

Alzheimer Hastalığı ve Demans

Alzheimer Disease and Dementia

Arda Can AYDIN^a

^aMarmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Demans, akut bilinç bozukluğu ya da deliryum olmaksızın santral sinir sisteminin hasarına bağlı gelişen, hastanın günlük yaşamını etkileyen, ilerleyici, en az iki kognitif alanda yıkım ile seyreden semptomların klinik bütünlüğü durumunda konulan bir tanıdır. Alzheimer hastalığı (AH) ise orta ve geç yaş popülasyonunda ortaya çıkan, hafızayı ve düşünme becerileri gibi en basit işleri yapma yeteneğini yavaşça yok eden, geri dönüşü olmayan, ilerleyen bir beyin hastalığıdır. Türkiye’de 65 yaş öncesi AH 30.000-40.000 kişide görülürken, 65 yaş üstünde toplumun %5’ini etkilemekte, 85 yaş üstü popülasyon ise %30-50’inde görülmektedir. Hastalık, klinik olarak bellek, konuşma, yüksek serebral işlevler ve görsel-uzaysal beceriler gibi birden çok sistemi etkileyen, bilişsel işlevlerde ilerleyici kayıp ile seyreden, nörolojik açıdan sinaps ve nöron kaybı, gliosis, amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşumları ile karakterizedir. Genetik, biyokimyasal ve nöropatolojik veriler, A β agregasyonunun AH patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Normal bir nöronal membran proteini olan APP’nin kesilmesi sonucu amiloid beta (A β) 40/42 olarak adlandırılan ekstraselüler fragman oluşur. Bu nörotoksik fragmanlar sıklıkla bir araya toplanır; A β 40/42 oligomerizasyonu plak oluşumu ile sonuçlanır. Normal fizyolojik koşullar altında glutamat N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerini uyarak kalsiyum iyonlarının postsinaptik aralıktan nöronun içine akmasını sağlar. Nörona iletilen kalsiyum iyonları beyinde öğrenme, hafıza gibi yüksek düzey işlevlerin devamını sağlamaktadır. AH’li bireylerde biriken A β 40/42 plaklar, glutamat NMDA reseptörleri ile aşırı Ca⁺² üretimini tetikler. Aşırı üretilen Ca⁺² nitrik oksit seviyesini artırır, mitokondriyal etkinliği engeller ve hücre içi ATP seviyesinin tükenmesine neden olarak nöronda enerji kaybına, nöronal disfonksiyona ve hücre ölümüne neden olur.

ABSTRACT Dementia is a diagnosis of clinical integrity of symptoms associated with destruction of at least two progressive cognitive areas that affect the daily life of the patient, resulting from damage to the central nervous system without acute impairment or delirium. Alzheimer's disease (AD) is an irreversible, progressive brain disease that slowly eradicates the ability to perform simple tasks such as memory and thinking skills in the middle and late age population. AH 30,000-40,000 before the age of 65 in Turkey affects 5% of the population over the age of 65 seen in person, while the population over age 85 is seen in 30-50%. Disease clinically memory, speech, higher cerebral functions and visual. It is characterized by neurological synapse and loss of neurons, gliosis, amyloid plaque and neurofibrillary tangles, affecting multiple systems such as spatial skills, progressive loss of cognitive functions. Genetic, biochemical and neuropathological data suggest that A β aggregation plays an important role in the pathogenesis of AD. The cutting of APP, a normal neuronal membrane protein, results in an extracellular fragment called amyloid beta (A β) 40/42. These neurotoxic fragments are often pooled together; oligomerization of A β 40/42 results in plaque formation. Under normal physiological conditions, glutamate N-methyl D-aspartate (NMDA) stimulates its receptors to allow calcium ions to flow through the postsynaptic space into the neuron. Calcium ions transmitted to the neuron provide the continuation of high level tasks such as learning and memory in the brain. Accumulated A β 40/42 plaques in patients with Alzheimer's disease trigger excess Ca⁺² production by glutamate NMDA receptors. Over-produced Ca⁺² increases nitric oxide levels, inhibits mitochondrial activity, and leads to depletion of intracellular ATP levels, leading to energy loss, neuronal dysfunction, and cell death.

Anahtar Kelimeler: Demans; Alzheimer hastalığı; bellek; bilişsel bozukluklar

Keywords: Dementia; Alzheimer's disease; memory; cognitive disorders

DEMANS

Yirminci yüzyılda tıptaki gelişmelere bağlı olarak yaşlı popülasyonun hızla artması ve toplumda önemli konumlarda aktif görev alan bireylerin yaş ortalamasının yükselmesi demansı önemli bir sağlık

problemi hâline getirmiştir. Demans tam olarak akut bilinç bozukluğu veya deliryum olmaksızın santral sinir sisteminin hasarına bağlı gelişen, hastanın günlük yaşamını etkileyen, ilerleyici, en az iki kognitif alanda yıkım ile seyreden semptomların klinik bütünlüğü durumunda konulan bir tanıdır.

Correspondence: Arda Can AYDIN

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: ardacanaydn@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 15 Oct 2019

Received in revised form: 28 Jan 2020

Accepted: 28 Jan 2020

Available online: 30 Jan 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DEMANS TİPLERİ

■ Vasküler demans (VaD): Alzheimer hastalığı (AH)nın ardından demans olgularının %20'sini oluşturan ikinci en sık görülen demans tipidir. VaD, beyindeki kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan progresif bir hastalıktır. Heterojen bir grup demans tablosu içeren VaD'ler, etkilenen damarın özelliklerine, lezyonun yerine, lezyon sayısına, inme ile ilgili zamansal ilişkisine, hasarın türüne, seyrin şekline ve diğer dejeneratif patolojilerin eşlik edip etmediğine göre sınıflandırılabilirler. Hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri serebrovasküler hastalıklarda olduğu gibi VaD gelişimini de artırmaktadır.

■ Parkinson hastalığı demansı: İdiyopatik Parkinson hastalığı (PH) ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olup, istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural bozuklukla kendini gösterir. Substansiya nigranın kompakta parçasındaki nöronların dejenerasyonu ve sitoplazmalarında Lewy cisimciklerinin varlığı hastalığın klasik patolojik bulgularını oluşturur. PH'nin yıllar boyu süren seyri esnasında bir demans tablosu ortaya çıkabilir ve bu tablo, hastalığın hareket bozukluğunu gölgede bırakacak derecede ağır ve kısıtlayıcı olabilir. Demans dikkat, bellek, dil, yürütücü işlevler, praksi, görsel-uzaysal işlevler gibi birden fazla bilişsel alanda kayıpların ortaya çıkması, bu kayıpların daha önceki seviyeden anlamlı bir düşüş ifade etmesi ve bu düşüşün günlük, mesleki ve sosyal yaşamı etkileyecek kadar ağır olması olarak tanımlanır. PH demansı sinsi başlayan, yavaş ilerleyen, yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı alanlarını etkileyen, genelde hafif ya da orta derecede bir demanstır ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişir.

■ Huntington hastalığı demansı (HHD): Huntington hastalığı (HH) demansı otozomal dominant, ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık geni 1993 yılında izole edilmiştir. Dördüncü kromozomun kısa koluna lokalize edilen gen, IT₁₅ olarak anılır ve huntingtin proteinini kodlar. HH demansında, bu proteinde normalden fazla "cytosine-adenine-guanine (CAG)" tekrar dizisi artışı söz konusudur. CAG artışı ile hastalığın başlama yaşı arasında ters orantı olmasına

karşın, klinik bulgularla CAG tekrar sayısı arasında ilişki yoktur. Koreik hareketler, demans oluşturan kognitif bozukluklar, psikiyatrik bulgular klinik tablonun temel özellikleridir. Ayrıca uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları, otonom tutulum belirtileri de görülebilir.

■ Down sendromunun neden olduğu demans: Down sendromu, mental retardasyona en sık yol açan genetik sebeptir. Down sendromu olan pek çok kişi, orta ve ileri yaşlarda demans ile ilişkili sağlık sorunları yaşamaktadır.

- Karışık demans,
- Lewy cisimcikli demans,
- Creutzfeldt-Jakob hastalığı,
- Frontotemporal demans,
- Normal basınçlı hidrosefali,
- Korsakoff sendromu,
- Posterior kortikal atrofi.

ALZHEIMER HASTALIĞI

Özellikle serebral korteks, hipokampus, entorhinal korteks ve ventral striatum gibi kognitif fonksiyonları olan bölgelerde gözlenen ciddi sinaptik kayıplar ve nöron ölümü ile karakterize edilen oldukça kompleks bir hastalıktır. Genellikle ortalama 10 sene gibi bir süre içinde hafif kognitif bozukluk evresinden ileri AH evresine geçilir ve hasta, bu sürenin sonunda tamamen çaresiz bir durumda kaybedilir. Hastalığın bu uzun süresi ve kim olduğumuzu belirleyen hayati yapıları etkilemesi nedeni ile hasta yakınları ve toplum üzerinde çok fazla duygusal ve finansal yük oluşturmaktadır.¹

"Presenil dementia" vakasını ilk kez Alman psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer (14 Haziran 1864-19 Aralık 1915) yayımlamış ve daha sonra bu hastalık, ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından "Alzheimer hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Alzheimer, Frankfurt'ta çalışmaları sırasında garip davranışları ve kısa süreli hafıza kaybı olan 51 yaşındaki Auguste Deter ile karşılaşmış ve Nisan 1906 tarihinde Deter ölünce, dosyasını ve otopsi için beyinini Münih'e, Kraepelin'in laboratuvarına getirtmiş, burada yeni boya teknikleri ile hastanın beyinde

“amiloid plakları” ve “nörofibril yumakları [neurofibrillary tangles (NFTs)]” gözlemiştir. Kasım 1906 tarihinde ise ilk kez hastalığın patolojisini ve klinik semptomlarını kongrede sunmuştur. Dr. Alois Alzheimer’ın 1907 yılında gerçekleştirdiği öncü çalışmalarından bu yana nöropatologlar, otopsi incelemelerinde hastaların beyinde amiloid plakları ve NFT’ler belirlemiş, hastalığa da bu patolojilerin neden olduğunu ifade etmişlerdir.² Amiloid plakların beyin parankimasında ve serebral kan damarlarında bulunan ekstraselüler amiloid beta (A β) birikimleri olduğu bulunmuştur. Hücre içinde gözlenen NFT’lerin ise mikrotübüllerle ilişkili tau proteininin hiperfosforile olarak helikal filamentler hâlinde kümelenmesinden oluştuğu belirlenmiştir.³ Amiloid plaklar ve NFT’lere ilave patolojik veriler hücre içinde granülovakuoler dejenerasyon, sinaps sayısında azalma, Meynert’in bazal nükleusunda oluşan kolinerjik hücre kayıpları ve astroglial aktivasyon şeklinde sıralanabilir.⁴

ALZHEIMER HASTALIĞI: GENETİK, EPIGENETİK VE EPİDEMİYOLOJİ

AH’yi anlayabilmek için yapılan çalışmalarda hastalığın genetik, epigenetik ve çevresel pek çok faktörün kompleks etkileşimleri sonucu ortaya çıktığına işaret edilmektedir. Hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan A β peptidi, amiloid prekürsör proteini (APP)nin sekretazlarla koparılması sonucu oluşmaktadır. APP hemen her hücrede ekspresyon alan tek transmembran bölgesi olan bir proteindir. Bu proteinin α -sekretaz yoluyla kesilmesi solubl APP; ardına β ve gama sekretaz yoluyla kesilmesi ise A β peptidlerinin oluşmasına yol açar. APP ve gama sekretaz enzim kompleksinin parçaları olan presenilin-1 (PS1) ve presenilin-2 (PS2) proteinlerinin genlerindeki mutasyonlar hastalığın %1’ini oluşturan erken başlangıçlı otozomal dominant AH’ye neden olmaktadır.⁵ Bu mutasyonlar APP’nin sekretazlarla ilgili bölgeden kesilmesi gibi moleküler süreçleri etkileyerek üretilen amiloid peptidlerinin türünde ve oranında değişime neden olurlar.⁵ APP geninin bulunduğu kromozom-21’in fazladan bir kopyasını taşıyan Down sendromlu hastalarda da erken başlangıçlı bunama ve AH patolojik belirteçlerinin gözlenmesi, ayrıca APP geninin duplikasyonunun da

erken başlangıçlı AH’ye neden olması, APP aşırı ekspresyonunun hastalığıdaki rolüne ilişkin hipotezleri desteklemektedir.^{6,7} Ayrıca farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen geniş kapsamlı genetik incelemeler, apolipoprotein E (ApoE) 4 alleli taşıyıcılığının geç başlangıçlı AH vakalarıyla ilişkili olduğunu ve hastalığa yakalanma yaşını düşürdüğünü göstermektedir.^{5,8}

AH’nin patogenezinde epigenetik mekanizmalar da rol oynamaktadır.⁹ İnsanlarda postmortem beyin dokularında, periferik lökositlerde ve transgenik hayvanlarda yapılan incelemeler, AH’de anormal DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik değişimlerin varlığını ortaya koymuştur.¹⁰ Ancak, gözlenen bu epigenetik değişimlerin hastalığa yol açan bir neden mi yoksa gelişen patolojik süreçlerin bir sonucu mu olduğu kesinlik kazanmamıştır. İkizlerde gerçekleştirilen incelemeler, epigenetik mekanizmaların hastalık riskini modüle ettiğine işaret etmektedir.¹⁰ Bir öğrenme testinin hemen ardından hipokampüsteki DNA metilasyonunun inhibisyonu sağlıklı farelerde hafıza konsolidasyonunu bozarken, histon asetilasyonunun kuvvetlendirilmesi Alzheimer transgenik farelerde öğrenmeyi desteklemiştir.^{9,11} Bu bulgular, epigenetik modifikasyonların normal öğrenme ve hafıza süreçlerinin yanı sıra aynı zamanda hastalığıdaki rolüne de işaret etmektedir.

Yaşlanma, geç başlangıçlı AH’de en önemli epidemiyolojik risk faktörüdür. Diğer potansiyel risk faktörleri kafa travması, düşük eğitim seviyesi, hiperlipidemi, HT, DM, homosisteinemi ve obezite olarak belirlenmiş olmakla birlikte, bunların bazıları hakkında çelişkili sonuçlar olduğunu belirtmek gerekir.¹²⁻¹⁴

ALZHEIMER HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Hastaların beyin parankimasında gözlenen temel histopatolojik bulguları, ekstraselüler yerleşimli amiloid plaklar, hücre içinde tau protein kümelerinden oluşan nörofibril yapılar, glial aktivasyon ve inflamasyon izleri oluşturmaktadır.^{15,16} Bu belirtilerden yola çıkılarak hastalığın patogenezi hakkında pek çok mekanizma önerilmiştir. Bunların başlıcaları amiloid kaskad hipotezi, kolinerjik hasar hipotezi, nöronal sitoskeleton hipotezi ve oksidatif stres hipotezi şeklinde

sıralanabilir.^{17,18}

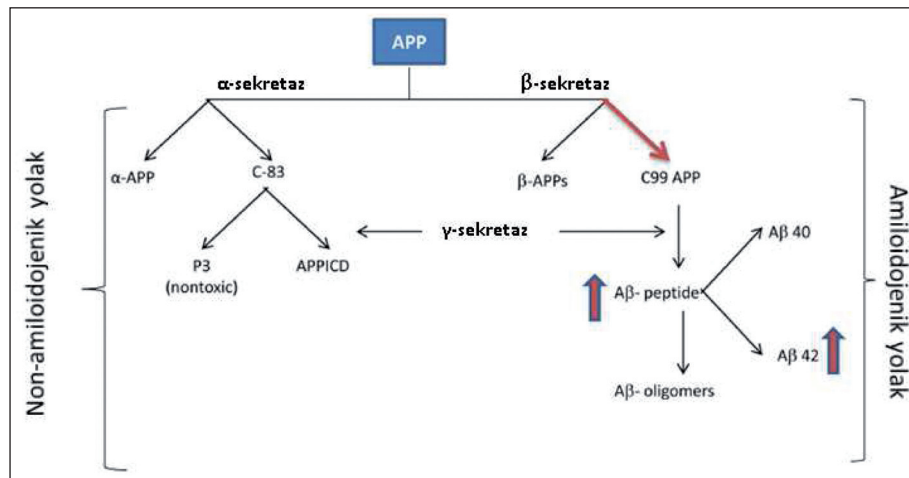
Amiloid kaskad hipotezi

Hardy ve Higgins'in 1992 yılında yayımlanan çalışmaları, AH'nin nöropatolojik mekanizmasını açıklayan amiloid kaskad hipotezini ortaya attıkları öncül bir çalışmadır.¹⁹ Makalede, AH'nin temel nöropatolojik mekanizmasının amiloid plakların temel bileşeni olan A β peptidinin birikimi olduğu ve bunun sonucunda NFT'ler, nöron ölümü ve vasküler hasarın amiloid birikimine ikincil olarak geliştiği öne sürülmüştür.

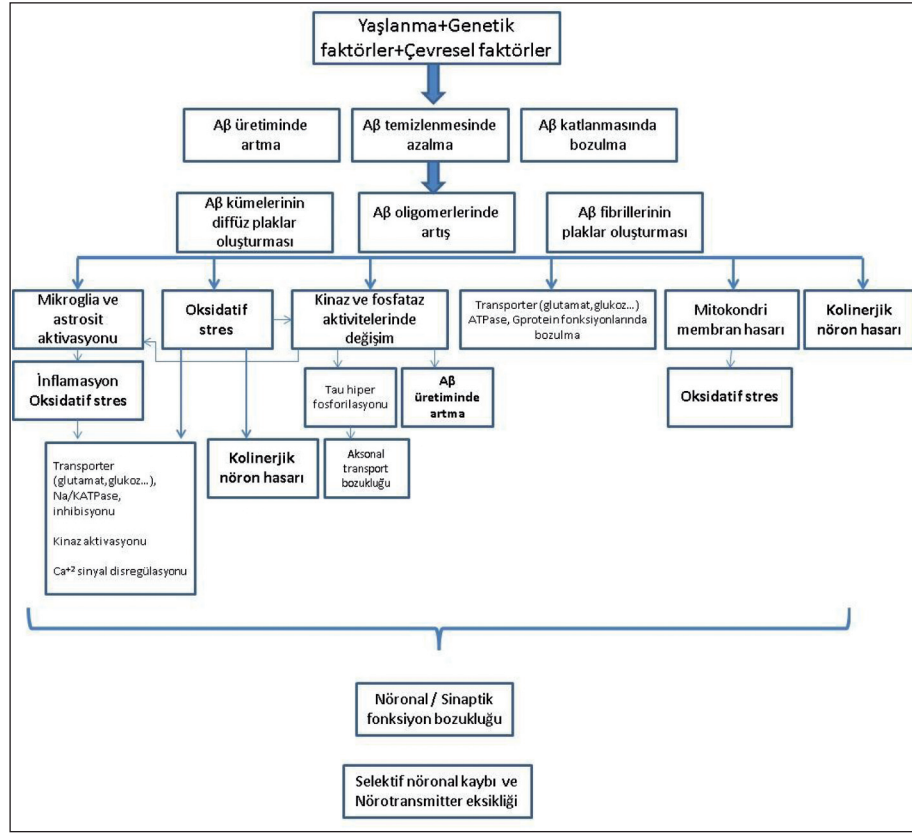
Amiloid plakların ana bileşeni olan A β peptidleri ve diğer metabolitler APP'nin proteolitik yıkımı ile oluşmaktadır. APP ilk basamakta α - veya β -sekretaz enzimlerinden biri ile koparılır. Alfa-sekretaz APP'nin A β bölgesini etkileyerek 83 amino asit dizimli C83 ile alfa sekretuar amiloid prekürsör proteinini (α -APPs) oluşturur. Sağlıklı bir kişide beyinde α -sekretaz aktivitesi hâkim olup α -APPs salınımı daha fazladır. Beta-sekretaz enzimi ise APP'nin amino terminalini etkileyerek 99 amino asit dizimli C99 ile beta amiloid prekürsör proteinini (β -APPs) oluşturur. Daha sonra devreye giren gama sekretaz birçok alt ünitelerden oluşan bir proteaz kompleksi olup tam olarak karakterize edilememiştir, fakat temel olarak 4 önemli proteinden oluştuğu bilinmektedir. Bunlar PS1, PS2, nikastrin ve "anterior pharynx-defective-1 (APH-1)" proteinleridir. Bu enzim hem C83'ü hem de C99'u etkileye-

rek, C83'ten P3 isimli peptidi ile interselüler domain APP'yi ve C99'dan A β 'yi oluşturur. A β peptidleri 38, 40 ve 42 amino asit dizimli olabilir ve " β sheet" konformasyonu ile birikirler (Şekil 1).²⁰ Amiloid birikimleri " β sheet" yapısında olduğundan kolayca polimerize olarak hızla kümeler oluştururlar. Bu birikimlerin çözülebilirlikleri oldukça az olup mikroskopla incelendiğinde filamentler şeklinde görülür, proteoglikan ve apolipoproteinler gibi diğer proteinlerle birleşerek sitotoksik özellik gösterirler.

APP ve A β süreçlerini kontrol eden sekretazların yapısındaki PS proteinlerinde gerçekleşen genetik mutasyonların A β 42 seviyesini artırdığı saptanmıştır. Erken başlangıçlı AH'de de APP, PS1 ya da PS2'deki otozomal dominant mutasyonların APP metabolizmasını etkileyerek A β birikimi ve kümelenmesine yol açtığı bulunmuştur.²¹ Transgenik sıçanlarda mutant insan APP'sinin tek başına ya da mutant PS1 ile birlikte ekspresyonu, AH benzeri moleküler ve kognitif değişimlerin tetiklenmesini sağlamıştır. A β peptidinin nöronal ve sinaptik aktivitenin düzenlenmesinde rol oynadığı, bu nedenle birikiminin aşırı nöronal aktivite ile sinaptik depresyona yol açtığı düşünülmektedir.²² İnhibitör internöronlardaki fonksiyonel bozulmaların ve eksitotoksisiteye neden olan aşırı glutamaterjik iletimin patojenik kaskad üzerinde rol oynayan önemli mekanizmalar olduğu bilinmektedir. Bu aşırı nöronal aktivite devamında daha fazla A β peptidlerinin üretimine yol açarak nörode-



ŞEKİL 1: APP'nin kesilme basamakları.



ŞEKİL 2: Amiloid kaskad hipotezi ile ilgili diğer mekanizmalar.

jeneratif bir döngüyü tetikleyebilmektedir.²³ örneğin PS1'e bağlanarak gama sekretaz trafiğini düzenleyen Arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) geninin aktivasyonunun nöronal aktiviteye bağlı olarak gerçekleşen Aβ üretiminde rol aldığı saptanmıştır.²⁴ Ayrıca Aβ'nın fibriller oluşturup lokal mikrogliya ve astrositleri aktive ettiği, bu hücrelerden salınan moleküllerin nöronlarda nörotoksik etkiler yarattığı bilinmektedir.

Deneyisel modellerde elde edilen kanıtlar ışığında dimer, trimer ve daha büyük oligomerler oluşturan çözülebilir, fibril yapıda olmayan Aβ'nın monomerik Aβ ve amiloid plaklardaki Aβ fibrillerinden daha az patojenik olduğu ileri sürülmektedir. Ancak hangi amiloid birikiminin daha patojenik olduğu ve birikimlerinin sinaptik ve nöronal disfonksiyonu nasıl tetiklediği yapılan yoğun çalışmalar ve bilimsel tartışmaların hâlen tam olarak yanıtlanamadığı sorulardır. Bu yapıların hem hücre içinde hem de hücre dışında etkili olarak proteinler ve li-

pidlerle bağ kurabildiği belirlenmiştir. Reseptör tirozin kinazlar ve ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products) reseptörleri gibi pek çok hücre yüzeyi molekülleri Aβ oligomer indüklük toksisitede rol oynamaktadır.^{25,26} Bu etkileşimlerin devamında tetiklenen potansiyel mekanizmalar içinde nörotransmitter reseptörlerinin ve ilgili sinyal moleküllerinin dağılımı, aktivitelerinin değişimi, Ca⁺² homeostazının, aksonal transportun ve mitokondriyal fonksiyonların bozulması yer almaktadır (Şekil 2).

Nöronal Hücre İskeleti Hipotezi

Alzheimer, birçok proteinin patojenik konformasyon gösterdiği bir hastalıktır. AH'de anormal amiloid plak birikiminin yanı sıra hücre içinde nörofibriler yapıda kümelenmeler (nörofilament yumakları, NFT) gözlenmektedir. Bu kümelerin temel bileşeninin, artan fosforilasyon ve asetilasyon gibi anormal posttranslasyonel modifikasyonlar gösteren tau pro-

teini olduğu bulunmuştur.²⁷ Hastalık ilişkili nöronal sitoskelet hipotezinde, tau proteini ile ilişkili bu değişikliklerin ve devamında oluşan NFT'lerin AH patolojisinin indüklenmesinde nedensel role sahip olduğu öne sürülmektedir. Tau proteini, nöronlarda daha çok mikrotübüllerde bulunan bir protein olup, mikrotübüllerin polimerizasyonu, depolimerizasyonu ve stabilizasyonu işlemlerinin düzenlenmesinde görev almaktadır. A β peptidlerinin glikojen sentaz kinaz gibi hücre içi kinazları aktive edip mikrotübüllerde bulunan tau proteinlerinin hiperfosforilasyonuna yol açarak NFT birikimlerini tetiklediği, bu sürecin nöron soma ve dendritlerinde yapısal-fonksiyonel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tau proteinlerinin, temel fonksiyonu olan mikrotübüllerin stabilizasyonu dışında çeşitli hücrel mekanizmalarda rolleri olduğuna işaret etmekte ve tau kümelenmesinin bu mekanizmaları da bozarak hastalığın patogeneze katkısı sağlayabileceği öne sürülmektedir.²⁸ Hücre kültürü ve farelerde yapılan incelemeler sonucunda tau proteininin sinaptik aktivitede etkili olan sinyal moleküllerinin dağılımını düzenleyerek eksitator iletiyi fasilite ettiği bulunmuştur. Ancak, anormal konformasyon gösteren tau'nun dendritik spinlerde birikecek normal sinir iletimini bozabileceği düşünülmektedir.²⁹ A β oligomerlerinin MARK enzim ailesiyle etkileşerek tau'nun postsinaptik membrandaki birikimini artırdığı gösterilmiş, buna paralel olarak hücrede ya da transgenik hayvanlarda tau seviyesinin azaltılmasının da A β 'nin yol açtığı nöronal disfonksiyonu azalttığı saptanmıştır.^{28,30} Ayrıca APP ve PS'de indüklenen genetik mutasyonların amiloid plak oluşumunun ardından NFT birikimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular A β 'nin patolojik basamaklarda üst sırada olduğuna işaret ederken, nöronal etkilerinde tau proteininin rol aldığını ortaya koymaktadır.

Alzheimer Hastalığı Kolinerjik Hasar Hipotezi

Kolinerjik hipotezde, kolinerjik nöron kaybının ve buna bağlı gelişen kolinerjik ileti bozukluğunun AH'ye yol açan patofizyolojik bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Santral sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin (ACh) daha çok internöronlarda bulunmakla birlikte, bazal ön beyinden

(Meynert'in bazal nükleusu) serebral kortekse ve limbik yapılara projeksiyon yapan nöronlarda kolinerjik sistemin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Kolinerjik nöronlarda ACh sentezi akson terminalinde serbest kolinin kolin asetiltransferaz (ChAT) aracılığı ile asetile edilmesiyle gerçekleşmektedir. ChAT enzimi kolinerjik hücre gövdesinden aksonal uca taşınmakta, hem ChAT hem de ACh konsantrasyonları aksonal terminalde en yüksek miktara ulaşmaktadır. ChAT enzimi yalnızca kolinerjik nöronlarda bulunduğundan, bu nöronları gösteren bir belirteç olarak çalışmalarda kullanılmaktadır. Salınan ACh daha sonra sinaptik boşlukta asetilkolinesteraz tarafından kolin ve asetata çevrilerek parçalanmaktadır. ACh, santral sinir sisteminde eksitator katyon kanalı olan nikotinik (nAChR) ve G-protein bağımlı olan muskarinik reseptörleri (mAChR) aracılığı ile etki göstermektedir. Muskarinik reseptörler fosfolipaz C'yi aktive eden G_q (M1, M3, M5) ya da adenilat siklazı inhibe eden G_{i/o} (M2, M4) proteinlerine bağlı olarak fonksiyon görmektedirler. Reseptörlerin farklı etkilerine ek olarak belirli bölgelerde pre ya da postsinaptik dağılım göstermesi, ACh'nin santral sinir sisteminde farklı etkiler gösterebilmesini sağlamaktadır. Bu nörotransmitter periferde primer olarak eksitator olmakla birlikte, santral sinir sisteminde kolinerjik ileti daha çok nöronal uyarılabilirliği, presinaptik nörotransmitter salınımını ve nöron ateşlenmesini koordine eden bir nöromodülatördür.^{31,32} Bu heterojen etkilere örnek verilirse, ACh presinaptik M2/M4 mAChR kolinerjik terminalerde inhibitör otoreseptör rolü oynarken, kortikostriatal sinapslarda glutamat salınımını azaltmakta, M1/M5 mAChR striatal sinaptozomlarda dopamin salınımını uyarırken, postsinaptik M1/M5 reseptörleri piramidal nöronlarda uyarılabilirliği artırmaktadır.^{33,34}

Alzheimer Hastalığı Oksidatif Stres Hipotezi

Yaşlanmanın fizyolojik nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, serbest radikal teorisi, yaşlanmanın ve yaşlılıkla ilişkili hastalıkların artan oksidatif stresin hücrel dejenerasyona yol açarak bu süreçte temel bir rol oynadığını ifade etmektedir. Yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda serbest radikal miktarında gözlenen artış ile nöronların bu hasara karşı daha duyarlı olması önemli karakteristikler olarak belirlenmiştir. Bu

nedenle AH gelişimi ve ilerleyişinde serbest radikal üretiminin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.³⁵ Nöronların belirli nedenlerden dolayı serbest radikal hasarına daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1. Nöronlar gerekli enerjiyi sağlamak için mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon reaksiyonlarına oldukça bağımlıdır.

2. Membranlarında bulunan yüksek orandaki çoklu doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyon reaksiyonlarında substrat olarak kullanılabilir.

3. Yüksek seviyede bulunan iyonik hâldeki demir, serbest radikal reaksiyonlarını katalize etmektedir.

4. Endojen bir antioksidan olan glutatyonun seviyesi diğer dokulara göre daha düşüktür. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyona ek olarak monoamin oksidaz ile katekolaminlerin (epinefrin, norepinefrin), indolaminlerin (serotonin, melatonin) enzimatik dönüşümünün; katekolaminlerin otooksidasyonunun ve lipooksijenaz, siklooksijenaz enzimlerinin aktiviteilerinin de serbest radikal üretimine neden olduğu bilinmektedir. AH'de arttığı tespit edilen serbest radikaller; süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^{\bullet}) ve nitrik oksit (NO) şeklinde sıralanabilir.

Nöronlarda antioksidan savunma sistemi, pek çok yolla üretilen reaktif oksijen radikalleri (ROS)nden kaynaklanabilecek hasarın önlenmesinde oldukça önemlidir. Bu sistem, fizyolojik ROS üretimini detoksifikasyon ile dengeleyen enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlardan oluşmaktadır. Antioksidan sistem üç temel başlık altında incelenebilir:

1. Enzimatik antioksidan sistem: Süperoksit dismutaz enziminin mitokondride (manganez bağımlı form), sitozolde (çinko-bakır bağımlı form) ve hücre dışında (demir bağımlı form) olmak üzere üç farklı forma sahip olduğu bilinmektedir. Süperoksit dismutaz enzimi $O_2^{\bullet-}$ 'yi H_2O_2 'ye dönüştürerek fonksiyon görmektedir. Selenyum bağımlı GSH-Px ve CAT enzimleri enzimatik antioksidan sisteminin diğer üyeleridir. Bu enzimler H_2O_2 'yi suya dönüştürerek detoksifikasyon sağlamaktadırlar.

2. Küçük molekül antioksidan sistem: Vitamin E ve vitamin C gibi moleküller serbest radikallerle reaksiyona girerek aktiviteilerini düşürmektedir.

3. Şelatör protein antioksidan sistem: Glutatyon gibi düşük moleküler ağırlıktaki tiyol grupları içeren proteinlerdir. Bu proteinler metallerle bağ yaparak serbest radikal üretimini katalize eden reaksiyonları önlerler.

ALZHEIMER HASTALIĞINDA APOLİPOPROTEİN E4 ALLELİNİN ROLÜ

ApoE 4 alleli baskınlığının AH gelişimi için genetik bir risk faktörü olduğunun belirlenmesinin ardından ApoE proteininin yapısal özelliklerini, nörobiyolojik fonksiyonlarını ve hastalığı patofizyolojik etkilerini incelemeye yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. ApoE, ApoE2, ApoE3 ve ApoE4 olmak üzere insanda en yaygın 3 izoformu bulunan polimorfik bir proteindir. ApoE, lipoprotein partiküllerinin formasyonunu başlatmak ve spesifik hücre reseptörlerle ilişki kurarak lipid metabolizmasını yönlendirmek, nöronal hücrelerin reinnervasyonu ve yeniden yapılandırılmasında fonksiyon görmek gibi pek çok önemli role sahiptir.^{35,36} Bu rollerin izoforma özgü farklılık gösterdiği, ayrıca ApoE proteinlerinin eksprese edildikleri hücre tipine göre de farklı roller taşıdıkları belirlenmiştir.

AH'nin patolojisinde ApoE proteinlerinin patolojik etkileri, A β bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki grupta incelenebilir. ApoE3 daha hızlı ve kararlı olmak üzere hem ApoE3 hem de ApoE4 izoformları A β peptidleri ile kararlı bağlar oluşturabilmektedir.^{35,36} Astroglial ApoE3'ün, ApoE4 izoformuna göre A β peptidlerine 20 kat daha fazla bağlanabildiği saptanmıştır. Bu nedenle mutant insan APP geni taşıyan farelerde ApoE3 lipid içeriğinin artırılması, peptidin temizlenmesini artırarak amiloid seviyesini azaltmıştır.³⁶ ApoE2 ve ApoE3'ün ApoE4 izoformuna göre daha fazla miktarda A β peptidini temizleyebilmesi, birikimlerin astroglial degradasyonunda izoform tipinin önemine işaret etmektedir. Mikroglial A β temizlenmesi ölçüldüğünde ApoE4'ün bu temizlenme miktarını %40 oranında düşürdüğü bulunmuştur.³⁷ Ancak bu bulgulara rağmen bu işlemlerin AH'deki bilişsel bozukluğa katkısı netlik kazanmamıştır. Bunun en

temel nedeni, hastalarda amiloid plak birikimlerinin miktarı ile bilişsel semptomlar arasında bir korelasyonun bulunmamasıdır.

ApoE3 izoformunun ApoE4'ten farklı olarak yaşa bağlı ya da eksitotoksositeye bağlı nörodejenerasyonda koruyucu olduğu bulunmuş, nöronlarda ApoE4'ün tek başına eksprese edildiği transgenik farelerde öğrenme ve hafıza bozukluğu olduğu saptanmıştır.³⁸ Bilişsel fonksiyonlarda gözlenen azalmanın nedenleri incelendiğinde, ApoE4'ün sinaptogenezi bozarak dendritik spin yoğunluğunu azalttığı in vivo ve in vitro çalışmalarda tespit edilmiştir.³⁹ Ayrıca nöronal kök hücrelerin nörojeninin ApoE4 ekspresyonu indüklenen farelerde azaldığı gözlenmiş ve bu azalışın bilişsel bozukluğa neden olabileceği ifade edilmiştir.⁴⁰ İzofomların nörit büyümesine etkileri incelendiğinde, arka kök ganglion hücrelerinde ve nöronal kültürlerde ApoE3'ün spin dallanma ve büyümesini uyardığı, ApoE4'ün ise inhibe ettiği gözlenmiştir. Buna ek olarak, ApoE4'ün aksine astroglial ApoE3'ün hipokampal nöronlarda spin uzamasını sağladığı belirlenmiştir. Bu modellerde A β birikimi gözlenmediği için belirlenen değişikliklerin ApoE4'ün A β 'dan bağımsız etkileri olduğu söylenebilir. Ayrıca beyin hasarı ve stres durumlarında nöronal ApoE ekspresyonunun indüklendiği ve artan ApoE4'ün proteolitik olarak parçalanarak toksik fragmanlara ayrıldığı belirlenmiştir. Nöronlarda üretilen ApoE4, ApoE3 izoformundan farklı olarak daha kolay proteolize uğrar ve toksik fragmanlara parçalanır. Hastalarda bu fragmanların seviyesinin arttığı gözlenmiştir.⁴¹ Bu fragmanları eksprese eden farelerde, hipokampusta gözlenen dejenerasyonun yanı sıra uzaysal öğrenme ve hafıza bozukluğu da izlenmiştir. Bunun yanı sıra ApoE4 fragmanlarının tau fosforilasyonunu ve fibriller şekilde kümelenmesini tetiklediği belirlenmiştir. Nöronal mitokondride de ApoE4'e bağlı disfonksiyon gözlenirken, hastalarda bu allelin taşıyıcılarında E3 taşıyıcılarına göre daha fazla disfonksiyon saptanmıştır.⁴² Sonuç olarak, ApoE4 izoformunun A β bağımlı ve bağımsız olmak üzere pek çok farklı mekanizma aracılığıyla nöronal fonksiyonları etkilediği belirlenmiş ve bu farklı etkilerin hastalığın gelişimine ve ilerlemesine katkısının anlaşılması için ilave çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU FAKTÖRLER

AH birçok çevresel, genetik, vasküler ve patofizyolojik faktörün etkileştiği multifaktöriyel kompleks bir hastalıktır. AH'nin ileri yaşa özgü bir hastalıktan öte yaşam boyu ilerleyen bir patofizyolojik sürecin son durağı olduğunun anlaşılması ile birlikte risk faktörlerinin belirlenmesi ve mümkünse modifiye edilerek hastalığın önlenmesi ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır.⁴³ Birçok risk faktörü ve koruyucu faktör belirlenmiştir. Bunların bir kısmı modifiye edilebilmekte, bir kısmı ise bir arada bulunduğu zaman hastalık riskini artırmaktadır. Risk faktörleri genetik, vasküler, metabolik; yaşam tarzı, diyet ilişkili ve diğer risk faktörleri başlıkları altında gruplanabilir.⁴⁴

KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Hem AH hem de VaD için geçerli olan risk faktörleri, HT, DM ve yüksek kolesterol seviyeleridir. Bu faktörler hem tek başlarına hem de bir arada bulduklarında birbirlerinin etkilerini potansiyalize ederek etki ederler. Erişkin dönemde kazanılan kardiyovasküler risk faktörlerinin ileri yaşlarda kognitif yıkım/demans riskini artırdığı 15, 21, 23 ve 27 yıllık takipler ile gösterilmiştir. Orta yaşlı bireylerin kan basıncı, total kolesterol ve beden kitle indeksi (BKİ)'nin kontrol altına alınmasının ileri yaşlarda beyaz cevher lezyonlarında azalma ile korele olduğu ve bunun da AH riskini azalttığı gösterilmiştir. özellikle DM ve HT olan orta yaşlı bireylerin dâhil edildiği prospektif bir çalışmada, mevcut risk faktörleri ile kognitif gerileme arasında korelasyon tespit edilmiş olması, kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde kontrol altına alınmasının kognitif yıkım sürecini tersine çevirebileceğini öngörmektedir.⁴³

1. Hipertansiyon: HT birçok çalışmada AH/demans ile ilişkilendirilmiş, ancak bu ilişkinin yaşa bağımlı olduğu gözlenmiştir. Orta yaşlı bireylerde HT'nin ilerleyen yaşlarda AH/demans ile ilişkili olduğu prospektif çalışmalarca kanıtlanmış ve ileri yaştaki bireylerde bile riski artırdığı saptanmıştır. Bir hipoteze göre ise HT ve AH arasındaki sebep-sonuç ilişkisi tam tersi olarak değerlendirilmekte ve altta yatan nörolojik patolojinin orta yaşta HT'yi tetiklediği öne sürülmektedir. Bu hipotezi destekleyen yeni

çalışmalardan birine göre, orta yaşlı bireylerde HT, kan basıncının regülasyonundan da sorumlu olan insülin korteksi dâhil kimi beyin bölgelerinde korteksin inceliği ile korelasyon göstermektedir. İnce insülin korteksi olan yaşlı bireylerde ise orta yaş geçtikten sonra sistolik kan basıncında sürekli bir düşüş gözlenmektedir. HT, AH/demans riskini nörodejenerasyon, atrofi veya serebrovasküler hasarı artırarak etkisi olduğu düşünülmektedir. Bir kohort çalışmasına göre, orta yaşlı bireylerde yüksek diyastolik kan basıncı plazma A β düzeylerinde düşüklüğe sebep olmak ve 15 yıl sonra AH riskini artırmaktadır. Düşük plazma A β düzeyleri kortikal birikimde artma, A β temizlenmesinde azalma, serebral amiloid anjiyopati ve AH riskinde artış ile ilişkilidir. HT'nin, AH riskini kan-beyin bariyeri (KBB)ni bozarak beyin dokusuna protein kaçağı yaparak etki ediyor olabileceği de düşünülmüştür. Bu kaçağın hücre hasarına yol açarak nöronal ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna sebep olacağı ve bu yolla apoptozu, böylelikle A β birikimini tetikleyerek olabileceği öne sürülmüştür.⁴⁵

2. Kolesterol: Orta yaşta yüksek kolesterol seviyelerini AH riskinde artış ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Bu ilişkinin en az iki ayrı mekanizma ile gerçekleştiği öne sürülmektedir. Birincisi, yüksek kolesterol düzeyleri aterosklerozu tetikleyerek kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini artırmaktadır. İkinci olarak ise yüksek kolesterol seviyesi, beyinde amiloid birikiminde artış ile ilişkilidir.⁴³

3. Beden Kitle İndeksi: BKİ ve AH arasındaki ilişki iki yönlüdür. Orta yaşta yüksek BKİ AH riskini artırırken, yaşlı bireylerde tam tersi geçerlidir. Bu durum, AH'nin kendisinin başlangıçtan en az 10 yıl önce kilo kaybına sebep olması ve yaşlılarda düşük BKİ'nin AH işareti olarak değerlendirilebileceği ile açıklanabilir. Adipoz dokuda artış insülin direncine yol açar, glikozilasyonun son ürünleri, yüksek düzeylerde adipokinler ve sitokinler yüksek AH riski ile ilişkilendirilmiştir.⁴³

4. Diyabet: Yapılan çalışmalarda, Tip 2 DM'nin AH riskini neredeyse iki kat artırdığı bulunmuştur. Aralarındaki mekanizma net olarak ortaya konulmuş olmasa da bu sonucun serebrovasküler ve nonserebrovasküler yollar ile meydana geldiği düşünülmekte-

dir. Tip 2 DM inme, hiperlipidemi, HT için risk faktörüdür. Yapılan patoloji çalışmaları sonucu hastaların inme geçirmesi durumunda kognitif yıkım için gereken amiloid birikim düzeyinin eşliğinde düşme geliştiği gözlemlenmiş ve bu mekanizmanın, Tip 2 DM ve geç başlangıçlı AH arasındaki bağlantılardan biri olabileceği ileri sürülmüştür. Serebrovasküler olmayan sebepler arasında hiperinsülinemi bulunmaktadır. İnsülin, KBB'yi aşarak santral sinir sistemine geçebilen bir moleküldür. Hem insülin hem de A β , insülin yıkıcı enzim tarafından yıkılmakta ve bu enzime substrat olmak için birbirleri ile yarışmaktadırlar. Beyinde insülin A β birikimini ve tau protein fosforilasyonunu teşvik ettiği için bu yol, geç başlangıçlı AH'nin temel patofizyolojik yollarından biridir. Yaşlı hastalarda periferik insülin infüzyonunun beyin-omurilik sıvısı (BOS)nda beyindeki A β temizlenmesinin belirteçlerinden olan ve geç başlangıçlı AH'nin indirekt belirteci olan A β 42 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.⁴⁶

YAŞAM TARZI İLE İLİŞKİLİ RISK FAKTÖRLERİ

1. Eğitim: Kognitif rezervin bir belirteci olarak değerlendirilir. Meslek ile birlikte demans insidansını azaltırlar. ApoE e4 gibi güçlü genetik risk faktörü olan bireylerde bile eğitim seviyesindeki artışın AH'nin klinik olarak ortaya çıkmasına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Toplam 500 yaşlı bireyde 7 yılı aşkın süren kohort çalışması sonucunda, yüksek eğitim seviyesi olan bireylerin beyaz cevher lezyonlarının kognisyon üzerindeki zararlı etkilerine dirençli oldukları tespit edilmiştir. Başka bir çalışma, başlangıçta yüksek kognitif rezervleri olanların semptomların başlangıcından geçişine kadar olan süreçte BOS amiloid seviyelerinden bağımsız korunduklarını, ancak bu sürecin düşük t-tau ve p-tau ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Üç değişik popülasyonda yapılan kohort çalışmaları, yüksek eğitimin demans ilişkili nöropatolojik yolları etkilemediğini, ancak klinik olarak semptomların ortaya çıkma eşliğini yükselterek riski azalttığını göstermiştir. Çok-merkezli kohort çalışmaları sonucunda, kortikal kalınlığı ölçen yapısal manyetik rezonans ile analiz edilen AH hastalarında beyin atrofisinin klinik olarak kendini gösterme eşliğinin eğitim seviyesi arttıkça arttığı gösterilmiş olup, bu fenomen de artmış kognitif rezerv ile açıklanmaktadır.⁴⁷

2. Fiziksel aktivite: Orta yaşta fiziksel aktivitenin kardiyovasküler risk profilini ve beyin dokusundaki kaybı azaltarak etki ettiği açıklanmaktadır. Yüksek ve orta yoğunluktaki egzersizler, sırasıyla %38 ve %35 oranında kognitif yıkım riskini azaltır.⁴⁸ Akdeniz diyeti ve yüksek seviyede fiziksel aktivitenin AH'den koruduğu öne sürülmektedir. "Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE)" çalışmasına göre, orta yaşta iş ile ilişkili olmaksızın boş zamanlarını değerlendirmek için yüksek seviyede fiziksel aktivite ile uğraşmak ileri yaşlarda AH gelişme riskini %50 azaltmaktadır. Boş zamanlarda fiziksel aktivite ve AH riskinde azalma arasındaki bu bağlantı ApoE e4 taşıyıcılarında daha belirgindir. Boş vakitlerde kognitif yönden uyarıcı egzersizler ile fiziksel egzersizler karşılaştırıldığında, kognitif yönden uyarıcı egzersizlerin vasküler kognitif yıkımdan korumadığı gözlenmiştir.⁴⁷

3. Alkol ve sigara tüketimi: Alkol ve sigara tüketimi ile kognisyon arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. Önceleri nikotinin nöroprotektif bir ajan olduğu ve AH riskini artıran faktörlerin nikotinin kendisi değil, sigaranın içinde bulunan ve oksidatif stres, nöronal dejenerasyon ve plak formasyonunu tetikleyen diğer 4.000 kimyasal maddenin sebep olduğu düşünülmekteydi. Orta yaşta sigara bağımlılığının AH ve VaD ile ilişkisinin çalışıldığı bir kohort çalışmasına göre, doz bağımlı olarak AH ve VaD'nin ortaya çıkacağı öngörülmektedir. Bu ilişki, sigara içmenin tetiklediği iyi bilinen "stroke" riski ortadan kaldırılınca da devam etmektedir. Bu çalışma, VaD ve AH ile sigara içme arasındaki ilişkinin serebrovasküler hasardan bağımsız etkenleri de içerdiğini göstermektedir. CAIDE çalışmasında, orta yaşta sigara bağımlılığının ApoE e4 alleli taşıyanlarda taşımayanlara göre demans ve AH riskini daha da artırdığı gösterilmiştir. Bu da sigara ve demans arasında genetik çevresel etkileşimlerin varlığını desteklemektedir. Öte yandan yapılan çalışmalar, hafif-orta derecede alkol tüketiminin demanstan koruyucu olduğunu, ancak yüksek düzeyde alkol tüketiminin kognitif yıkım ve demans ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴⁷

4. Diyet: Satüre yağların AH riskini artırdığı, meyve ve sebzedden zengin sağlıklı diyetlerin, anti-

oksidan ve omega 3'ten zengin Akdeniz mutfağı gibi diyetlerin demans riskini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁹

Kimi sosyal karakteristikler de demanstan koruyucu bulunmuştur. Sosyal iletişimin güçlü oluşu, yüksek eğitim düzeyi, sosyoekonomik pozisyon, kognitif olarak zorlayıcı görevlerle karşılaşmak, ilişki içinde olmak gibi faktörlerin de AH'den koruyucu olduğu öne sürülmüştür.⁴⁷

Yapılan postmortem ve deneysel çalışmalarda, AH ve travmatik beyin hasarı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Travmatik beyin hasarı sonucunda tau patolojilerinin ve Aβ proteinlerinin beyin dokusunda arttığına, BOS'ta Aβ düzeylerinin arttığına ve APP'nin üretiminde artış olduğuna işaret eden kanıtlar mevcuttur.⁴⁵

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

AH'nin genetik risk faktörleri üzerine birçok çalışma sürdürülmekte ve birçok yeni genetik lokus bulunmaktadır. Otozomal dominant kalıtım ve ailesel erken başlangıçlı AH ile ilişkili olan PSEN1, PSEN2 ve APP gen mutasyonlarını bir yana bırakırsak, geç başlangıçlı sporadik AH ile ilişkilendirilen ilk genetik faktör ApoE e4 alleli taşıyıcılığıdır.⁴⁸ Bugün ApoE e4 en güçlü genetik risk faktörü olmasına rağmen yapılan çalışmalar sonucu etki düzeyi görece daha düşük olan birçok genetik faktör keşfedilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2010. p.52.
2. Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. Arch. Med Res. 2012;43(8):595-9. [Crossref] [PubMed]
3. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. Neuropharmacology. 2014;76:27-50. [Crossref] [PubMed]
4. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Alzheimer's disease. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2015;215:1-162. [Crossref] [PubMed]
5. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron. 2010;68(2):270-81. [Crossref] [PubMed]
6. Sanchez MM, Heyn SN, Das D, Moghadam S, Martin KJ, Salehi A, et al. Neurobiological elements of cognitive dysfunction in down syndrome: exploring the role of APP. Biol Psychiatry. 2012;71(5):403-9. [Crossref] [PubMed]
7. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet. 2006;38(1):24-6. [Crossref] [PubMed]
8. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science. 1993;261(5123):921-3. [Crossref] [PubMed]
9. Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in cognition. Neuron. 2011;9;70(5):813-29. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Chouliaras L, Rutten BPF, Kenis G, Peerbooms O, Visser PJ, Verhey F, et al. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2010;90(4):498-510. [Crossref] [PubMed]
11. Peleg S, Sananbenesi F, Zovoillis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. Science. 2010;328(5979):753-6. [Crossref] [PubMed]
12. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia an updated systematic review. Alz Dis Assoc Disord. 2011;25(4):289-304. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Van Den Heuvel C, Thornton E, Vink R. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. Prog Brain Res. 2007;161:303-16. [Crossref] [PubMed]
14. Daviglius ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES, Cox NJ, et al. NIH state-of-the-science conference statement: preventing Alzheimer disease and cognitive decline. NIH Consens State Sci Statements. 2010;27(4):1-30. [PubMed]
15. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". Clinical Anatomy (New York, N.Y.). 1995;8(6):429-31. [Crossref] [PubMed]
16. Terry RD. Some unanswered questions about the mechanisms and etiology of Alzheimer's disease. Dan Med Bull. 1985;32(Suppl1):22-4. [PubMed]
17. Golde TE. Disease modifying therapy for AD? J Neurochem. 2006;99(3):689-707. [Crossref] [PubMed]
18. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr. 2000;71(2):621S-9S. [Crossref] [PubMed]
19. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992;256(5054):184-5. [Crossref] [PubMed]
20. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT. The carboxy Terminus of the beta- amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation-implications for the pathogenesis of Alzheimers-disease. Biochemistry. 1993;32(18):4693-7. [Crossref] [PubMed]
21. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron. 2010;21;68(2):270-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat Neurosci. 2010;13(7):812-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, Odaka A, Otvos L, Jr Eckman C, et al. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. Science. 1994;264(5163):1336-40. [Crossref] [PubMed]
24. Wu J, Petralia RS, Kurushima H, Patel H, Jung MY, Volk L, et al. Arc/Arg3.1 regulates an endosomal pathway essential for activity-dependent beta-amyloid generation. Cell. 2011;28,147(3):615-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Cisse M, Halabisky B, Harris J, Devidze N, Dubal DB, Sun B, et al. Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model. Nature. 2011;469(7328):47-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Srikanth V, Maczurek A, Phan T, Steele M, Westcott B, Juskiw D, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2011;32(5):763-77. [Crossref] [PubMed]
27. Cohen TJ, Guo JL, Hurtado DE, Kwong LK, Mills IP, Trojanowski JQ, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation. Nat Commun. 2011;2:252. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L. The many faces of tau. Neuron. 2011;12;70(3):410-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Hoover BR, Reed MN, Su J, Penrod RD, Kotilinek LA, Grant MK, et al. Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. Neuron. 2010;22;68(6):1067-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Zempel H, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow EM. Abeta oligomers cause localized Ca²⁺ elevation, misrouting of endogenous Tau into dendrites, Tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines. J Neurosci. 2010;30(36):11938-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. Trends Neurosci. 1997;20(2):92-8. [Crossref] [PubMed]
32. Zhang H, Sulzer D. Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. Nat Neurosci. 2004;7(6):581-2. [Crossref] [PubMed]
33. Douglas CL, Baghdoyan HA, Lydic R. Postsynaptic muscarinic M1 receptors activate prefrontal cortical EEG of C57BL/6J mouse. J Neurophysiol. 2002;88(6):3003-9. [Crossref] [PubMed]
34. Higley MJ, Soler-Llavina GJ, Sabatini BL. Cholinergic modulation of multivesicular release regulates striatal synaptic potency and integration. Nat Neurosci. 2009;12(9):1121-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Huang Y. Molecular and cellular mechanisms of apolipoprotein E4 neurotoxicity and potential therapeutic strategies. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006;9(5):627-41. [PubMed]
36. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron. 2009;13;63(3):287-303. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance. Sci Transl Med. 2011;29;3(89):89ra57. [Crossref] [PubMed] [PMC]

38. Buttini M, Masliah E, Yu GQ, Palop JJ, Chang S, Bernardo A, et al. Cellular source of apolipoprotein E4 determines neuronal susceptibility to excitotoxic injury in transgenic mice. *Am J Pathol.* 2010;177(2):563-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, Nguyen MT, Trotter JH, Ladu MJ, et al. ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo. *J Neurosci.* 2009;29(48):15317-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Li G, Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, Xu Q, Bernardo A, Ring K, et al. GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult apolipoprotein E4 knockin mice. *Cell Stem Cell.* 2009;5(6):634-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Jones PB, Adams KW, Rozkalne A, Spires-Jones TL, Hshieh TT, Hashimoto T, et al. Apolipoprotein E: isoform specific differences in tertiary structure and interaction with amyloid-beta in human Alzheimer brain. *PLoS One.* 2011;6(1):e14586. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Chen HK, Liu Z, Meyer-Franke A, Brodbeck J, Miranda RD, McGuire JG, et al. Small molecule structure correctors abolish detrimental effects of apolipoprotein E4 in cultured neurons. *J Biol Chem.* 2012;287(8):5253-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):661-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med.* 2014;275(3):229-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev.* 2010;68(Suppl 2):S74-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Park CR. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25(4):311-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Campdelacreu J. Parkinson's disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia.* 2014;29(9):541-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry.* 2015;77(1):43-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Reitz C, Mayeux R. Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]