N.d.N. (2019). The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 1027. [\[CrossRef\]](#)
 68. Yam, K.-Y., Naninck, E.F., Abbink, M., la Fleur, S.E., Schipper, L., van den Beukel, J., Greffhorst, A., Oosting, A., Van Der Beek, E., Lucassen, P. (2017). Exposure to chronic early-life stress lastingly alters the adipose tissue, the leptin system and changes the vulnerability to western-style diet later in life in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 186-195. [\[CrossRef\]](#)
 69. Kiliaan, A.J., Arnoldussen, I.A., Gustafson, D.R. (2014). Adipokines: A link between obesity and dementia? *The Lancet Neurology*, 13(9), 913-923. [\[CrossRef\]](#)
 70. Flores-Cordero, J.A., Pérez-Pérez, A., Jiménez-Cortegana, C., Alba, G., Flores-Barragán, A., Sánchez-Margalet, V. (2022). Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: The role of leptin. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 5202. [\[CrossRef\]](#)
 71. Messier, C. (2003). Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Experimental Gerontology*, 38(9), 941-946. [\[CrossRef\]](#)
 72. Fiore, V., De Rosa, A., Falasca, P., Marci, M., Guastamacchia, E., Licchelli, B., Giagulli, V.A., De Pergola, G., Poggi, A., Triggiani, V. (2019). Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-*

- Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 19(5), 571-579. [\[CrossRef\]](#)
73. Biessels, G.J., Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: Mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591-604. [\[CrossRef\]](#)
74. Hayden, M.R. (2019). Type 2 diabetes mellitus increases the risk of late-onset Alzheimer's disease: Ultrastructural remodeling of the neurovascular unit and diabetic gliopathy. *Brain Sciences*, 9(10), 262. [\[CrossRef\]](#)
75. Salas, I.H., De Strooper, B. (2019). Diabetes and Alzheimer's disease: A link not as simple as it seems. *Neurochemical Research*, 44(6), 1271-1278. [\[CrossRef\]](#)
76. Lei, P., Ayton, S., Bush, A.I. (2021). The essential elements of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 296. [\[CrossRef\]](#)
77. Huat, T.J., Camats-Perna, J., Newcombe, E.A., Valmas, N., Kitazawa, M., Medeiros, R. (2019). Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *Journal of Molecular Biology*, 431(9), 1843-1868. [\[CrossRef\]](#)
78. Jack Jr, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J. (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562. [\[CrossRef\]](#)
79. Fleisher, A.S., Chen, K., Quiroz, Y.T., Jakimovich, L.J., Gomez, M.G., Langois, C.M., Langbaum, J.B., Rountiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, 72(3), 316-324. [\[CrossRef\]](#)
80. Villemagne, V.L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K.A., Salvado, O., Szoek, C., Macaulay, S.L., Martins, R., Maruff, P. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4), 357-367. [\[CrossRef\]](#)
81. Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H.H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323. [\[CrossRef\]](#)
82. Jack Jr, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Feldman, H.H., Frisoni, G.B., Hampel, H., Jagust, W.J., Johnson, K.A., Knopman, D.S. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. [\[CrossRef\]](#)
83. Kovacs, G.G., Milenkovic, I., Wöhrer, A., Höftberger, R., Gelpi, E., Haberler, C., Hönigschnabl, S., Reiner-Concin, A., Heinzl, H., Jungwirth, S. (2013). Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: A community-based autopsy series. *Acta Neuropathologica*, 126, 365-384. [\[CrossRef\]](#)
84. Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E., Hyman, B.T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006189. [\[CrossRef\]](#)
85. Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S.E., Bennett, D.A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 66(2), 200-208. [\[CrossRef\]](#)
86. Khan, S., Barve, K.H., Kumar, M.S. (2020). Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 18(11), 1106-1125. [\[CrossRef\]](#)
87. Briggs, R., Kennelly, S.P., O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine*, 16(3), 247. [\[CrossRef\]](#)
88. Lipton, S.A. (2005). The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. *Current Alzheimer Research*, 2(2), 155-165. [\[CrossRef\]](#)
89. Penke, B., Bogár, F., Fülöp, L. (2017). β -Amyloid and the pathomechanisms of Alzheimer's disease: A comprehensive view. *Molecules*, 22(10), 1692. [\[CrossRef\]](#)
90. Jeong, H., Shin, H., Hong, S., Kim, Y. (2022). Physiological Roles of Monomeric Amyloid- β and Implications for Alzheimer's Disease Therapeutics. *Experimental Neurobiology*, 31(2), 65. [\[CrossRef\]](#)
91. Nichols, R.A., Gulisano, W., Puzzo, D. (2022). Beta Amyloid: From Physiology to Pathogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 876224. [\[CrossRef\]](#)
92. Kent, S.A., Spires-Jones, T.L., Durrant, C.S. (2020). The physiological roles of tau and A β : Implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathologica*, 140(4), 417-447. [\[CrossRef\]](#)
93. Šerý, O., Povová, J., Míšek, I., Pešák, L., Janout, V. (2013). Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. *Folia Neuropathologica*, 51(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
94. Isbert, S., Wagner, K., Eggert, S., Schweitzer, A., Multhaup, G., Weggen, S., Kins, S., Pietrzik, C.U. (2012). APP dimer formation is initiated in the endoplasmic reticulum and differs between APP isoforms. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69, 1353-1375. [\[CrossRef\]](#)
95. Murphy, M.P., LeVine III, H. (2010). Alzheimer's disease and the amyloid- β peptide. *Journal of Alzheimer's*

- Diseas., 19(1), 311-323. [\[CrossRef\]](#)
96. Godyń, J., Jończyk, J., Panek, D., Malawska, B. (2016). Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*, 68(1), 127-138. [\[CrossRef\]](#)
97. Kumar, A., Singh, A. (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacological Reports*, 67(2), 195-203. [\[CrossRef\]](#)
98. Fernandez, M.A. (2015). Sequential proteolysis by γ -secretase and its implications for Alzheimer's disease. Harvard University.
99. Lewczuk, P., Kamrowski-Kruck, H., Peters, O., Heuser, I., Jessen, F., Popp, J., Bürger, K., Hampel, H., Frölich, L., Wolf, S. (2010). Soluble amyloid precursor proteins in the cerebrospinal fluid as novel potential biomarkers of Alzheimer's disease: A multicenter study. *Molecular Psychiatry*, 15(2), 138-145. [\[CrossRef\]](#)
100. Winkler, E., Kamp, F., Scheuring, J., Ebke, A., Fukumori, A., Steiner, H. (2012). Generation of Alzheimer disease-associated amyloid β 42/43 peptide by γ -secretase can be inhibited directly by modulation of membrane thickness. *Journal of Biological Chemistry*, 287(25), 21326-21334. [\[CrossRef\]](#)
101. Wang, D.-S., Dickson, D.W., Malter, J.S. (2006). β -Amyloid degradation and Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. 2006, 058406. [\[CrossRef\]](#)
102. Barret, K.E. (2010). Ganong; s Review of Medical Physiology. USA.
103. Mattson, M.P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000), 631-639. [\[CrossRef\]](#)
104. Kumar, V., Sami, N., Kashav, T., Islam, A., Ahmad, F., Hassan, M.I. (2016). Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1105-1120. [\[CrossRef\]](#)
105. Abeysinghe, A., Deshapriya, R., Udawatte, C. (2020). Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sciences*, 256, 117996. [\[CrossRef\]](#)
106. Pereira, C., Agostinho, P., Moreira, P., Cardoso, S., Oliveira, C. (2005). Alzheimer's disease-associated neurotoxic mechanisms and neuroprotective strategies. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, 4(4), 383-403. [\[CrossRef\]](#)
107. Chen, G.F., Xu, T.H., Yan, Y., Zhou, Y.R., Jiang, Y., Melcher, K., Xu, H.E. (2017). Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205-1235. [\[CrossRef\]](#)
108. Guerreiro, R.J., Gustafson, D.R., Hardy, J. (2012). The genetic architecture of Alzheimer's disease: Beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 437-456. [\[CrossRef\]](#)
109. Lee, M.K., Borchelt, D.R., Kim, G., Thinakaran, G., Slunt, H.H., Ratovitski, T., Martin, L.J., Kittur, A., Gandy, S., Levey, A.I. (1997). Hyperaccumulation of FAD-linked presenilin 1 variants *in vivo*. *Nature Medicine*, 3(7), 756-760. [\[CrossRef\]](#)
110. Nelson, O., Supnet, C., Liu, H., Bezprozvanny, I. (2010). Familial Alzheimer's disease mutations in presenilins: Effects on endoplasmic reticulum calcium homeostasis and correlation with clinical phenotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(3), 781-793. [\[CrossRef\]](#)
111. Rabbito, A., Dulewicz, M., Kulczyńska-Przybik, A., Mroczko, B. (2020). Biochemical markers in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1989. [\[CrossRef\]](#)
112. DeFina, P.A., Moser, R.S., Glenn, M., Lichtenstein, J.D., Fellus, J. (2013). Alzheimer's disease clinical and research update for health care practitioners. *Journal of Aging Research*, 2013, 207178. [\[CrossRef\]](#)
113. Wang, J.Z., Xia, Y.Y., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. (2013). Abnormal hyperphosphorylation of tau: Sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(s1), S123-S139. [\[CrossRef\]](#)
114. Lashley, T., Schott, J.M., Weston, P., Murray, C.E., Wellington, H., Keshavan, A., Foti, S.C., Foiani, M., Toombs, J., Rohrer, J.D. (2018). Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: Progress and prospects. *Disease Models & Mechanisms*, 11(5), dmm031781. [\[CrossRef\]](#)
115. Varghese, M., Santa-Maria, I., Ho, L., Ward, L., Yemul, S., Dubner, L., Książak-Reding, H., Pasinetti, G.M. (2016). Extracellular tau paired helical filaments differentially affect tau pathogenic mechanisms in mitotic and post-mitotic cells: Implications for mechanisms of tau propagation in the brain. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(2), 477-496. [\[CrossRef\]](#)
116. Buée, L., Bussi re, T., Bu e-Scherrer, V., Delacourte, A., Hof, P.R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 33(1), 95-130. [\[CrossRef\]](#)
117. Mandelkow, E.-M., Mandelkow, E. (1998). Tau in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, 8(11), 425-427. [\[CrossRef\]](#)
118. Bloom, G.S. (2014). Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurology*, 71(4), 505-508. [\[CrossRef\]](#)

119. Ballatore, C., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 663-672. [\[CrossRef\]](#)
120. Molinuevo, J.L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M.M., Bittner, T., Cummings, J., Fagan, A.M., Hampel, H., Mielke, M.M., Mikulskis, A. (2018). Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathologica*, 136, 821-853. [\[CrossRef\]](#)
121. Lewczuk, P., Lelental, N., Lachmann, I., Holzer, M., Flach, K., Brandner, S., Engelborghs, S., Teunissen, C.E., Zetterberg, H., Molinuevo, J.L. (2017). Non-phosphorylated tau as a potential biomarker of Alzheimer's disease: Analytical and diagnostic characterization. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(1), 159-170. [\[CrossRef\]](#)
122. Hugon, J., Mouton-Liger, F., Cognat, E., Dumurgier, J., Paquet, C. (2018). Blood-based kinase assessments in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 338. [\[CrossRef\]](#)
123. Castro-Alvarez, J.F., Uribe-Arias, S.A., Kosik, K.S., Cardona-Gómez, G.P. (2014). Long-and short-term CDK5 knockdown prevents spatial memory dysfunction and tau pathology of triple transgenic Alzheimer's mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 243. [\[CrossRef\]](#)
124. Kimura, T., Tsutsumi, K., Taoka, M., Saito, T., Masuda-Suzukake, M., Ishiguro, K., Plattner, F., Uchida, T., Isobe, T., Hasegawa, M. (2013). Isomerase Pin1 stimulates dephosphorylation of tau protein at cyclin-dependent kinase (Cdk5)-dependent Alzheimer phosphorylation sites. *Journal of Biological Chemistry*, 288(11), 7968-7977. [\[CrossRef\]](#)
125. Lee, S., Hall, G.F., Shea, T.B. (2011). Potentiation of tau aggregation by cdk5 and GSK3 β . *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(2), 355-364. [\[CrossRef\]](#)
126. Huang, H.-C., Jiang, Z.-F. (2009). Accumulated amyloid- β peptide and hyperphosphorylated tau protein: Relationship and links in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16(1), 15-27. [\[CrossRef\]](#)
127. Sinsky, J., Pichlerova, K., Hanes, J. (2021). Tau protein interaction partners and their roles in Alzheimer's disease and other tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9207. [\[CrossRef\]](#)
128. Congdon, E.E., Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 14(7), 399-415. [\[CrossRef\]](#)
129. Kim, J.H., Lee, J., Choi, W.H., Park, S., Park, S.H., Lee, J.H., Lim, S.M., Mun, J.Y., Cho, H.S., Han, D. (2021). CHIP-mediated hyperubiquitylation of tau promotes its self-assembly into the insoluble tau filaments. *Chemical Science*, 12(15), 5599-5610. [\[CrossRef\]](#)
130. Zheng, W.-H., Bastianetto, S., Mennicken, F., Ma, W., Kar, S. (2002). Amyloid β peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience*, 115(1), 201-211. [\[CrossRef\]](#)
131. Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X. (2016). Tau and neurodegenerative disease: The story so far. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 15-27. [\[CrossRef\]](#)
132. Hernandez, P., Lee, G., Sjoberg, M., Maccioni, R.B. (2009). Tau phosphorylation by cdk5 and Fyn in response to amyloid peptide A β 25-35: Involvement of lipid rafts. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16(1), 149-156. [\[CrossRef\]](#)
133. Terwel, D., Muyliaert, D., Dewachter, I., Borghgraef, P., Croes, S., Devijver, H., Van Leuven, F. (2008). Amyloid activates GSK-3 β to aggravate neuronal tauopathy in bigenic mice. *The American Journal of Pathology*, 172(3), 786-798. [\[CrossRef\]](#)
134. Hawkins, B.E., Krishnamurthy, S., Castillo-Carranza, D.L., Sengupta, U., Prough, D.S., Jackson, G.R., DeWitt, D.S., Kaye, R. (2013). Rapid accumulation of endogenous tau oligomers in a rat model of traumatic brain injury: Possible link between traumatic brain injury and sporadic tauopathies. *Journal of Biological Chemistry*, 288(23), 17042-17050. [\[CrossRef\]](#)
135. Sengupta, U., Guerrero-Muñoz, M.J., Castillo-Carranza, D.L., Lasagna-Reeves, C.A., Gerson, J.E., Paulucci-Holthausen, A.A., Krishnamurthy, S., Farhed, M., Jackson, G.R., Kaye, R. (2015). Pathological interface between oligomeric alpha-synuclein and tau in synucleinopathies. *Biological Psychiatry*, 78(10), 672-683. [\[CrossRef\]](#)
136. Zhang, H., Wei, W., Zhao, M., Ma, L., Jiang, X., Pei, H., Cao, Y., Li, H. (2021). Interaction between A β and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Biological Sciences*, 17(9), 2181. [\[CrossRef\]](#)
137. Campion, D., Pottier, C., Nicolas, G., Le Guennec, K., Rovelet-Lecrux, A. (2016). Alzheimer disease: Modeling an A β -centered biological network. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 861-871. [\[CrossRef\]](#)
138. Roberson, E.D., Halabisky, B., Yoo, J.W., Yao, J., Chin, J., Yan, F., Wu, T., Hamto, P., Devidze, N., Yu, G.-Q. (2011). Amyloid- β /Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 31(2), 700-711. [\[CrossRef\]](#)
139. Silva, D.F., Esteves, A.R., Oliveira, C.R., Cardoso, S.M. (2011). Mitochondria: The common upstream driver of amyloid- β and tau pathology in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 8(5), 563-72.

- [CrossRef]
140. Prinz, M., Jung, S., Priller, J. (2019). Microglia biology: One century of evolving concepts. *Cell*, 179(2), 292-311. [CrossRef]
 141. Carrano, A., Hoozemans, J.J., Van Der Vies, S.M., Van Horssen, J., De Vries, H.E., Rozemuller, A.J. (2012). Neuroinflammation and blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 329-331. [CrossRef]
 142. Heneka, M.T., Carson, M.J., El Khoury, J., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., Jacobs, A.H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R.M. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405. [CrossRef]
 143. Nichols, E., Szoeke, C.E., Vollset, S.E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M.T.E., Akinyemi, R.O., Alahdab, F., Asgedom, S.W. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 88-106. [CrossRef]
 144. Weller, J., Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, 7. [CrossRef]
 145. Grossberg, G.T., Manes, F., Allegri, R.F., Gutiérrez-Robledo, L.M., Gloger, S., Xie, L., Jia, X.D., Pejović, V., Miller, M.L., Perhach, J.L. (2013). The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*, 27, 469-478. [CrossRef]
 146. Whitehouse, P.J. (1998). The cholinergic deficit in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 19-22.
 147. Birks, J.S., Dementia, C., Group, C.I. (1996). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(3). [CrossRef]
 148. Kevadiya, B.D., Ottemann, B.M., Thomas, M.B., Mukadam, I., Nigam, S., McMillan, J., Gorantla, S., Bronich, T.K., Edagwa, B., Gendelman, H.E. (2019). Neurotheranostics as personalized medicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 148, 252-289. [CrossRef]
 149. Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular Medicine Reports*, 20(2), 1479-1487. [CrossRef]
 150. Dooley, M., Lamb, H.M. (2000). Donepezil: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*, 16, 199-226. [CrossRef]
 151. Scott, L.J., Goa, K.L. (2000). Galantamine: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 60, 1095-1122. [CrossRef]
 152. Kim, J.K., Park, S.U. (2017). Pharmacological aspects of galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. *EXCLI Journal*, 16, 35-39. [CrossRef]
 153. Birks, J.S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), 1. [CrossRef]
 154. Chu, L., Yik, P., Mok, W., Chung, C. (2007). A 2-year open-label study of galantamine therapy in Chinese Alzheimer's disease patients in Hong Kong. *International journal of clinical practice*, 61(3), 403-410. [CrossRef]
 155. Blanco-Silvente, L., Castells, X., Saez, M., Barceló, M.A., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., Capellà, D. (2017). Discontinuation, efficacy, and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16 106 patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(7), 519-528. [CrossRef]
 156. Health, N.I.f., Excellence, C. (2011). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. National Institute for Health and Clinical Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217> Erişim tarihi: 21.02.2024.
 157. Winblad, B., Jones, R.W., Wirth, Y., Stöfler, A., Möbius, H.J. (2007). Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomised clinical trials. S. Karger AG Basel, Switzerland. p. 20-27. [CrossRef]
 158. Thomas, S.J., Grossberg, G.T. (2009). Memantine: A review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical Interventions in Aging*, 367-377. [CrossRef]
 159. Liu, J., Chang, L., Song, Y., Li, H., Wu, Y. (2019). The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 43. [CrossRef]
 160. Kuns, B., Rosani, A., Varghese, D. (2024). Memantine, in *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
 161. Santos, M.A., Chand, K., Chaves, S. (2016). Recent progress in multifunctional metal chelators as potential drugs for Alzheimer's disease. *Coordination Chemistry Reviews*, 327, 287-303. [CrossRef]
 162. McShane, R., Westby, M.J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L.E., Maayan, N., Ware,

- J., Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), Cd003154. [CrossRef]
163. Blanco-Silvente, L., Capellà, D., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., Castells, X. (2018). Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: Meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatrics*, 18(1), 1-16. [CrossRef]
164. Cummings, J.L., Tong, G., Ballard, C. (2019). Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3), 779-794. [CrossRef]
165. Riordan, K.C., Snyder, C.R.H., Wellik, K.E., Caselli, R.J., Wingerchuk, D.M., Demaerschalk, B.M. (2011). Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: A critically appraised topic. *The Neurologist*, 17(2), 121-123. [CrossRef]
166. Morató, X., Pytel, V., Jofresa, S., Ruiz, A., Boada, M. (2022). Symptomatic and disease-modifying therapy pipeline for Alzheimer's disease: Towards a personalized polypharmacology patient-centered approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9305. [CrossRef]
167. FDA. NAMZARIC. Erişim adresi: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2064391b1.pdf Erişim tarihi: 21.02.2024.
168. Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., Malaplate, C., Yen, F.T., Arab-Tehrany, E. (2022). Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 13954. [CrossRef]
169. Zenaro, E., Piacentino, G., Constantin, G. (2017). The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 107, 41-56. [CrossRef]
170. Chakraborty, A., De Wit, N., Van Der Flier, W., De Vries, H. (2017). The blood brain barrier in Alzheimer's disease. *Vascular Pharmacology*, 89, 12-18. [CrossRef]
171. Abbott, N.J., Patabendige, A.A., Dolman, D.E., Yusof, S.R., Begley, D.J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13-25. [CrossRef]
172. Banks, W.A. (2012). Drug delivery to the brain in Alzheimer's disease: Consideration of the blood-brain barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(7), 629-639. [CrossRef]
173. Colin, J., Thomas, M.H., Gregory-Pauron, L., Pinçon, A., Lanhers, M.C., Corbier, C., Claudepierre, T., Yen, F.T., Oster, T., Malaplate-Armand, C. (2017). Maintenance of membrane organization in the aging mouse brain as the determining factor for preventing receptor dysfunction and for improving response to anti-Alzheimer treatments. *Neurobiology of Aging*, 54, 84-93. [CrossRef]
174. Poon, C.H., Wang, Y., Fung, M.L., Zhang, C., Lim, L.W. (2020). Rodent models of amyloid-beta feature of Alzheimer's disease: Development and potential treatment implications. *Aging and Disease*, 11(5), 1235. [CrossRef]
175. Cummings, J., Ritter, A., Zhong, K. (2018). Clinical trials for disease-modifying therapies in Alzheimer's disease: A primer, lessons learned, and a blueprint for the future. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S3-S22. [CrossRef]
176. Yu, T.W., Lane, H.Y., Lin, C.H. (2021). Novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease: An updated review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8208. [CrossRef]
177. Athar, T., Al Balushi, K., Khan, S.A. (2021). Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Molecular Biology Reports*, 48(7), 5629-5645. [CrossRef]
178. Eruope, a. biogen announce. Erişim adresi: www.alzheimer-europe.org/news/biogen-announces-withdrawal-marketing-authorisation-application-aducanumab-treatment. Erişim tarihi: 21.02.2024.
179. EMA. Aduhelm withdrawal. Erişim adresi: www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=aducanumab&f%5B0%5D=ema_med_status%3A100105&f%5B1%5D=ema_med_status%3A100108&f%5B2%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B3%5D=ema_search_categories%3A83&landing_from=73303. Erişim tarihi: 21.02.2024.
180. EMA. Aduhelm-Epar. Erişim adresi: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aduhelm>. Erişim tarihi: 21.02.2024.
181. EMA. Aduhelm-Withdrawal letter. Erişim adresi: www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-aduhelm_en.pdf. Erişim tarihi: 21.02.2024.
182. FDA. Aduhelm. Erişim adresi: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761178. Erişim tarihi: 21.02.2024.
183. FDA. Lecanemab. Erişim adresi: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761269. Erişim tarihi: 21.02.2024.
184. Brenman, J.E. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*.

- 388(17), 1631. [CrossRef]
185. FDA. Lecanemab-Summary Review. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/summary_review/2023/761269Orig1s000SumR.pdf. Erişim tarihi: 21.02.2024.
186. FDA. Leqembi-Approval Letter. Erişim adresi: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761269Orig1s000Approv.pdf. Erişim tarihi: 21.02.2024.
187. Cummings, J., Zhou, Y., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., Cheng, F. (2023). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 9(2), e12385. [CrossRef]