



ALZHEİMER HASTALIĞININ GELİŞİMİNDE BİYOLOJİK AJANLARIN OLASI ETKİLERİ

*THE POSSIBLE EFFECTS OF BIOLOGICAL AGENTS ON THE DEVELOPMENT OF
ALZHEIMER'S DISEASE*

Ayça ADALI¹, Anıl YİRÜN^{1,2}, Belma KOÇER GÜMÜŞEL¹, Pınar ERKEKOĞLU^{1,*}

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100,
Ankara, TÜRKİYE

²Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Adana, 01250,
TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Dünya çapında artan nüfusa bağlı olarak yaşlı nüfusun artması Alzheimer hastalığı (AH) 'nin görülme sıklığının artmasına yol açmıştır. Son yıllarda, farklı demans türleri ve özellikle de AH konusundaki bilimsel araştırmalar hızlanmıştır. Hastalığın multi-genetik nedenlerle ortaya çıkabileceği bilinse de, birçok biyolojik ajana maruziyetin de AH'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Literatürde Herpes simplex virüs tip-1 (HSV-1), insan immünoyetmezlik virüsü 1 (HIV-1) ve Helicobacter pylori gibi enfeksiyon etkenlerinin ve vücutta endojen olarak bulunan prion proteinlerinin bu hastalığın gelişimine yol açabileceği belirtilmektedir. Diğer taraftan, diyabet gibi hastalıkların da AH'nin gelişimini hızlandırabileceğine dair araştırmalar bulunmaktadır. Bu derlemede, AH'nin genel özelliklerinden bahsedilecek; bu hastalığın patofizyolojinde rol oynayabileceği bildirilen biyolojik ajanlardan ve bu konuda yapılmış çalışmalarından söz edilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: AH'nin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin yanı sıra, birçok biyolojik ajanın rolü olabileceği belirtilebilir. Bu konuda daha ileri düzeyde ve mekanistik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Helicobacter pylori, Herpes simplex virüs tip-1 (HSV-1), insan immünoyetmezlik virüsü 1 (HIV-1)

ABSTRACT

Objective: The increase in elderly population due to the increasing population worldwide has led to an increase in the prevalence of Alzheimer's disease (AD). In the last years, scientific studies on different types of dementia and particularly on AD have accelerated. It is known that this disease has multi-genetic grounds. However, exposure to several biological agents are also suggested to play roles in the pathophysiology of AD. There are studies in literature suggesting that infections like Herpes simplex virus

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Pınar Erkekoğlu
e-posta / e-mail: erkekp@yahoo.com

tip-1 (HSV-1), human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), Helicobacter pylori and endogenous prion proteins can contribute to the development of this disease. On the other hand, there are studies suggesting that diseases like diabetes can expedite the development of AD. In this review, we aimed to focus on the general properties of AD and will also mention the biological agents that are suggested to play roles in the pathophysiology of AD and the studies performed on these agents.

Result and Discussion: *Other than genetic factors, several biological agents may play roles in the emerging of AH. AH'nin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin yanı sıra, birçok biyolojik ajanın rolü olabileceği belirtilebilir. Comprehensive and mechanistic studies are needed on this subject.*

Keywords: *Alzheimer's disease, Helicobacter pylori, Herpes simplex virus type-1 (HSV-1), human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)*

GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ve teknolojik ilerlemeler sonucunda dünyada ölüm hızı giderek düşmektedir. Böylece ortalama insan ömrü uzamış ve tüm dünya genelinde yaşlı nüfus artmıştır. Ülkemizde 1960'lı yıllarda yaş ortalaması 48 iken, bu ortalama 2011 yılında 72'ye ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, ilerleyen yıllarda gelişmekte olan ülkelerin nüfuslarında %95 oranında bir artış beklenirken, yaşlı nüfus için %240 oranında artış olacağı öngörülmektedir [1-3].

Dünyada yaklaşık 30 milyon kişi Alzheimer hastalığı (AH)'den etkilenmektedir [1]. AH, santral sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları sonucu ortaya çıkan, çeşitli davranışsal bozukluklar, bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH, beyinde bellekle ilgili yapılardan en önemlisi olan hipokampus bölgesinden başlayarak beynin korteksinde frontal, parietal ve temporal alanlara da yayılarak konuşma, anlama ve plan yapmada bozulmalar, yakın geçmişini unutma ve mekân bilgisinde bozulmalara neden olur [4]. Hastaların çoğunda duygu durumunda bozulmalar, içe kapanma, depresyona eğilim de gözlemlenebilir [5]. Bu belirtilerin ortaya çıkmasında beyindeki hücrelerin ölümünün yanı sıra, beyinde hücreler arası iletişimde görev alan nörotransmitterlerden biri olan asetilkolinin (ACh) salgılanmasındaki azalmalar da önemli rol oynar. AH geri dönüşümlü bir hastalık olmadığından, sadece hastalığın ilerleyişini durdurmak veya azaltmak için donepezil, rivastigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörü ilaçlar kullanılmasıyla tedavi sağlanır. Hastalığın seyri kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Hastalığın erken evresindeki ilk uyarı bulguları genellikle hastalığa spesifik olmadığından, hastada herhangi bir sorunun varlığının anlaşılması zor olabilir ve zaman alabilir [4]. AH'nin tanısı, klinik muayene ve bazı mental durum değerlendirme testleri ile konulabilir [5].

AH'nin sık görülen bir hastalık haline gelmesindeki etmenler kısaca şöyle sıralanabilir:

- Yaşlı nüfustaki artış
- Diyabet, kalp hastalığı gibi hastalıkların sık görülmesi
- Kişilerin bazı enfeksiyonlara maruz kalması gibi faktörler
- Genetik yatkınlık

Genetik yatkınlık, AH gelişimde sözü edilmesi gereken en önemli faktörlerden biridir. AH'ye sahip birinci derece yakın akrabaları olan bireylerde hastalık riskinin arttığı belirlenmiştir [5,6]

Bu derlemenin amacı; AH'nin fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen prionlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve diğer bazı hastalıklar gibi biyolojik etkenlerin olası rolünü değerlendirmektir.

Alzheimer Hastalığı

Dünyada 30 milyon civarında Alzheimer hastası bulunmaktadır. Türkiye'de, ise bu sayının yaklaşık 350 bin olduğu belirtilmektedir.¹ AH'nin en büyük risk faktörü yaştır ve araştırmalara göre, AH 60 yaş üstü insanlarda daha fazla görülmektedir. Bu nedenle yaşlı popülasyonun fazla olduğu ülkelerde hastalığın görülme oranı daha yüksektir. Günümüzde tüm dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde en hızlı artan yaş grubunu 65 yaş ve üstü kişiler oluşturmaktadır. AH'nin prevalansı 65 yaş üzerinde %6-10, 85 yaş üzerinde %30-47'dir. Prevalans, 60 yaşından sonra her beş senede bir iki katına çıkar. Ayrıca, AH gelişiminin cinsiyete bağlı olarak da değişebileceği ve kadınlarda görülme sıklığının erkeklere oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir [7-9].

Türkiye'de 1960'lı yıllarda yaş ortalaması 48 iken, bu rakam 2011 yılında 72'ye ulaşmıştır. DSÖ, 2050'lerde 65 yaş üstü nüfusun %20 civarında olacağını tahmin etmektedir. Türkiye'nin bu yıllarda en çok Alzheimer hastası olacak ülkeler arasında 4. sırada yer alacağı belirtilmektedir. Ülkemizde 65 ve üzerindeki nüfus 2012 yılında 5.682.003 kişi iken, 2016 yılında %17,1 artarak 6.651.503 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2012 yılında %7,5 iken, 2016 yılında %8,3'e yükselmiştir [10]. Türkiye Alzheimer Derneği ve İstanbul Üniversitesinin yaptığı ortak çalışmada, İstanbul'un Kadıköy bölgesi taranmış ve çalışmada 70 yaş üzerinde AH görülme sıklığı %10 oranında bulunmuştur [3].

Ölüm nedeni istatistiklerine göre, AH'den ölen yaşlıların sayısı 2011-2015 yılları arasında yaklaşık 2 kat artmıştır. Dünya genelinde AH'den ölen yaşlıların oranı 2011 yılında %2,9 iken bu oran 2015 yılında %4,3'e yükselmiştir. AH'den ölen yaşlıların oranı cinsiyet bazında incelendiğinde, her iki cinsiyette de artış olduğu görülmüştür. AH'den ölen yaşlıların oranı, 2011 yılında erkeklerde %2,4, kadınlarda %3,4 iken bu oranlar 2015 yılında erkeklerde %3,5'e, kadınlarda ise %5,2'ye yükselmiştir [11].

Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı için bilinen risk faktörleri şunlardır [12]:

- Yaş
- Cinsiyet
- Demans
- Genetik faktörler [Apolipoprotein E (ApoE) e4 geninin varlığı]

- Down sendromu
- Kafa travması
- Majör depresyon öyküsü
- Ateroskleroz
- Hipertansiyon veya hipotansiyon
- Diabetes mellitus (DM)
- Sigara
- İmmünolojik faktörler
- Metabolik faktörler (amiloid- β metabolizması)
- İnflamatuvar faktörler
- Sistemik hastalıklar
- Bulaşıcı faktörler ve bazı zehirli koşullara maruz kalma
- Zehirlenmeler (örneğin toksik metallerle, böcek ilaçlarıyla zehirlenmeler)

Belirtiler

Yaşlanma ile insanlarda unutkanlık, konuşmada yavaşlama, halsizlik, mutsuzluk ve uyku halinin artması görülebilir. Ancak, bu belirtiler AH'nin belirtileri olabilir ve AH gelip geçici bir hastalık değildir. Kişiye göre değişken bir şekilde ilerleme gösterir; hastaların yaşamını oldukça zorlaştırır ve yaşam kalitesini ciddi anlamda azaltır [1].

AH'nin en önemli özelliği spesifik belirtileri olmadan başlaması ve yavaş seyirli olmasıdır. Hastalar ve yakınları yakınmaların başlangıç zamanını kesin olarak söyleyememektedir. Yaşlılıkta unutkanlığın normal olduğu düşüncesi ile AH'nin başlangıcının tespit edilmesi zorlaşır. Bu nedenle hekime başvuru zamanı da gecikir [13].

AH'nin seyrinde yakınma ve bulguların şiddetine göre klinik tablo üçe ayrılır [13-15]:

Erken Evre; Bu evrede bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük görülmesi gözlenir. Soruların tekrar tekrar sorulması, eşyaların yerini karıştırmak, konuşmaların tekrarlanması, isimleri unutmak, anahtarı evde unutup dışarı çıkmak, konuşma esnasında kelime bulmada güçlük çekmek, kullanımı kısmen karmaşık olan cihazları kullanmayı öğrenememek, varsa hobileri gerçekleştirmekte zorlanmalar erken evrenin genel özellikleridir. Genel olarak akıl yürütme becerileri etkilenmiştir. Davranışsal sorunlar fazla görülmez. Bu belirtiler nedeniyle bazı hastalarda reaktif depresyon gelişebilir.

Orta Evre; Başlangıç belirtilerinin ağırlaşmasıyla günlük yaşam aktivitelerindeki çoğu işlevde kayıp görülür. Yeni bir bilgi öğrenme imkânsız hale gelmiştir. Var olan bilgiler de yakın geçmişten başlayarak yavaş yavaş kaybolmaya başlar. Dışarı çıktıklarında kaybolmalar olabilir, ev dışında tek başlarına dolaşamazlar. Parasal ve alışveriş işlerini tek başlarına halledemezler. Karşılıklı sohbet

gerçekleştiremeyecek kadar dilsel işlevlerde bozulmalar görülür. Gece-gündüz ayrımının bozulması, zaman oryantasyon bozuklukları görülür. Bu evrede ajitasyon, yerinde duramama, saldırganlık, suçlayıcı davranışlar, şüphecilik gibi psikiyatrik belirtiler de ortaya çıkabilir.

İleri Evre; Hastanın en temel günlük yaşam aktivitelerini dahi sürdürebilmesi için bir başkasının yardımını gerekmektedir. Giyinme, yıkanma, beslenme gibi ihtiyaçlar tamamen bağımlı hale gelmiştir. Sosyal ortamlara çıkmakta sorunlar olur. Yakın akrabalarını tanıyamama durumu ortaya çıkar; hatta hasta aynada kendisini bile tanımayabilir. Zihinsel işlevler en düşük düzeye inmiştir. Konuşmalarında sadece anlamsız kelimeler veya sesler vardır; bu nedenle hastayı anlamak oldukça zordur. Bu evrenin sonuna doğru hastalar yatağa bağımlı hale gelirler. Yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi veya enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının yarattığı komplikasyonlar başlıca ölüm nedenlerini oluşturur.

Patofizyoloji

Alzheimer hastalığı santral sinir sistemi (SSS)'nin bazı kısımlarında nöron ve sinaps kaybı oluşumuyla ortaya çıkan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin gelişiminde en önemli etkenlerden biri genetik yatkınlıktır. Birden fazla yolakta, pek çok seviyede bozukluk ile kendini gösteren kompleks bir hastalıktır. Hastalıkla ilgili iki temel patolojik bulgu tanımlanmıştır. Bunlar, amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır [5,16]. AH ile ilişkili olduğu saptanmış başlıca genler şunlardır:

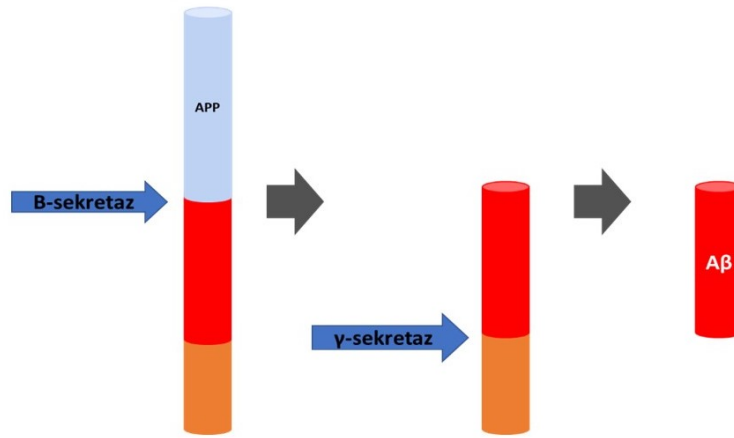
- Amiloid prekürsör protein (APP)
- Presenilin 1 (PS1)
- Presenilin 2 (PS2)
- ApoE

Erken başlangıçlı AH denilen ve 65 yaş öncesi görülen AH'den sorumlu genler APP, PS1, PS2; geç başlangıçlı AH'den (65 yaş sonrası) sorumlu gen ise, ApoE olarak belirlenmiştir. 21. kromozomda yer alan APP ve 1. kromozomda yer alan PS2 genlerinin mutasyonunun, AH'de amiloid-β peptid seviyelerini arttırdığı görülmüştür. Bu mutasyonlar, APP geninin hatalı bölünmesi, toksik amiloid-β üretimine, *Tau* proteinlerinin hiperfosforilasyonuna ve nörofibriler yumak (NFY) oluşumuna neden olur. Erken başlangıçlı ailesel AH'nin %2-3'ü APP, %20'si PS2, %70-80'i PS1 gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [5].

ApoE, kandaki lipoproteinlerde bulunur ve yüksek trigliserit içerikli lipoproteinlerin katabolizmasından sorumludur. Esas olarak karaciğer ve makrofajlarda üretilir. Kolesterol metabolizmasında görevlidir. ApoE geninin 3 adet aleli vardır. Bunlar; e2, e3, e4'tür [16].

Geç başlangıçlı AH oluşumunda 19. Kromozomda bulunan ApoE geninin etkili olduğu bildirilmiştir. Bu genin e2 aleli koruyucu aleldir ve AH riskini azaltmaktadır. ApoE e4 aleli ise, amiloid

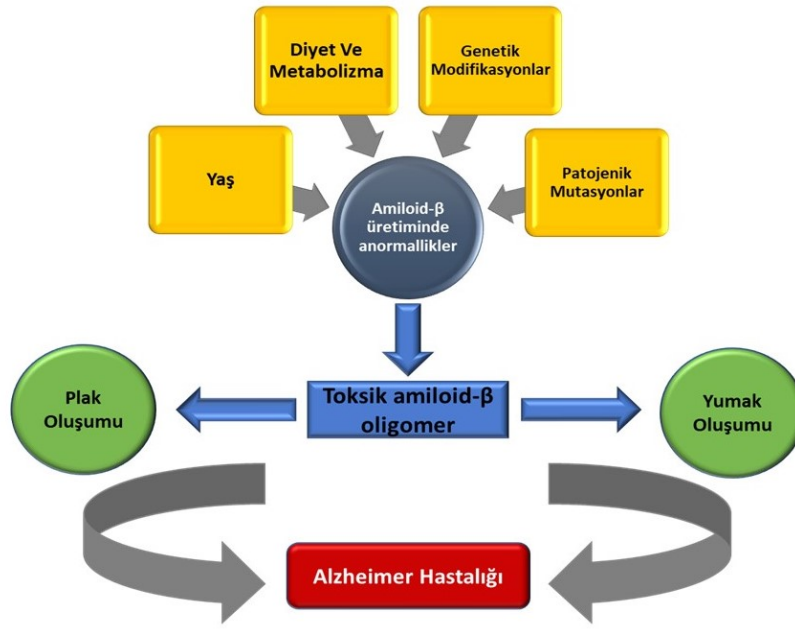
plak ve NFY oluşumuna neden olarak AH riskini arttırdığı bildirilmiştir. ApoE genindeki mutasyonlar geç başlangıçlı AH'nin yaklaşık %50-80'ini oluşturur. ApoE e4, AH'nin ortaya çıkmasında tek başına yeterli bir faktör değildir [5,16]. AH'de en bilinen patolojik bulgu amiloid plaklardır. Amiloid prekürsör proteinin proteolitik yıkımı sonucu oluşan amiloid- β peptidleri hastalık ile ilişkilendirilir. APP proteini, α -, β -, γ - sekretaz adı verilen proteolitik enzimler tarafından metabolize edilir. İlk basamakta APP, α -sekretaz (nörotoksik olmayan, normal kesim) veya β -sekretaz (nörotoksik, anormal kesim) enzimlerinden biri ile kesilir. İkinci basamakta γ -sekretaz, C99'dan amiloid- β ve AICD (APP'nin intraselüler etki alanı) fragmanlarını oluşturur. APP'nin proteolitik yıkımı ve amiloid- β oluşumu Şekil 1'de gösterilmiştir [16].



Şekil 1. APP'nin proteolitik yıkımı ve amiloid- β oluşumu [16]. APP: amiloid prekürsör protein; A β : amiloid beta plakları

AH'de senil plaklarda APP'den türeyen nörotoksik amiloid- β 'nin ekstraselüler birikimi söz konusudur. Bu durum mitokondriyal ve sinaptik hasara ve *Tau* proteininin hiperfosforilasyonuna neden olarak hücrel işlevlere zarar verir [5].

AH oluşumunda toksik amiloid- β oluşumu ve neden olan faktörler Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Alzheimer hastalığı oluşumunda toksik amiloid- β oluşumuna neden olan faktörler [12].

Alzheimer hastalığındaki temel mikroskobik değişiklikler, nöron içerisinde birikim gösteren NFY' ler, ekstraselüler birikim gösteren amiloid plaklar ve nöron kayıplarıdır. AH'de NFY patolojisi beyinde klinik belirtilere paralel bir ilerleme gösterir. NFY'ler, mikrotübül bağlantılı bir protein olan *Tau* proteininin hiperfosforillenmiş şeklini içeren, hücre gövdelerinde ve dendritlerde biriken çift sarmal iplikçik yığınlarından oluşmaktadır. *Tau* proteini hiperfosforile halde mikrotübüllerle etkileşimi azaltır ve hücre işlevlerinde bozukluk meydana getirir [5].

Tau proteininin ana görevi mikrotübüllerin organizasyonu ve stabilizasyonudur. Mikrotübüller ise, akson ve dendritlerdeki transportu sağlamaktadır. Hiperfosforilizasyona uğrayan *Tau* proteinleri mikrotübüllere bağlanamaz, kendilerine bağlanarak agregatlar oluşturur. Bu agregatlar ise, NFY oluşumuna önemli derecede neden olur [17].

Alzheimer hastalığında bazı nöromedyatörlerin ve en belirgin olarak ACh seviyelerinde farklılıklar meydana gelmektedir. ACh sentezinde düşüş görülür. Bunun nedeni asetilkolin transferaz enziminin miktarı ve işlevinin azalması, kolin geri alımının azalması, kolinerjik nöron ve aksonlardaki hasar ve kayıplardır. Öğrenme ve bellek üzerinde etkili olan nikotinik reseptörlerde ve presinaptik M2 muskarinik reseptörlerde de kayıplar gözlenmiştir. AH'de meydana gelen kolinerjik kayıp, hastalardaki depresyon, ajitasyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklara neden olur. Bu rahatsızlıkların ortaya çıkmasında serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonadaki düzensizlikler ve nöron kayıpları da etkilidir. Sinir hücrelerinin, vücudun diğer kısımlarındaki hücrelerden farklı olarak kendilerini yenileme yetenekleri sınırlıdır. Bu nedenle hücre hasarına daha yatkındırlar [5,16].

Alzheimer hastalığında glutaminerjik sistemin sürekli olarak uyarılması sonucunda intraselüler kalsiyum (Ca^{+2}) konsantrasyonu artar; bu durum nöronal eksitotoksisiye, nöronal disfonksiyona ve hücre ölümüne neden olur. Beyinde Ca^{+2} artışı ile bu iyonla aktive edilen nötral proteinazların (kalpainler) aktivitesi artar, bu durum amiloid plak ve NFY oluşumuna neden olur. Ayrıca hastalıkta ortaya çıkan amiloid- β 'nin da Ca^{+2} homeostazını bozduğu bilinmektedir [5].

Alzheimer hastalığına neden olan etkenlerden bir diğeri de oksidatif streştir. Beyinde demir, cıva ve alüminyum konsantrasyonlarının artması ve bu maddelerin serbest radikal oluşumunu uyarması ile oksidatif stres oluşur [18].

Tanı

Alzheimer hastalığı tanısı için tek bir test yoktur. Nörolog ve geriatri uzmanı gibi farklı branşlardaki hekimler tanı koymak için çeşitli yaklaşımlar ve tanı koymaya yardımcı araçlar kullanırlar. Bunun için takip edilmesi gerekenler;

- Hastanın psikiyatrik öyküsü, bilişsel ve davranışsal değişim öyküsü dahil olmak üzere bireyden tıbbi ve aile geçmişinin edinilmesi
- Bir aile üyesinden hastanın düşünme becerileri ve davranışlarındaki değişiklikler hakkında bilgi vermesini istemek
- Hastaya bilişsel testler uygulama, fiziksel ve nörolojik muayene
- Bireyin kan testlerinin yapılması, beyin görüntülemesinin yapılması, demans semptomlarının diğer olası nedenlerini (örneğin, tümör oluşumu veya bazı vitamin eksiklikleri gibi) ortadan kaldırır.

Alzheimer hastalığının teşhisi için dikkatli ve kapsamlı bir tıbbi değerlendirme gerekir. Hekimler, bir kişinin demansı olup olmadığını kolayca belirleyebilir; ancak kesin nedeni belirlemek oldukça zordur. Hastanın gerekli testleri ve muayeneleri tamamlaması ve hekimlerin sonuçları yorumlaması ve son olarak da teşhis koyması için birkaç gün veya hafta gerekebilir [19].

Tüm hastalarda kranial beyin tomografisi ya da manyetik rezonans (MR) ile nöroradyolojik inceleme yapılmalıdır. Bu inceleme, diğer demans nedenlerinin dışlanmasına yardımcı olur. Volümetrik çalışmalarla temporal loblarda, hipokampal oluşumda atrofinin görülmesi AH tanısını destekler. Serebrospinal sıvıda artmış *Tau* proteini, azalmış amiloid- β da tanıda kullanılabilecek testlerdir. Bunlara rağmen kesin AH tanısı ancak ölüm sonrası beynin incelenmesiyle konulabilir [20].

Tedavi

AH'nin temel tedavisi semptomatiktir, hastanın hafıza ve bilişsel semptomlarını düzeltmeye yöneliktir. Burada amaç hastanın bilişsel durumunu daha iyi hale getirmek, olmazsa hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmaktır. İkincil tedavi olarak ise, hastalığın seyri sırasında ortaya

çıkan depresyon, ajitasyon, uyku bozukluğu gibi bulguların giderilmesini amaçlamaktadır. Hastanın yaşam kalitesini arttırıp bakımını destekleyici niteliktedir [20].

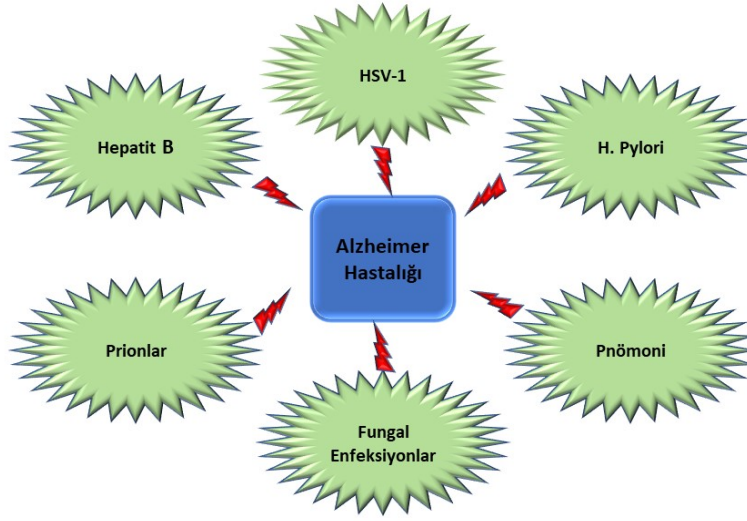
Azhemier Hastalığının Gelişiminde Biyolojik Ajanların Etkileri

- Enfeksiyonlar

Yıllar boyunca AH patogenezi ve hastalığın ilerlemesinde etkili faktörlerle ilgili farklı hipotezler ortaya atılmıştır. Viral enfeksiyonların bu konuda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Geçmiş yıllardan beri bulaşıcı patojenlerin AH'ye neden olduğu ileri sürülmekte ve bu konuda araştırmalar yürütülmektedir. Farklı klinik ve subklinik enfeksiyonların, AH'nin ilerlemesine neden olabilecek çeşitli mekanizmalarla ilişkisi bulunmuştur. Herpes simplex virüs tip 1 (HSV-1), *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* ve *Chlamydomphila pneumoniae* gibi enfeksiyöz ajanların insanlarda ve deney hayvan modellerinde nörobilişsel azalmalara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu patojenler doğrudan SSS enfeksiyonuna ve nöroinflamasyon oluşumuna, dolaylı olarak beyindeki sistemik olayların değişimine neden olabilir. Beyni hedef alan otoimmün bir cevaba yol açarak nöroinflamasyon oluşumuna ve AH'ye neden olabilir. Ancak, insanlarda geç başlangıçlı AH'ye neden olduğu kesin olarak bilinen bir patojen bulunmamaktadır [21,22].

Amiloid- β plakları ve NFY'ler AH'nin histopatolojik bulguları olmasına rağmen bu hastalığa özgü değildir. Kronik enfeksiyonlar ve çeşitli SSS hastalıklarında da bu patolojiler görülür. Örneğin, tüberküloz ve lepra gibi kronik enfeksiyonlarda serum amiloid düzeylerinin artmış olması ve dokulardaki amiloid birikimi sık görülen bir durumdur [22].

Helicobacter pylori, sitomegalovirüs gibi enfeksiyonlar kan-beyin engelini aşan sistemik pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açarak nörodejenerasyonu indükler. Patojen kaynaklı inflamasyon ve SSS'de amiloid- β birikmesi AH'nin patofizyolojisine katkıda bulunur ve kan-beyin engeline zarar verir. Herpes Simplex Virüs Tip 1 (HSV-1) ve *Chlamydomphila pneumoniae* gibi patojenler ApoE4'ün beyne geçişini arttırabilirler. ApoE4, bağışıklık sistemi tarafından artan pro-inflamatuvar cevap ile de ilişkilidir [23]. Alzheimer hastalığına sebep olabileceği düşünülen enfeksiyonlar Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Alzheimer hastalığı oluşumuna etki eden enfeksiyonlar [21-23].

Herpes Simplex Virüs Tip 1

Herpes Simplex Virüs Tip 1 primer enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında görülür ve başlangıçta yüz mukozal membranlarının epitel hücrelerini ve ikincil olarak duyu sinir terminallerini etkiler. Bu bölgelerde virüsün duyu ganglionlarında gizli halde kalarak sinir sistemini istila edebileceği görülmüştür [24]. İkincil HSV-1 reaktivasyonu sonucu, ensefalit de dahil olmak üzere ciddi nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Epidemiyolojik açıdan bakıldığında virüsün kalıcılığının birçok nörolojik kronik patolojiyi tetiklediğinden şüphelenilmektedir. Bu nedenle sadece HSV-1 değil, diğer birçok DNA ve RNA virüsünün (kızamık, HIV vb.) de sinir sisteminin ağır patolojileri ile ilgili olduğu bilinmektedir. Bütün bu hastalıklar birincil enfeksiyondan yıllar sonra gelişebilir [25].

Alzheimer hastalarının beyin otopsilerinde HSV-1 DNA'sının saptanması sonucu bu virüsün AH patogenezinde rol oynayıp oynamadığı araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda AH olmayan bireylerin de sıklıkla HSV-1 taşıdığı görülmüştür [26]. Moleküler araştırmalar sonucunda HSV-1 enfeksiyonunun nöronal ve glial hücrelerde APP transportunun artmasına, NFY'lerin ana bileşeni olan *Tau* proteininin hiperfosforilasyonuna ve amiloid- β 'nin hücre içi düzeylerinde artışına neden olduğu tespit edilmiştir [25]. *In vitro* çalışmalarda HSV-1 enfeksiyonlarının nöronal hücrelerde β -amiloid plakların birikimine neden olduğu gösterilmiştir [27,28]. Piacentini ve ark. (2015)'nin yaptığı *in vitro* çalışmada ise, HSV-1'in nöron hücrelerinde sinaptik fonksiyonu bozduğu göstermiştir [28]. Ayrıca, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar HSV-1 enfeksiyonunun AH'de etkilenen beyin bölgeleriyle aynı bölgeleri hedef aldığını göstermiştir [29]. Sokolov & Reincke (2012) yaptıkları

çalışmada insan HSV-1 virüsünden kaynaklı ensefalitin ana olarak korteks bölgesinde frontal ve temporal lobları ve hipokampus bölgesini hedef aldığını göstermişlerdir [30].

Herpes Simplex Virüs Tip 1'in AH'nin gelişiminde rol oynayabileceği hipotezi, 1980'lerin başında çeşitli gözlemlere dayanarak Melvyn Ball (1982) tarafından önerilmiştir. Bu gözlemlerden en önemli olanları kızamık virüsünün neden olduğu subakut sklerozan panensefalitte olduğu gibi nörolojik bozukluklara viral tutulumun neden olması; HSV-1'nin bulaşıcı bir hastalık olup AH'nin insidansının yüksek olması ve HSV ensefaliti vakalarında AH'de etkilenen başta limbik yapı beyin bölgelerinin etkilenmesidir. Bunlara ek olarak, bazı akut HSV ensefaliti durumlarında hafıza bozuklukları görülmüştür [31]. Son olarak HSV-1, enfekte olmuş nöronlarda saklanma kapasitesine sahiptir ve virüs daha önce enfekte olmamış bölgelere yayılmasına neden olabilecek çeşitli uyarılara, özellikle yaşlanmanın doğal bir olayı olan immüno-supresyon gibi faktörlere yanıt olarak kendiliğinden yeniden etkinleşebilir. HSV-1'in bu özellikleri AH'nin aşamalı ve kronik olarak ortaya çıkmasıyla uyumludur. Yeniden etkinleştikten sonra virüs nöronlar yoluyla AH'nin neden olduğu ve nörodejenerasyon oluşmuş bölgelerde taşınarak patoloji oluşturabilir ve hastalığın seyrini de hızlandırabilir [32,33].

Beyinde HSV-1'in saptanması için virüsün veya genomunun SSS hücrelerinde bulunması gereklidir. AH'ye sahip kişilerin post-mortem beyin dokularında HSV-1 varlığına dair araştırmalar yapılmıştır [34]. Beyindeki viral DNA tespiti için *in situ* hibridizasyon tekniği kullanılmıştır. Hibridizasyon çalışmaları insan beyinde HSV-1 DNA'sını başarıyla tespit etmesine rağmen diğer çalışmalar viral genomu tespit etmede başarısız kalmıştır. Çalışmalar sonucunda, Alzheimer hastası bireylerde HSV-1 genomuna rastlanmıştır; ancak hasta olmayan bireylerin beyindeki çalışmalarda da HSV-1 antijenleri tespit edilmiştir [35]. Itzhaki ve ark. (1993) hibridizasyondan daha yüksek hassasiyete sahip polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak Alzheimer hastaların çoğunun beyinlerinde temporal ve frontal kortekslerinde HSV-1 DNA varlığını göstermişlerdir [36]. Ancak, başka bir çalışmada Alzheimer hastalarının beyinlerinde nispeten korunan bir bölge olan oksipital kortekste viral genom varlığı bulunamamıştır [37]. Bir diğer çalışmada Itzhaki ve ark. (1997), 46 Alzheimer hastası ile uyumlu yaşlardaki 44 kontrolün post-mortem beyin numunelerinde ApoE genotipi ile HSV-1 DNA varlığı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir [38]. Sonuç olarak, HSV-1 pozitif olan Alzheimer hastalarında ApoE e4 alleli sıklığının belirgin derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bir veya daha fazla ApoE e4 aleli taşıyan ve aynı anda beyinlerinde HSV-1 barındıran bireylerde AH teşhisinin daha fazla bulunmuştur. Dolayısıyla, HSV-1'in AH için tek başına bir risk faktörü olmadığı; ancak diğer risk faktörleriyle birlikte bulunduğu AH riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır [39].

Itzhaki ve ark. (1993) AH'nin patofizyolojisinde rol oynayabilecek virüs spesifik faktörlere de odaklanmıştır. Bu bağlamda, HSV-1 glikoprotein B (gB)'nin bir kısmının amiloid- β 'ya çarpıcı benzerlikler sergilediği bulunmuştur. Viral gB *in vitro* koşullarda amiloid- β gibi kendiliğinden amiloid fibriller oluşturur. Ayrıca, amiloid- β 'ya türdeş bölümün primer kortikal nöronal kültürlerine nörotoksik

olduğu kanıtlanmıştır. gB'nin daha ileri nörodejenerasyona yol açan önemli bir moleküler etkileşimi temsil edebilen lipoproteinlerin, özellikle ApoE ile etkileşime girdiği gösterilmiştir [36].

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, spiral şekilli, esas olarak kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser gibi üst gastrointestinal bozukluklarla ilişkisi olan gram-negatif bakteridir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda AH patogeneğinde *Helicobacter pylori*'nin rol oynadığı kanıtlanmıştır. Örneğin, Kountouras ve ark. (2009), 27 Alzheimer hastasının ve yaş olarak onlara uyumlu, bilişsel işlevleri normal 27 kişinin serum ve serebrosipinal sıvılarını analiz ederek karşılaştırmış ve AH grubunda *Helicobacter pylori* immünooglobulin G antikorları ve anti-*Helicobacter pylori* konsantrasyonlarını anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Ayrıca, Alzheimer hastalarının mide mukozal biyopsilerinde *Helicobacter pylori* görülme sıklığının kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur [40]. *Helicobacter pylori*'nin, AH'deki bilişsel bozukluğun artma şiddetiyle ilgili olabileceği de belirtilmektedir. Alzheimer hastalarında yapılan mini-mental durum muayenesinde, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalar daha kötü performans göstermişlerdir. Ayrıca beyin-omurilik sıvısı (BOS)'daki anti- *Helicobacter pylori* ve immünooglobülin G antikor konsantrasyonları Alzheimer hastaları arasındaki bilişsel bozuklukların şiddetiyle orantılı bulunmuştur [41]. Alzheimerlı hastalarda *Helicobacter pylori* tedavisi yapılması ile enfeksiyonun ortadan kaldırılmasıyla tedaviden 2 yıl sonrasında hastaların bilişsel ve işlevsel durumlarında belirgin iyileşmeler sağlanmıştır ve 5 yıllık sağ kalım oranları anlamlı olarak yükselmiştir [42]. Bütün bu bulgulara rağmen, *Helicobacter pylori* ile AH arasında nedensel ilişki ve olası mekanizmalar konusundaki bilgiler yetersizdir. *Helicobacter pylori*'nin nörotropik etki göstermeksizin, doğrudan nöroinflamasyona yol açarak AH'yi indüklemesi olasılık dahilinde görülmemektedir [22,40].

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila pneumoniae, kişiden kişiye esas olarak damla teneffüs yoluyla yayılan bir bakteridir. Öncelikli olarak pnömoni ve bronşit gibi alt solunum yolu hastalıklarıyla ilişkilidir; ancak, AH patogeneğinde rol alabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. *Chlamydomphila pneumoniae*, postmortem analizlerde Alzheimer hastalarının beyin dokusunda hem doğrudan hem de dolaylı olarak tespit edilmiştir. Örneğin, Balin ve ark. (1998) *Chlamydomphila pneumoniae*'nin tespiti için Alzheimer hastası olan 19 vakadan ve 19 kontrol grubundan postmortem beyin dokusu numunelerini test etmek için, elektron ve immünoelektron mikroskopu, kültür ve immünohistokimiyayı içeren çeşitli yöntemler kullanmıştır. *Chlamydomphila pneumoniae*, 19 vaka numunesinin 17'sinde tespit edilmiştir; ancak 19 kontrol numunesinin sadece 1 tanesinde tespit edilmiştir [43]. Gerard ve ark. (2006) yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada AH'ye sahip hastaların beyinlerinde yapılan Polimeraz zincir reaksiyonu

(PCR) analizi sonucunda *Chlamydomytila pneumoniae* DNA'sına rastlanmıştır ve nöronların %20'sinin enfekte olduğu görülmüştür [44]. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar da AH ve *Chlamydomytila pneumoniae* arasında olası bir ilişkiyi ortaya koymaktadır. Postmortem olarak AH'ye sahip bir beyinden izole edilen *Chlamydomytila pneumoniae* ile enfekte edilen farelerde AH amiloid- β plaklarına benzer amiloid birikimleri gelişmiştir [45]. Bu birikintilerin yoğunluğu, boyutu ve sayısı enfeksiyon ilerledikçe önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca, enfekte hastalarda *Chlamydomytila pneumoniae*'nin ortadan kaldırılmasıyla önemli bir klinik iyileşme görülmesi bu ilişkiyi doğrular niteliktedir. Ancak, *Chlamydomytila pneumoniae* enfeksiyonu AH arasında bir ilişkinin olmadığına dair de literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum AH patogeneğinde *Chlamydomytila pneumoniae*'nin rolü konusunda belirsizlik yaratmaktadır [22,45].

Prion

Yapılan birçok çalışma AH, Parkinson hastalığı ve prion hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların önemli bir bölümünün patogeneğinin temelinde hücre proteinlerinin toplanarak agregatlar oluşturmasının yattığını göstermektedir [46]. Prion hastalıklarından sorumlu olan ajanlar, yanlış katlanmış prion proteinleri olup, normal hücresel prionların (PrPc), anormal bir konformasyon (PrPsc) karakteristiğı geliştirmesine neden olur. PrPsc, normal hücre prionu PrPc'nin posttranslasyonel modifikasyonundan ortaya çıkan ve azalmış bir plak yapısıyla karakterize edilen patojenik prion formudur. PrPsc, yeni PrPsc molekülleri oluşmasında ve yanlış katlanmış proteinin büyük fibriller agregatlar oluşturmasında rol oynar. AH'ye neden olan amiloid proteinlerin prion benzeri sekanslar içerdiği düşünülmektedir [47].

Normal hücresel prionların fonksiyonel olarak bakır metabolizması, nöron koruma, sinyal iletimi ve hücrenin gelişiminde etkilidir. Antioksidan PrPc inflamatuvar olayların bastırılmasına katkıda bulunur. PrPc endojen olarak oldukça işlevi olan bir protein olmasına rağmen nörotoksik olma eğilimindedir. AH'de nörodejenerasyon ile ilişkili amiloid- β oligomerinin de PrPc' nin ligandı gibi davrandığı bildirilmiştir [48].

1980'lerden beri PrP ile ilgili çalışmalar, çoğunlukla PrPc'nin PrPsc'ye dönüşmesi ve ölümcül nörodejenerasyon ve agregasyona neden olan bu mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır. PrPc ekspresyonu prionun neden olduğu nörotoksitenin gelişmesinde öncü rol oynar. PrPc'nin, APP'nin β -sekretaz bölünmesini düzenlediğı ve böylece amiloid- β oluşumunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, α -sekretaz N-terminal fragmanı nöroprotektif aktivasyon ile regüle edilerek PrPc'nin bölünmesini düzenler. PrPc'ye amiloid- β oligomerleri bağlanması, Fyn-bağımlı kinaz (FRK) aktivasyonuna yol açar. FRK aktivasyonu, N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) ve *Tau* fosforilasyonuna neden olur. Sonuç olarak, bu fosforillenme ile sinaptik bozukluk ve nörodejenerasyon oluşur [49].

PrPC tabanlı lipit raft sinyal platformunda, amiloid- β oligomerine bağı PrPc' ye sahip reseptörler olan düşük dansiteli lipoprotein reseptörü 1 (LRP1) ve metabotropik glutamat reseptörü (mGluR) kümeleri FRK aktivasyonuna yol açar. FRK, NMDAR ve *Tau* proteinini fosforile eder. Böylece, sinaptik bozukluk ve nörodejenerasyona neden olur [48]. Anormal *Tau* birikimi ve temizlenmesi için ortaya çıkan hücrel mekanizmalar nöronal dengeye zarar verir. İntra-aksonal ve intra-nöronal *Tau* agregatlarının aksonopati ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Aynı şekilde, AH'de aksoplazmik akış ve aksonal transport engellenir. Prematüre nöron kaybı patolojik sürecin son noktasıdır [50].

Fungal Enfeksiyonlar

Yapılan son çalışmalar fungal enfeksiyonların da AH gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Beyinde enfeksiyonlara karşı üretilen β -amiloidin özellikle *Candida albicans* türü fungal enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyon durumunda β -amiloidin fazla üretilmesinin beyinde plak oluşumunun neden olabileceği bildirilmektedir [51]. Alonso ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada AH'ye sahip hastalardan alınan sinir dokularında fungal proteinlerin ve fungal DNA'nın bulunduğunu göstermişlerdir [52]. Ayrıca, Alzheimer hastalarından alınan post-mortem beyin dokusunda yapılan proteomik analizler dokuda fungal proteinlere kesin olarak karşılık gelen birkaç peptidi ortaya çıkarmıştır [53,54]. Bunlara ek olarak Alonso ve ark. (2014) poliglikanlar, proteinler ve DNA gibi fungal makromoleküllerin AH hastalarından alınan periferik kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinde de bulunabileceğini göstermiştir [55].

- Cinsel yolla Bulaşan Hastalıklar

Hepatit B

Dünya genelinde en yaygın görülen viral enfeksiyonlar hepatit B ve hepatit C'dir. Bu enfeksiyonlara sırasıyla hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) neden olur. HBV pozitif bireylerde AH'de de görülen hafif kognitif bozukluk görülebilir ve HBV enfeksiyonunun AH için yeni bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. AH'de değişen mikroglial transkriptlerin %6'sının viral süreçlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Parkinson hastalığında bu oran %1' dir [56].

HBV pozitif bireylerde, HBV'nin kan-beyin engelini geçme ve beyne ulaşım ulaşamadığını saptamak için immünohistokimyasal teknikler kullanılmıştır. AH'ye sahip vakalarda beyinde hücre içi nöronal HBV immünreaktivitesi gözlenmiştir. Yapılan araştırmalara göre mikroglial transkript değişikliklerinin en fazla nöronal onarım ile ilgili transkriptlerde olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar mikroglial sinir sisteminde önemli rolleri olduğu bilgisini desteklemektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğu Herpes virüsü ve bazı bakteri türlerine odaklanmış olsa da HBV enfeksiyonu da beyinde saptanmıştır. AH vakalarında beyinde artan HBV immünreaktivitesi, AH patogenezinde HBV'nin önemli bir rolü olduğunu gösterir [57].

İnsan İmmünoyetmezlik Virüsü

İnsan İmmünoyetmezlik Virüsü (HIV) ile ilişkili demans, AH'ye benzeyen bir subkortikal nöropatolojidir. Güncel veriler gelecekte AH görülen çok sayıda HIV hastası olabileceğini düşündürmektedir. HIV ile indüklenen amiloid birikimi, glikoprotein ve TAT proteininin eksitotoksik etkilerinden dolayı nörotoksik olması, AH'nin risk faktörleridir. Ayrıca, HIV hastaları, bozulmuş immün işlevlerinden dolayı AH ile ilişkilendirilen diğer patojenlere de duyarlılık göstermektedirler. Antiretroviral ilaçların lipodistrofik ve metabolik etkileri aynı şekilde AH için bir risk faktörüdür. Ayrıca, *Chlamydia* pnömonisi gibi yaygın bulaşıcı ajanlar AH'nin patogenezi şiddetlendirebilir [58].

HIV ile ilişkili demans, AH'den farklı olarak genellikle bilişsel belirtileri giderek değişen ve geri dönüşümlü bir bozuklukken, son zamanlarda AH'de olduğu gibi kalıcı kognitif bozukluklar sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Ancak, bu konuda kesin bir yargıya ulaşmak için HIV'li hastalarda AH görülme sıklığıyla ilgili araştırmalar arttırılmalıdır [59].

- Diğer Etkenler

Diyabet

Beyinde insülin sinyalinin azalması AH ile ilişkili davranış bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunur. Tip 2 diyabet AH için önemli bir risk faktörüdür. Moleküler seviyede bu durum beyinde insüline yanıtındaki eksiklik sonucunda oluşan nörofizyolojik bozulmalarla ilişkilendirilir. AH ile ilgili davranışsal bozukluklar, belleğe aracılık eden nöronların disfonksiyonu ve ölümünden kaynaklanır. AH'nin patofiziolojisiyle doğrudan ilişkili olan amiloid- β ve *Tau* proteinlerinin hiperfosforilasyonu da beyinde insülin reseptörlerine erişilebilirliği azaltarak bu döngüyü arttırır. Bu durumun yanı sıra amiloid- β oligomerleri, tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) salımını uyarır. TNF α 'nın nöronal TNF α reseptörlerine bağlanması nihai olarak insülin etkisini sağlayacak iki protein kinaz olan fosfoinositid 3 kinaz ve serin/treonin kinaz'ın aktivasyonunu önleyerek insülin sinyalini baskılamaktadır. Bu işlemi sağlayan TNF α 'nın diğer bir kaynağı mikroglia'dır. Mikroglialının amiloid- β oligomerlerine maruz bırakılmasıyla TNF α salımını indüklediği bulunmuştur [60].

Tip 2 diyabet hastalarında beyine giden insülin miktarının ve nöronal insülinin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca diyabet hastalarında gelişen serebrovasküler değişikliklerin de AH gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir [61].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Dünya genelinde yaşlı nüfus oranının ve kronik hastalıkların giderek artması ve yaşam tarzında doğallıktan uzaklaşma AH görülme sıklığını arttırmaktadır. Bu nedenle, AH'ye yol açması olası

faktörlerin bilinmesi, hastalığa erken dönemde tanı konması ve tedaviye mümkün olduğunca erken başlanması açısından önemlidir.

Birçok kimyasal ve biyolojik ajanın AH'na neden olduğu iddia edilmektedir. Özellikle anestezipler, endokrin bozucular ve alüminyuma temasın AH'ye yol açabileceğine dair literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, hastalığın multifaktöriyel olduğu ve genetik dahil birçok farklı nedenle ortaya çıkabildiği daha yaygın bir kanıdır.

Günümüzde insanların tek tek veya aynı anda birçok biyolojik ajana temas etmesi söz konusudur. Biyolojik ajanların da farklı mekanizmalarla AH gelişimine yol açabileceği belirtilmektedir. Ancak, bu mekanizmalar henüz birçok ajan için tam olarak aydınlatılamamıştır. HSV-1, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi enfeksiyöz ajanların insanlarda ve deney hayvan modellerinde nörobilişsel azalmalara ve kognitif işlevlerde düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda AH patogenezinde *Helicobacter pylori*'nin rolünün olabileceğine dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Alzheimer hastalarında *Helicobacter pylori* immünooglobulin G antikorları plazma ve BOS'ta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik bozulmuş kognitif işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, Alzheimer hastalarından elde edilen mide mukozal biyopsilerinde *Helicobacter pylori* görülme sıklığının da yüksek olduğu belirlenmiştir. Tüm bu verilere rağmen, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile AH arasındaki ilişkinin mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır. Bakterinin doğrudan nöroinflamasyona yol açabileceği ve AH'ye yol açabileceği en çok üstünde durulan konudur.

Herpes Simplex Virüs Tip 1'in AH'nin gelişiminde rol oynayabileceği Alzheimer hastalarının beyin otopsilerinde HSV-1 DNA'sının saptanması ile gündeme gelmiştir. HSV-1 nöronların içinde saklanabilir ve yıllar sonra aktive olarak da etkisini gösterebilir. HSV-1'in AH patogenezinde *Tau* hiperfosforilasyonunu arttırdığı ve NFY benzeri yapılar oluşturduğu bulunmuştur. Anormal *Tau* birikimi ve takiben bu birikimin temizlenmesi için kullanılan üresel mekanizmalar nöronal dengeyi bozar. *Tau* agregatlarının aksoplazmik akış ve aksonal transportu engelleyebileceği belirtilmektedir. Bu durum aksonopati, prematür nöron kaybı ve AH'nin başlangıcıyla sonuçlanabilir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda ise HSV-1'in nöronal hücrelerde β -amiloid plakların birikimine yol açabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. HSV-1 nedeniyle oluşan ensefalitlerde AH'de etkilenen başta limbik bölgelerin etkilendiğinin belirlenmesi ile de bu konuya yoğunlaşılmıştır.

Prion hastalıklarından sorumlu olan yanlış katlanmış prion proteinleridir. PrPsc'nin yeni PrPsc molekülleri oluşmasına yol açtığı ve yanlış katlanmış proteinin büyük fibriler agregatlar oluşturmasında görev alabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, AH'ye yol açtığı bilinen amiloid proteinlerin prion benzeri sekanslar içerebileceği gösterilmiştir ve AH'de ortaya çıkan nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu bilinen amiloid- β oligomerinin ise PrPc'nin ligandı şeklinde davrandığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, birçok biyolojik ajanın AH patogenezinde rol alabileceği ifade edilmektedir. Özellikle, bu konudaki post-mortem çalışmaların hız kazanması gerekmektedir. Ayrıca, geniş popülasyonlarda yapılacak epidemiyolojik çalışmalar ile bu ajanlar ile AH arasındaki ilişkinin aydınlatılması, toplumlarda hızla artış gösteren AH ve benzeri nöropatolojik durumların azaltılması ve hatta önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wang, J., Gu, B.J., Masters, CL., Wang, Y.J. (2017). A systemic view of Alzheimer disease-insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nature Reviews Neurology*, 13, 612-623.
2. Soygür, H. (2000). Bakımevlerinde yaşlı bakımı ve psikolojik değerlendirme. *Demans Dizisi*, 2, 32-40.
3. Canbolat, E., Yardımcı, H. (2016). Alzheimer Hastalığı ve Koruyucu Besin Öğeleri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(2), 139-145.
4. Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F., Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and Incidence of Alzheimer's Disease in Europe: A Meta-Analysis. *Neurologia*, 32(8), 523-532.
5. Özkay, Ü.D., Öztürk, Y., Can, Ö.D. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 18(1), 35-42.
6. Zacks, R.T., Blanchad-Fields, F., Haley, W.E. (2006). Psychology and Aging: The First 20 Years. *Psychol Aging*, 21(1), 1-6.
7. Selekler, K. (2010). Alois Alzheimer and Alzheimer's Disease. *Türk Geriatri Dergisi*, 13(3), 9-14.
8. Hebert, L.E., Weuve, J., Scherr, P.A., Evans, D.A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology*, 80, 1778-1783.
9. Little, C.S., Hammond, C.J., MacIntyre, A., Balin, B.J., Appelt, D.M. (2004). Chlamydia pneumoniae induces Alzheimer-like amyloid plaques in brains of BALB/c mice. *Neurobiol Aging*, 25(4), 419-429.
10. Aşiret, G.D., Kapucu, S. (2015). Alzheimer Hastalarının Bilişsel ve Davranışsal Sorunları zerine Etkili Bir Yöntem: Anımsama Terapisi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 60-68.
11. Soner, S. (2017). Alzheimer hastalık sürecinde bakım veren aile üyelerinin yaşadıkları güçlükler ve sosyal hizmet. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 375-387.
12. Ateş, M.P., Karaman, Y., Güntekin, S., Ergun, M.A. (2016). Analysis of Genetics and Risk Factors of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, 325, 124-131.
13. Şahin, H.A. (2009). Alzheimer hastalığını klinik belirtileri ve seyri. *Türkiye Klinikleri*, 2(1), 31-35.

14. Chen, Y., Sillaire, AR., Dallongeville, J., Skrobala, E., Wallon, D., Dubois, B. Hannequin, D., Pasquier, F. (2017). Low Prevalence and Clinical Effect of Vascular Risk Factors in Early-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzhemier's Disease*, 60, 1045-1054.
15. Kamathe, R.S., Joshi, K.R. (2018). A Novel Method Based on Independent Component Analysis for Brain MR Image Tissue Classification into CSF, WM and GM for Atrophy Detection in Alzheimer's Disease. *Biomedical Signal Processinh and Control*, 40, 41-48.
16. Özpak, L., Pazarbaşı, A., Keser, N. (2017). Alzheimer Hastalığının Genetiği ve Epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(1), 34-49.
17. Saka, E. (2010). Alzheimer hastalığı patofizyolojisi: Deneysel ve Genetik Bulgular. *Turkish Journal of Geriatrics*, 3, 21-26.
18. Bar-Or, D., Bar-Or, R., Rael, L.T., Brody, E.N. (2015). Oxidative stress in severe acute illness. *Redox Biology*, 4, 340-345.
19. Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., Marcus, D.S., Cairns, N.J., Xie, X., Blazey, T.M., Holtzman, D.M., Santacruz, A. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 367, 795-804.
20. Topçuoğlu, E.S., and Selekler, K. (1998). Alzheimer Hastalığı. *Geriatrı*, 1(2), 63-67.
21. Agostini, S., Clerici, M., Mancuso, R. (2014). How plausible is a link between HSV-1 infection and Alzheimer's disease? *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 12(3), 275-278.
22. Mawanda, F., Wallace, R. (2013). Can Infections Cause Alzheimer's Disease? *Epidemiologic Reviews*, 35, 161-180.
23. Harris, S.A., Harris, E.A. (2015). Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48, 319-353.
24. Dediccoat, M., Muir, D. (1998). Viral meningitis—or encephalitis? *Practitioner*, 242(1587), 489-492.
25. Wozniak, M.A., Itzhaki, R.F., Shipley, S.J., Dobson, C.B. (2007). Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci Lett*, 429(2-3), 95-100.
26. Lin, W.R., Shang, D., Itzhaki, R.F. (1996). Neurotropic viruses and Alzheimer disease. Interaction of herpes simplex type 1 virus and apolipoprotein E in the etiology of the disease. *Mol Chem Neuropathol*, 28(1-3), 135-141.
27. De Chiara, G., Marcocci, M.E., Civitelli, L., Argnani, R., Piacentini, R., Ripoli, C., Manservigi, R., Grassi, C., Garaci, E., Palamara, AT. (2010). APP Processing Induced by Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Yields Several APP Fragments in Human and Rat Neuronal Cells. *PLoS One*, 5(11), 1-14.
28. Piacentini, R., Civitelli, L., Ripoli, C., Marcocci, M.E., De Chiara, G., Garaci, E., Azzena, G.B., Palamara A.T., Grassi, C. (2011). HSV-1 promotes Ca²⁺-mediated APP phosphorylation and A β accumulation in rat cortical neurons. *Neurobiology of Aging*, 32, 13-26.

29. Burgos, J.S., Ramirez, C., Sastre, I., Valdivieso, F. (2007). Apolipoprotein E genotype influences vertical transmission of herpes simplex virus type 1 in a gender specific manner. *Aging Cell*, 6(6), 841-842.
30. Sokolov, A.A., and Reincke, M. (2012). Herpes Simplex Encephalitis Affecting the Entire Limbic System. *Mayo Clin Proc*, 87(9):69.
31. Ball, M.J. (1982). Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpes virus involved? *Can J Neurol Sci*, 9:303-306.
32. Reyes, P.F., Deems, D.A., Suarez, M.G. (1993). Olfactory-related changes in Alzheimer's disease: a quantitative neuropathologic study. *Brain Res Bull*, 32, 1-5.
33. Kovacs, I., Torok, I., Zombori, J. (1996). Neuropathologic changes in the olfactory bulb in Alzheimer's disease. *Neurobiology*, 4, 123-126.
34. Fraser, N.W., Lawrence, W.C., Wroblewska, Z., Gilden, D.H., Koprowski, H. (1981). Herpes simplex virus type 1 DNA in human brain tissue. *Proc Natl Acad Sci*, 78, 6461-6465.
35. Middleton, P.J., Petric, M., Kozak, M. (1980). Herpes simplex viral genome and senile and presenile dementias of Alzheimer and Pick. *Lancet*, I, 1038.
36. Itzhaki, R.F., Maitland, N.J., Wilcock, G.K. (1993). Detection by polymerase chain reaction of herpes simplex virus type 1 (HSV1) DNA in brain of aged normals and Alzheimer's disease patients. *Chichester*, 98, 102.
37. Baringer, J.R., Pisani, P. (1994). Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol*, 36 (6), 823-829.
38. Itzhaki, R.F., Lin, W.R., Shang, D. (1997). Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*, 349:241-244.
39. Leissring, M.A., Sugarman, M.C., Laferla, F.M. (1998). Herpes Simplex Virus Infections and Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging*, 13(3), 193-198.
40. Kountouras, J., Boziki, M., Gavalas, E. (2009). Increased cerebrospinal fluid Helicobacter pylori antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 119(6):765-777.
41. Roubaud-Baudron, C., Varon, C., Megraud, F., Salles, N. (2016). Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: a possible link? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 14(1), 86-94.
42. Kountouras, J., Boziki, M., Gavalas, E., Zavos, C., Deretzi, G., Chatzigeorgiou, S., Katsinelos, P., Grigoriadis, N., Giartza-Taxidou, E., Venizelos, I. (2010). Five-year survival after Helicobacter pylori eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol*, 23(3):199-204.
43. Balin, B.J., Gerard, H.C., Arking, E.J., Appelt, D.M., Branigan P.J., Abrams, J.T., Whittum-Hudson, J.A., Hudson, A.P. (1998). Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol*, 187(1):23-42.

44. Gerard, H.C., Dreses-Werringloer, U., Wildt, K.S., Deka, S., Oszust, C., Balin, B.J., Frey, W.H., Bordayo, E.Z., Whittum-Hudson, J.A., Hudson, A.P. (2006). Chlamydomphila (Chlamydia)pneumoniae in the Alzheimer's brain. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 48, 355-366.
45. Balin, B.J., Little, CS., Hammond, C.J., Appelt, D.M., Whittum-Hudson, J.A., Gerard, H.C., Hudson, AP. (2008). Chlamydomphila Pneumoniae and the Etiology of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 13, 371-380.
46. Soto, C. (2003). Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci*, 4, 49-60.
47. Schwarzman, A.L., Sarantseva, S.V. (2017). Transmission of Pathogenic Protein Aggregates in Alzheimer's Disease. *Molecular Biology*, 51(3), 368-371.
48. Onodera, T., Otsuka, M. (2017). Dual role of cellular prion protein in normal host and Alzheimer's disease. *The Japan Academy*, 93(4),155-172.
49. Tousseyn, T., Bajsarowicz, K., Sánchez, H., Gheyara, A., Oehler, A., Geschwind, M. (2015). Prion Disease Induces Alzheimer Disease-Like Neuropathologic Changes. *J Neuropathol Exp Neurol*, 74(9), 873-888.
50. Braak, H., Tredici, K.D. (2016). Potential Pathways of Abnormal Tau and a-Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8, 1-23.
51. Soscia, S.J., Kirby, J.E., Washicosky, K.J., Tucker, SM., Ingelsson, M., Hyman, B. (2010). The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. *Plos One*, 5(3), e9505.
52. Alonso, R., Pisa, D., Fernández-Fernández, A.M., Carrasco, L. (2018). Infection of Fungi and Bacteria in Brain Tissue From Elderly Persons and Patients With Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 1-20.
53. Alonso, R., Pisa, D., Marina, AI., Morato, E., Rabano, A., Carrasco, L. (2014). Fungal Infection in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(1), 301-311.
54. Pisa, D., Alonso, R., Rabano, A., Rodal, I., Carrasco, L.. (2015). Different Brain Regions are Infected with Fungi in Alzheimer's Disease. *Nature*, 5, 1-13.
55. Alonso, R., Pisa, D., Rabano, A., Carrasco, L. (2014). Alzheimer's disease and disseminated mycoses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33, 1125-1132.
56. Mastroeni, D., Nolz, J., Sekar, S., Delvaux, E., Serrano, G., Cuyugan, L., Liang, WS., Beach, TG., Rogers, J., Coleman, PD. (2018). Laser-captured microglia in the Alzheimer's and Parkinson's brain reveal unique regional expression profiles and suggest a potential role for hepatitis B in the Alzheimer's brain. *Neurobiology of Aging*, 63, 12-21.
57. Lai, F., Schupf, N. (2013). Hepatitis B, Down syndrome and Alzheimer's disease: A role for cytokines? *The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), 865.
58. Alisky, J.M. (2007). The coming problem of HIV-associated Alzheimer's disease. *Medical hypotheses*, 69, 1140-1143.

59. Esiri, M., Biddolph, S., Morris, C. (1998). Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(1), 29-33.
60. Bloom, G.S., Lazo, J.S., Norambuena, A. (2007). Reduced brain insulin signaling: A seminal process in Alzheimer' disease pathogenesis. *Neuropharmacology*, 1-4.
61. Akter, K., Lanza, E.A., Martin, S.A., Myronyuk, N., Rua, M., Raffa, R.B. (2011). Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 365-376.