

# Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi

Gülistan Bahat ÖZTÜRK, M. Akif KARAN

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri B.D.*

## Özet

Alzheimer hastalığı (AH) 1907'den beri bilinen ve demansın en sık sebebi olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak henüz kesin fizyopatogenezi ortaya konamamıştır. Histopatolojik olarak senil amiloid plaklar (SP), nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps-nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi mevcuttur. NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile 'tau'proteinidir. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar, tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau çözölemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir. NFY'ler hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. AH'deki ikinci temel nöropatolojik değişiklik, ana bileşeni amiloid beta proteini ( $\beta$ ) olan, amiloid plaklardır. Amiloid  $\beta$ , diffüz plaklar halinde agregate olur ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşür. Zararsız amiloid  $\beta$  içeren gevşek plakların nasıl  $\beta$  kıvrımlı zararlı yoğun plaklara dönüştüğü net bilinmemektedir. Gevşek plaklarda amiloid  $\beta$  birikimi oksidatif gerilim ve serbest radikallerin oluşumuna, bu faktörler de plakların fiziksel değişimine yol açıyor olabilir. Nöritik plak oluştuktan sonra, inflamasyon, eksitotoksisite ve muhtemelen apoptozisten oluşan sekonder kaskad ek hasar oluşmasına aracılık eder. Erken demansı olan olguların beyin dokuları ve BOS'unda artmış amiloid  $\beta$ 42 ve amiloid  $\beta$  oligomerleri bulunur ve bu düzeyler kognitif azalma ile koreledir. Lipid peroksidasyonunun da AH'de anlamlı rolü olabilir. AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile koreledir. Bazı çalışmalar primer nörotoksik oluşumun NFY'den ziyade mutant tau proteini olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan hem NFY'ler hem de amiloid plakları, AH patogenezinin mediatörleri değil sonuç ürünleri de olabilir. AH ile ilişkili tüm risk faktörleri ve patolojik ürünler, nöroplastisiteyi bozuyor olabilir. Plastisite sağlanamazsa, serbest tau polimerlerinden NFY oluşumu ve  $\beta$ 'nin gevşek plaklarda birikmesi ve sonrasında katı plaklara dönüşmesi artacaktır.

## Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi

Alzheimer hastalığı (AH), demans tablosunun en sık nedeni (%60-80) olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Her yıl tüm dünyada 4.6 milyon yeni AH olgusu geliştiği tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> İlk olarak 1907 yılında Alman hekim Alois Alzheimer tarafından klinik ve nöropatolojik özellikleri ile tanımlanmıştır.<sup>2,3</sup> Hastalığın görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik biçimde artar.<sup>4,5</sup> Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkar.<sup>5,6</sup> 2050 yılında dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir.<sup>7</sup> Bu rakamlar artan yaşlı nüfusu ile birlikte logaritmik oranda artan AH'nin gelecekte en önemli sağlık sorunlarından biri olacağı izlenimini vermektedir. 1999 yılında ülkemizden bildirilen bir çalışmada Türkiye'deki Alzheimer hastası sayısının 200.000'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.<sup>8</sup> Bu derlemede, artık ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmekte olan AH'nin fizyopatolojisinde öne sürülen faktörler, AH'nin histopatolojik bulguları ve AH ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri gözden geçirilecektir.

## Alzheimer hastalığı'nın histopatolojisi

Alzheimer hastalığında histopatolojik olarak senil amiloid plaklar (SP), nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps-nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi saptanır.<sup>4</sup> Senil plakların oluşumu hastalığın en önemli histopatolojik belirtisidir ve özellikle amigdala, hipokampus ve neokortekste görülür.<sup>8-10</sup> Öte yandan, AH kesin tanısı için NFY ve SP'lerin saptanması gerekli ancak yeterli değildir. Her iki lezyon da, hem normal yaşlanmada hem de bazı başka nörodejeneratif hastalıklarda görülebilir. AH'nin kesin tanısı için NFY ve SP'lerin belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda oldukları gösterilmelidir (11). Normal bir insanda, altmışlı yaşlardan itibaren neokortekste plaklar ve limbik sistemde NFY'ler oluşmaya başlar.<sup>12</sup> Ancak titiz kliniko-anatomik korelasyon çalışmaları NFY'lerin neokorteks, SP'lerin ise limbik sistemde ve 'nöritik plak'halinde görünür olmalarının AH için %100'e yaklaşan duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini ortaya koymuştur. NFY'lerin limbik sistemde birikip neokortekse geçmesi ve burada yaygınlaşmasının, normal yaşlanma - hafif kognitif bozukluk (Mild Cognitive

Impairment=MCI) - demans devamlılığının patolojik karşılığı olduğu öne sürülmektedir.<sup>11</sup> Benzer şekilde klinik evreyle sayısal ve bölgesel açıdan iyi bir korelasyon göstermese de biçimini değiştirip (nöritik plak haline gelip) limbik sistemde tespit edilmeye başlayan nöritik plaklar da hemen daima AH'yi MCI'dan ayırmada yardımcı olur.

NFY ve SP'lerin yanısıra gliozis, inflammasyon, nöron ve sinaps kayıpları, kortikal kolinerjik innervasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar AH nöropatolojisinin bileşenlerini oluştururlar.

### Nörofibriler yumaklar

NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile 'tau'proteinidir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiyasyon proteinleri (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforile tau çözölemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir. Bu sürecin yıllar süren uzun bir dönem olduğu düşünülmekte, bu süreçte tau hedefli tedavi stratejilerinin, çözölemeyen çift sarmallı filamanların NFY şeklinde çökmesini azaltması ile AH progresyonunu azaltabileceği düşünülmektedir. NFY sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. Hücre ölümüyle ortaya çıkan ekstraselüler NFY'ye "hayalet yumak" adı verilir. Yukarıda belirtildiği üzere AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile koreledir.<sup>12-14</sup> Genetik mühendislik ile elde edilmiş farelerdeki çalışmalar primer nörotoksik oluşumun NFY'den ziyade mutant tau proteini olduğunu düşündürmektedir.<sup>15,16</sup> Bu nedenle hem NFY'ler hem de amiloid plakları, AH patogenezinin mediatörleri değil sonuç ürünleri olabilir. Ancak ailesel AH'deki mutasyonların tau değil amiloid  $\beta$  üretimini artırmaları ve AH'ye benzemeyen bazı nörodegeneratif hastalıklarda da tau'nun bulunması, AH fizyopatolojisinde tau'nun önemini tartışmaya açmaktadır.<sup>17</sup> Bununla birlikte beyinde tau oluştuğu zaman, doğrudan nörodegenerasyona sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>17-20</sup>

Normal yaşlılık sürecinde limbik (entorhinal ve hipokampal) NFY sayısıyla kronolojik yaş arasında korelasyon gösterilmiştir. AH'de demans ağırlığı ve süresiyle paralel biçimde NFY'ler entorhinal korteksten önce paralingual alanlara, sonra heteromodal neokortikal alanlara yayılırlar. Patolojik olarak NFY'lerin bu bölgesel yayılımı, klinikte normal yaşlanma, MCI, hafif ve ağır demans evrelerine karşılık gelir.

Tau depozitleri AH dışında, progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal ganglionik dejenerasyon (KBD), Pick Hastalığı, argirofilik grain hastalığı (AGD) ve Guam'ın Parkinson-Demens kompleksi gibi diğer bazı nörodegeneratif hastalıklarda da bulunur. PSP, CBD ve AGD'de tau depozitleri hem sinir hücreleri hem de glial hücrelerde bulunurken, AH, Pick hastalığı ve Guam'ın Parkin-

son-Demens kompleksinde çoğunlukla sadece sinir hücrelerinde bulunur. AH dışındaki hiçbir tau patolojisinde amiloid  $\beta$  depozitleri yoktur.

### Amiloid plaklar

AH'deki ikinci temel nöropatolojik değişiklik olan amiloid plaklar farklı morfolojik yapılarla olabilir ancak ana bileşeni amiloid beta proteindir ( $A\beta$ ).  $A\beta$  amiloid 40-42 aminoasitten oluşan bir protein olup daha büyük bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış bir transmembran protein olan amiloid prekürsör protein (APP)'den proteolitik yolla oluşur.<sup>21-23</sup> Yani, Amiloid  $\beta$ , APP'nin metabolizma ürünlerindedir. APP geninin yok edildiği transjenik farelerde (APP knock-out mice) anlamlı bir mortalite ya da morbidite gözlenmemiştir. APP'nin nörotrofik ve nöroprotektif aktivitesi olabilir.<sup>24</sup>  $A\beta$  amiloid'in normal fonksiyonu ise bilinmemektedir. Solübl amiloid fibrillerinin oluşması, AH'deki ilk patolojik olay olabilir ve nöritik plak oluşumuyla sonuçlanabilir. Bütün transmembran proteinlerde olduğu gibi APP'nin de hücre içi karboksil ucu, membran içinde seyreden 28 aminoasitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu vardır. Amiloid  $\beta$ , APP'nin membran içi 28 aminoasitlik bölgesini de içeren bir parçasıdır. APP bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir. Bu enzimlere  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretaz adları verilir.  $\alpha$ -sekretaz APP'yi Amiloid  $\beta$ 'nin yaklaşık olarak ortasından keser. Bu kesim sonunda çözölebilir Amiloid  $\beta$  yerine APP ya da sAPP adı verilen ekstraselüler yeni protein meydana gelir. Bu molekülün hücre kültürlerinde nöronlar üzerine nörotrofik olumlu etkileri gösterilmiştir. Oysa, diğer iki enzim ( $\beta$  ve  $\gamma$ -sekretazlar), APP'yi amino ucundan ( $\beta$ -sekretaz) veya karboksil ucundan ( $\gamma$ -sekretaz) ile böler ve ürün olarak amiloid  $\beta$  oluşur. Oluşan Amiloid  $\beta$ 'ler 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çöken de odur.<sup>25</sup> Takiben amiloid  $\beta$  diffüz plaklar halinde agregat olur ve bunlar yoğun nöritik plaklar dönüşür.<sup>26</sup>  $A\beta$  amiloid'in serebral arteriollerde birikmesi "amiloid anjiyopati" olarak adlandırılır ve serebral lobe kanamalarına sebep olabilir. AH'li olguların beyinlerinde de meningeal kan damarlarında Amiloid  $\beta$  tespit edilmiştir. Erken demansı olan olguların beyin dokuları ve BOS'unda artmış Amiloid  $\beta$ 42 ve Amiloid  $\beta$  oligomerleri bulunur ve bu düzeyler kognitif azalma ile koreledir.<sup>27-29</sup> Bu bulgular, AH'deki nörotoksitenin mediatörlerinin amiloid plakların değil, küçük amiloid  $\beta$  oligomerlerinin olduğu hipotezini desteklemektedir.<sup>30,31</sup> Öte yandan Amiloid  $\beta$  normalde de oluşan bir üründür.<sup>32,33</sup> Bu da henüz anlaşılmamış olsa da fizyolojik bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir. APP mutasyonları, ya toplam amiloid  $\beta$  üretimini ya da daha amiloidojenik form olan amiloid  $\beta$  42 üretimini artırır.<sup>34,35</sup> AH'de  $\alpha$ - sekretaz yolu baskılanırken, dengenin  $\beta$  ve  $\gamma$ -sekretaz yollarına saptığı ileri sürülmektedir.  $\beta$ -sekretazın son yıllarda geni de bulunarak karakterize edilmiş ve BACE (beta-site APP cleaving enzyme) adı verilmiştir.  $\gamma$ -sekretazın ise presenilin ile aynı şey mi, yoksa presenilinle aktive edilen henüz bilinmeyen bir

proteaz mı olduğu tartışmaları sürmektedir.<sup>11</sup> AH'nin bilinen bütün genetik mekanizmaları amiloid  $\beta$  oluşumunu artırmaktadır. Genetik mekanizmalar neticesinde ya sübstrat olan APP mitarında artış olması ile (Down sendromu) ya da APP'den amiloid  $\beta$  üreten  $\beta$ -sekretaz veya  $\gamma$ -sekretaz aktivasyonuna bağlı aşırı üretim olması sebebi ile "amiloid  $\beta$  miktarı" artar. Oysa, tau proteini genindeki mutasyonlar AH-dışı dejenerasyonlara neden olmaktadır. Normal bireylerde APP işlenmesinde bu 3 yol da kullanılırken, büyük ölçüde 60 yaşından itibaren, ileride demans geliştirecek olsun olmasın, herkeste  $\beta$  ve  $\gamma$ -sekretaz ürünü amiloid  $\beta$  temizlenemeyip plaklarda birikmeye başlar. İlk birikim NFY'lerin aksine limbik sistemde değil, neokortekste olur ve gevşek plaklar halindedir. Bunlar, lokal nörotoksik etkilere sahip olan  $\beta$  kıvrımlı transforme olmuş amiloid değildir.

Zararsız amiloid  $\beta$  içeren gevşek plakların  $\beta$  kıvrımlı zararlı yoğun plaklara dönüşümünü açıklayan bir dizi teori vardır. Gevşek plaklarda amiloid  $\beta$  birikimi oksidatif gerilim ve serbest radikallerin oluşumuna, bu faktörler de plakların fiziksel değişimine yol açıyor olabilir. Öte yandan, gliozis ve mikroglial aktivasyon ile meydana gelen inflamatuvar değişiklikler de plakların yoğunlaşmasına sebep olabilir. AH tedavisinde denenen serbest radikal giderici ajanların (E vitamini, selegilin, Ginkgo biloba) ve anti-inflamatuvarların bu mekanizmalara etki edeceği umulmuştur. Nöritik olmayan katı plaklar demanssız beyinlerde de görülebilir. Katı plakların lokal nörotoksitesi, hücre ölümü ve nöritik dejenerasyona neden olur. Bu aşamadan sonra dejenere nöritler içeren katı plaklara "nöritik plaklar" adı verilir. Nöritik plaklar, nöritik olmayan katı plakların aksine, yalnızca demanslı beyinlerde görülür. Nöritik plaklarda A $\beta$  amiloid, proteoglikanlar, ApoE4, alfa1 antikimotripsin ve diğer proteinlerden oluşan merkezi bölge vardır. Nöritik bileşen, sinaptik artık ve nörofilamanlardan oluşur ve çoğu aynı zamanda tau için de pozitif immünreaksiyon gösterir. Tau (+) plaklarda nöritik bileşenin NFY içeren nöronların kalıntıları olduğu söylenebilir. Böylelikle bölgesel olarak farklı başlangıç yatkınlıklarına sahip olan NFY ve SP'ler hastalığın seyri içinde tau (+) plaklar halinde yan yana gelmiş olurlar. Nöritik plak oluşuktan sonra, inflamasyon, eksitotoksitesite ve muhtemelen apoptozisten oluşan sekonder kaskad, ek hasar oluşmasına aracılık eder. Hem amnestik MCI'de (sıklıkla AH'nin prodromal evresini temsil eder) hem de ileri AH olgularında benzer lipid peroksidasyon bulgularının olması, lipid peroksidasyonunun AH'de anlamlı etyolojik rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>36</sup>

Amiloid ile NFY'ler arasındaki bağlantıyı anlamak AH patogenezi anlamak için kesinlikle gereklidir ve muhtemelen AH fizyopatolojisindeki en büyük bilinmezi oluşturmaktadır.<sup>17</sup> Varsayılan bağlantılardan biri, apoptoz başlatıcıları olan<sup>37</sup> sistein aspartil proteazlarını (kaspazları) içermektedir. Giderek artan kanıtlar A $\beta$  protein birikiminin kaspazların aktivasyonunu tetiklediği, böylelikle tau'nun kaspaz tarafından indüklenen bölünmesine sebep olduğunu ve bu işlemin erken AH'de olduğunu

düşündürmektedir.<sup>38</sup> Tau'nun bölünmesi NFY oluşumunda kritik olay gibi görünmektedir.

Hem amiloidin hem de tau patolojisinin birbirinden bağımsız oluştuğu, muhtemelen NFY'lerin plaklardan önce ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak ileri evrelerde, neokortekste yaygın amiloid beta depozisyonunun ciddi NFY patolojisinden önce görüldüğü bildirilmiştir.<sup>39</sup> Bu bulguya göre, amiloid beta depozisyonu yaşla ilişkili tau patolojisini artırıyor olabilir. Bu hipotez, APP gen mutasyonlu olgularda da görülen amiloid  $\beta$ 42 üretiminin tau disfonksiyonuna öncülük ettiği bulgusu ile de uyumludur. Tau'daki mutasyonlar ise NFY oluşumuna, nörodejenerasyona ve demansa sebep olurken, amiloid beta depozisyonuna yol açmaz.

Bir başka hipoteze göre NFY ve SP'ler birbirinden bağımsız oluşumlar olup sonuç bulgularıdır. Bu hipoteze göre AH, genetik ve çevresel etkilerle yaşam boyunca artarak biriken plastisite yükünün artık kaldırılamaz olması neticesinde normal yaşlanmadan sapmanın sonuçlarıdır.<sup>11</sup> Gelişimsel dönemde bir hemisferektomi-yi tolere edebilecek durumda olan merkezi sinir sistemi (MSS), erişkinliğe ulaştıktan sonra bir hemisferin çok daha sınırlı bir alanındaki hasar sonucu ağır düzeyde sakatlanabilir. Bununla birlikte, nöroplastisite erişkin dönemle birlikte tümünden durmaz. Yeni öğrenme, aşınma ve hasar onarımı amaçlı olarak MSS'nin belli bölgelerinde daha belirgin olmak üzere devam eder. Bunlar aksonal tomurcuklanma, dendritik dallanma, yeni sinaps oluşumu (sinaptogenez) ve varolan sinapsın yeniden şekillenmesi (sinaptik "remodeling") ve uzun süreli potensiyasyon (LTP) şeklindedir. AH ile ilişkili tüm risk faktörleri ve patolojik ürünler, nöroplastisiteye müdahale ediyor olabilir. Nöroplastisite potansiyeli, AH'de NFY oluşumunun yayılımı ile benzer şekilde en yüksek limbik sistemde iken, azalan sırayla paralimbik yapılar, asoasiyasyon neokorteksi ve en az da primer sensoryel-motor kortekslerdedir. Özellikle plastisite yükünün yüksek olduğu bölgelerde kinaz-fosfataz dengesinin bozulması, fosforillenmiş taunun defosforilasyonunun sağlanamaması patolojik katlanmasına ve oligomerlere dönüşmesine neden olmaktadır. APP ise nöroplastisitedeki rolü deneysel olarak gösterilmiş bir membran proteindir. APP proteolizi sonucunda  $\alpha$ -sekretaz ile kesilen ürün olan sAPP'nin de nörit büyümesi ve LTP'deki rolü bilinmektedir. Buna karşılık,  $\beta$  ve  $\gamma$ -sekretazlarla alternatif kesim sonucu oluşan A $\beta$  fragmanı nörotoksiktir, aksonal tomurcuklanma ve LTP'yi inhibe eder. PSN1'in, Notch proteini ile etkileşimin erişkin beyinde plastisite yükseltici etkileri gösterilmiştir. PSN1 ve PSN2 mutasyonları APP proteolizini A $\beta$  yoluna kaydırmanın yanı sıra Notch ile etkileşim gösteremeyen bozuk ürünlere yol açarak da plastisite potansiyelini baskılıyor olabilir. Kolesterol ve fosfolipidlerin transselüler naklinde rol oynayan ve dolayısıyla aksonal büyüme ve sinaptogeneze katkıda bulunduğu düşünülebilecek ApoE de plastisite ile ilişkilidir. Buna göre ApoE- $\epsilon$ 4 plastisiteyi baskımlarken, ApoE- $\epsilon$ 3 ve  $\epsilon$ 2 yükseltici etki göstermektedir. Yine östrojenin nörotrofik etkileri bilinmektedir. Yaş AH için temel risk faktörüdür. Uzun ömür aşınma, yıpranma ve hasarlan-

manın artmasıyla kompensatuar plastisite ihtiyacını artırmaktadır. Yaşla artan bu ihtiyacı karşılamak için gerek tau fosforilasyonunda ve gerekse de APP ekspresyonundaki adaptif artışla plastisite korunabilirse AH'den korunulabilir. Plastisite sağlanamazsa, serbest tau polimerlerinden NFY oluşumu ve A $\beta$ 'nin gevşek plaklarda birikmesi ve sonrasında katı plaklara dönüşmesi artıyabilir.<sup>11</sup>

### Nöron kaybı

AH'de nöron kaybı entorhinal korteksten başlar. Limbik sistemi takiben superior temporal sulkusta tespit edilir. Nöron kaybının zaman içinde ilerleme ve anatomik yakınlık tarzı genel anlamda NFY'nin tarzına benzer. NFY ile nöron sayılarının arasında anlamlı negatif korelasyon vardır. Bununla birlikte nöron ölümünden tek başına NFY'ler sorumlu tutulamaz. Subkortikal çekirdekler gibi NFY'lerin bulunduğu bölgelerde mutlaka nöron kaybının olması gerekmez. Öte yandan, NFY'lerin az sayıda olduğu ya da hiç bulunmadığı bölgelerde ağır nöron kaybı görülebilir. Amiloid nörotoksitesi ve transsinaptik dejenerasyon, hücre ölümünde rol oynadığı düşünülen diğer etkenlerdir. Hücre ölümünün bir başka mekanizması olarak da apoptozis ya da programlanmış hücre ölümü üzerinde durulmaktadır.<sup>11</sup>

### Sinaps kaybı

Sinaps kaybı kortikal biyopsi örneklerinde klinik demans ağırlığıyla en yüksek korelasyon gösteren yapısal değişikliklerin başında gelir. Sinaptofizin gibi sinaptik proteinlerin miktarlarının demans ağırlığıyla korelasyonu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Sinaps kaybı daha çok NFY ve nöron ölümünün anterograd Wallerian dejenerasyon sonucu sekonder etkisi ile açıklanır. Ancak primer hasarın sinapslarda olması ve bozukluğun retrograd olarak hücre gövdesine taşınarak, NFY oluşumu ve nihayetinde hücre ölümüne yol açması da olasıdır.<sup>11</sup>

### Gliozis ve inflamasyon

NFY ve amiloid plaklara, astroglial ve mikroglial aktivasyonun eşlik etmesi ve plakların çevresinde akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman elemanları ve proteazlar gibi inflamasyon sürecine katılan bir çok maddenin varlığının saptanmış olması AH'de inflamatuvar süreçlerin ve glial aktivasyonun da patojenik sürecin bir parçası olduğunu ya da en azından hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.<sup>40,41</sup> Amiloid  $\beta$  birikiminin mikroglial ve astroglial hücreleri aktive ettiği anlaşılmaktadır. Öne sürülen patojenik mekanizmalardan biri amiloid peptid ve inflamatuvar uyarılarla aktive olan mikroglial hücrelerden sitokinlerin salgılanması, akut faz reaktanları ve komplemanın aktive edilmesiyle inflamasyon oluşması, salınan proinflamatuvar sitokinlerin ve nörotoksinlerin nöronal hasara yol açması ya da şiddetlendirmesidir. AH'de inflamatuvar süreçlerin katkısını destekleyen bulgulardan biri de antiinflamatuvar tedavi yaklaşımlarının bu hastalıkta kısmen yarar göstermesidir. İnflamasyonun, serbest radikallerin ortaya çıkışı, oksidatif gerilim, kalsiyum homeostazı ve

mitokondriyal membranda bozulmalar ile birlikte gittiği düşünülmektedir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının AH'li beyinde toplam Amiloid  $\beta$  sayısına etki etmezken, aktive mikroglia sayısını azalttığı saptanmıştır. Astrositler bütiril kolin esteraz (BChE) gibi normalde aktivitesi ihmal edilecek düzeyde olan bir dizi molekülün de kaynağı ve nöritik plağa evrimin başka açılardan da tetikleyicisi gibi durmaktadırlar.

Öte yandan, mikroglial hücrelerin diğer monosit-makrofaj soyundan hücrelere benzer biçimde yüzeylerinde eksprese ettikleri hücre ölüm reseptörü ligandları aracılığıyla da hedef hücre ölümünü tetiklemesi olasıdır. Tümör nekrozis faktör (TNF) ailesinden olan "TNF Related Apoptosis-Inducing Ligand" (TRAIL) bunlardan birisidir. Mikroglial hücrelerin aynı soydan olduğu periferik mononükleer fagositer hücreler, yukarıda belirtilen salgılanma ürünleri yanısıra immün yanıtta, yüzeylerinde eksprese ettikleri ve inflamasyon koşullarında ekspresyonu artan TRAIL gibi hücre ölüm ligandları aracılığıyla da katılmaktadır. Benzeri bir mekanizma glial hücreler için de geçerli olabilir. Gerçekten de astroglial hücrelerde interlökin-1 ve TNF- $\alpha$  ile indüksiyon sonucunda TRAIL mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir.<sup>42</sup> Mikroglial hücrelerde TRAIL ekspresyonu varlığı da gösterilmiştir.<sup>43</sup>

### Kolinerjik kayıp

Asetil kolin (Ach) hipokampusu serebral kortekse bağlayan nörotransmitterdir. Kolin ve asetil koA'dan 'asetil transferaz'enzimi ile 'asetil kolin'oluşur. AH'de primer defisit beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili bölgelerde, bozulmasıdır.<sup>44</sup> Ach sentezinden sorumlu olan kolin asetil transferaz seviyesi, hipokampus ve neokortekste %58-90 azalmıştır. Asetil kolin presinaptik nöronlardaki veziküllerden salınır ve postsinaptik reseptörlere bağlanır. Sinaptik aralıkta difüzyonla ilerleyen Ach postsinaptik membranda nikotinik reseptörlere bağlanarak doğrudan, muskarinik reseptörlere bağlanarak G-proteini ilişkili ikincil mesajcılar üzerinden etkisini gösterir. Nikotinik etkilerin hücrenin uyarılabilirliğini artırarak dikkat tonusunun sağlanmasında rol oynadığı, muskarinik etkilerin ise kalıcı sinaptik değişikliklerle yeni bilginin depolanması şeklindeki nöroplastisite mekanizmalarının unsuru olduğu bilinmektedir. Hem nikotinik, hem de muskarinik stimülasyon kaybının A $\beta$  oluşumunun artması ve A $\beta$  nörotoksitesinin artması şeklinde in vitro etkileri gösterilmiş, A $\beta$ 'nin sentez, salınım ve postsinaptik etkinliğini azaltabileceği de ortaya konmuştur. Asetil kolin esteraz (AChE) enzimi Ach'yi "asetat" ve "kolin"e hidrolize ederek Ach'nin post-sinaptik aktivitesini durdurur. Kolinerjik esterazların iki formu bulunur: asetil kolinesteraz (daha çok beyinde bulunur) ve bütiril kolinesteraz (daha çok periferde bulunur). Buna göre, AH'de kolinerjik kaybın kendisi de amiloid plak oluşumuna katkıda bulunan özelliklerdendir. A $\beta$  da muhtemelen kolinerjik kaybı artırarak bir kısır döngü ortaya çıkarmaktadır. Östrojen limbik nöronlarda sinaptogeneze katkıda bulunup nö-

roplastisitede rol oynarken, Meynert'te Ach üretimine de katkıda bulunur.

Ek olarak, bazal önbeyinde kolinerjik nöron dejenerasyonu olur. Bu nedenle, Ach üretiminde ilerleyici bir düşüş olur. Bütün korteks kolinerjik innervasyonu temel limbik yapılardan biri olan bazal ön beyindeki Meynert çekirdeğinden sağlanır. Bu innervasyon dikkat ve bellek işlevlerinin optimal sürdürülebilmesi açısından büyük önem taşır. Tau hiperfosforilasyonunun ilk görüldüğü alanlardan biri de Meynert çekirdeğidir. AH'de limbik alanlardaki yaygın NFY formasyonu ve nöron kaybı Meynert çekirdeğini de etkiler. Kolinerjik aksonların kaybı diğer patolojik özellikler gibi bir bölgesel yatkınlık gösterir. Lokal internöronlardan sağlanan striatal kolinerjik innervasyon ve talamusun beyin sapı pedinkülopontin çekirdek kaynaklı kolinerjik innervasyonu etkilenmezken, Meynert kaynaklı kolinerjik innervasyonda etkilenir. Kortekste en fazla etkilenen bölgeler limbik ve asosiyasyon korteksleri iken, primer sensoryel ve motor korteksler görece olarak sağlam kalırlar.

### Diğer nörotransmitter kayıpları

Diğer nörotransmitterler (örn. norepinefrin, glutamat ve kortikotropin salgılatıcı faktör) de kognitif disfonksiyonda etkili olabilir.<sup>45</sup>

### Serotonerjik kayıp

AH'de serotonerjik (5-HT-erjik) dorsal raphe çekirdeğinde Meynert düzeyinde olmasa bile kayda değer nöron kaybı ve kalan nöronlarda NFY'ler görülür. Kortikal 5-HT-erjik akson terminallerinde 5-HT'nin salınımı ve geri alınımı ciddi düzeyde bozulmuştur. AH'de 5-HT-erjik kayıpla depresyon ve saldırgan davranışın korelasyonu bildirilmektedir. 5-HT geri alımın blokerlerinin (SSRI) AH'deki depresyon ve agresyonun tedavisindeki rasyoneleli bu gözlemlere dayanmaktadır.<sup>11</sup>

### Noradrenerjik kayıp

Beyin sapındaki noradrenerjik (NA-erjik) çekirdek olan "locus ceruleus"ta (LC) da dorsal raphe benzeri bir nöronal kayıp ve NFY oluşumu gözlenir. LC'deki patoloji seçici yatkınlığa uygun biçimde LC'nin kortikal projeksiyonları olan anterior ve medial bölümlerini etkilerken spinal ve serebellar projeksiyonları içeren kaudal ve lateral bölümleri sağlam kalır. NA-erjik kaybın klinik karşılığı iyi belirlenmemiştir.<sup>11</sup>

### Dopaminerjik kayıp

AH ileri evrelerinde parkinsonizm sıra dışı bir olgu değildir. Bu olguların patolojik karşılığı büyük sıklıkla "substantia nigra pars compacta" (SNc) dopaminerjik (DA-erjik) nöronlarında kayıp ve Lewy cisimcikleridir. DLB kendine özgü bir antite olarak ortaya çıkmışken, DLB ve AH'nin iç içe geçtiği durumlar olan hem NFY-SP hem de kortikal Lewy cisimciklerinin sonucu olan klinik durumların DLB mi yoksa Lewy varyantlı AH olarak mı adlandırılacağı tartışmalıdır. Parkinsonizm genellikle postür bozuklukları ve rijidite tarzındadır.<sup>11</sup>

## Alzheimer hastalığı'nın risk faktörleri/ sebepleri

Epidemiyolojik çalışmalar Alzheimer hastalığının tek bir faktöre bağlı olmadığına işaret etmektedir. Hastalığın oluşmasında yaşlanmaya bağlı olarak nöronal ve santral vasküler bozukluklar çok önemli bir role sahiptir. Bunun yanında kafa travmaları, virüs enfeksiyonları ve metabolik lezyonlar da Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Son zamanlarda yüksek miktarda doymuş yağ ile beslenmenin Alzheimer'e yakalanma riskini artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>46</sup> Öte yandan bazı vakalarda genetik yatkınlığın önemli ölçüde katkısı söz konusudur.<sup>5,47</sup> AH'nin ailesel formlarının saptanması ve sorumlu genlerin öğrenilmesi, aşağıda değinileceği üzere, AH'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına imkan sağlamıştır.

AH'de genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini oluşturan risk faktörü niteliğindedir. Yani genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi ile AH oluşur. AH'li olguların çoğu sporadiktir. Bununla birlikte, tüm Alzheimer olgularının %1'inden azı kalıtsal olma (basit Mendelien otozomal dominant geçiş) özelliği taşır.<sup>17</sup> Otozomal dominant AH tipik olarak erken (presenil) yani 65 yaşından önce başlar. Başlangıç yaşı 20'li yaşlara kadar inebilir. AH, Mendelien geçiş açısından da heterojenite gösteren polijenik/multiallelik bir hastalıktır. Yani, birden fazla kromozomdaki gen lokuslarının çok sayıda farklı mutasyonları aynı hastalığa yol açar. Otozomal dominant geçişten sorumlu olan şimdye kadar 3 ayrı gen bulunmuştur: amiloid prekürsör protein (APP) geni (21. kromozom),<sup>48</sup> presenilin 1 (PSN1) geni (14. kromozom)<sup>49</sup> ve presenilin 2 (PSN2) geni (1. kromozom).<sup>50</sup> Bu genlerin kodladığı üç protein de normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol oynadıkları öne sürülen transmembran proteinlerdir. Söz konusu genlerdeki mutasyonların hepsi APP'den metabolize edilen A $\beta$  proteininin atlamayarak amiloid plaklar içinde biriken daha uzun şeklinin (A $\beta$  42) üretimini artışına yol açar. APP geni mutasyonu taşıyan aileler çok az sayıda olsa da, amiloid metabolizması üzerinden hastalığın patogenezine ışık tutabilmiş ve Down sendromu ile AH arasındaki ilişkiyi de aydınlatmıştır. Bilindiği gibi Down sendromlular 21. kromozomun üç kopyasını taşırlar (Trizomi 21). Bu hastalar 30'lu yaşlardan itibaren hemen daima AH'nin nöropatolojik değişikliklerini göstermeye başlarlar. Down'lular fazla kopya nedeniyle fazla miktarda APP üretirler. APP genindeki mutasyonlar ailesel AH'lerin az bir kısmının sebebidir. PSN1'deki mutasyonlar ailesel AH'lerin en sık sebebidir.<sup>17</sup> PSN1 ve PSN2 genlerinde 160'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Presenilinler APP'nin  $\gamma$ -sekretaz ile bölünmesinden sorumlu atipik aspartil proteaz komplekslerinin merkezi bileşenleridir. Presenilin mutasyonları amiloid  $\beta$  42/amiloid  $\beta$  40 oranını artırır. Bu değişim muhtemelen fonksiyondaki değişim neticesiyle oluşmaktadır.<sup>51</sup> PSN1 mutasyonlarının prelinik evresinde amiloid  $\beta$  42 depozisyonu erken bir bulgudur.<sup>52,53</sup> Transjenik hayvan modellerinde yapılan çalışmalar,  $\gamma$ -sekretaz aktivitesinde azalmanın, amiloid

$\beta$  depozitleri olmaksızın tau hiperfosforilasyonuna yol açıyor olabileceğini düşündürmüştür.<sup>54</sup> Presenilinlerin aksine  $\beta$ -sekretaz ile aynı olan aspartil proteaz BACE1'de AH'ye sebep olan bir mutasyon tanımlanmamıştır.<sup>55</sup> Buna göre, ailesel AH olgularında yapılan araştırmalar, amiloid kaskadı hipotezinin temelini oluşturmakta, amiloid  $\beta$  42'deki artışın tüm AH olgularından sorumlu olduğunu, NFY oluşumu, nöron dejenerasyonunu ve demansın amiloid  $\beta$  42 oluşumuna bağlı ve onu takip ederek olduğunu düşündürmektedir.<sup>17,56</sup>

Şimdiye kadar tanımlanan mutasyonlar ailesel AH'nin %50'si kadarını oluştururlar. Geri kalan %50 için henüz bulunmayan genler ve otozomal dominant olmayan ge-çiş biçimleri ileri sürülmektedir.<sup>11</sup>

Apolipoprotein E2'nin e4 aleli sporadik AH'lerde ortaya konmuş olan tek genetik risk faktörüdür.<sup>57</sup> APOE (19. kromozom),<sup>58</sup> ve  $\alpha$ 2-makroglobulin (12. kromozom) genleri<sup>59</sup> doğrudan belirleyiciler olarak değil ancak sporadik AH'de risk faktörleri olarak ortaya konmuşlardır. Kolesterolün taşınmasında rol oynayan bir enzim olan APOE üç ayrı allelik forma sahiptir: e2, e3 ve e4. Normal popülasyonda en sık e3 (%70) görülürken, e4'ün sıklığı %20'dir. AH'de e4 sıklığı ikiye katlanarak %40'a ulaşır. e4, AH riskini doza bağlı bir şekilde artırır ve hastalık başlangıç yaşını düşürür. e4 heterozigotlarında (e2-e4 ve e3-e4) AH riski, e4 taşımayanlara (e3-e3, e2-e3 ve e2-e2) göre 2 ila 3 misli artmıştır. Öte yandan, e4 homozigotlarında ise, hastalık e4 heterozigotlara göre daha erken yaşta başlar. Ayrıca, APP mutasyonlu ailesel AH olgularında e4 varlığı hastalık başlangıç yaşını erkene alır. e4'ün AH patogenezindeki rolü tam anlamıyla ortaya konamamıştır. Ancak hem amiloid  $\beta$ 'nin patolojik şaperonu olarak "nöritik plak oluşumunda" hem de tau proteininin patolojik hiperfosforilasyonuna katkıda bulunarak "nörofibriler yumak oluşumunda" rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır. APOE'nin nöronal plastisite, rejenerasyon ve onarımda rol oynadığı, bu işlevlerde e4'ün, e2 ve e3'e göre daha başarısız olduğuna ilişkin kanıtlar da mevcuttur. APOE geni olmayan (knock-out) farelerde sinaptik yoğunlukta yaşa bağlı bir azalma görülür. Kafa travması, serebrovasküler hastalık gibi beyin hasarlarından sonra e4 taşıyıcıları daha kötü prognoz gösterirler. ApoE4 varlığı, AH patolojisine katkıda bulabilecek bir dizi faktör (düşük glukoz kullanımı, mitokondriyel anomaliler ve hücre iskelet disfonksiyonları gibi) ile ilişkilidir.<sup>60</sup>  $\alpha$  2- makroglobulin ise A $\beta$  klirensinde rol oynadığı düşünülen bir proteindir. Bir risk faktörü olarak AH ile ilişkisi yeni bulgular arasındadır.

Pek çok başka polimorfizm de (örneğin CHAT, CH25H, IDE, PLAU, SORCS1, VR22) AH gelişim riskini etkileyebilir.<sup>3,61,62</sup> Yeni bir gen olan sortilin-ilişkili reseptör 1 (sortilin-related receptor 1) (SORL1) genindeki farklılıklar AH ile ilişkili bulunmuştur.<sup>63</sup> SORL1 proteini APP metabolizmasında rol oynuyor olabilir. SORL1'in ekspresyonunda azalmanın APP'yi  $\beta$ -sekretaz kompleksine kaydırıldığı ve böylelikle Amiloid  $\beta$  üretimini artırdığı öne sürülmektedir. AH riskini artırdığı en son öne sürülen gen kalsiyum homeostazi modülatörü 1 (calcium

homeostasis modulator 1) (CALHM1) geni olup, 2008'de Dreses-Werringloer ve ark. tarafından tanımlanmıştır.<sup>64</sup> Dreses-Werringloer ve ark., AH'de öncelikle etkilenen bölgenin hipokampus olmasından yola çıkarak, özellikle hipokampüste eksprese edilen ve AH gelişimi için riskle ilişkilendirilmiş<sup>62</sup> kromozomal bölgelerde bulunan genleri araştırmışlardır. Hem bu koşulları karşılayan, hem de ekstrasellüler amiloid beta seviyelerini modüle eden, böylelikle AH'de karakteristik olan amiloid  $\beta$  agregasyonu ile ilişkili olabilecek, bir gen olarak CALHM1 genini tanımlamışlardır. CALHM1 geninin kalsiyum homeostazında rol aldığı düşünülmektedir. CALHM1 proteini hücre membranı ve hücre içi organellerden endoplazmik retikulumun membranında bulunur. Artmış CALHM1 proteini ekspresyonunun hücreye kalsiyum girişini artırdığı, böylelikle sitoplazmik kalsiyum miktarını artırdığını, bunların sonucunda APP işlenmesi sırasında daha düşük seviyelerde amiloid  $\beta$  oluşumu ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Bu gende tek bir nükleotid polimorfizminin protein seviyesinde 86. aminoasit olan prolinin lösin ile yer değiştirmesine sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Normal olgularda, lösin bulunan proteini sentezleyen gen versiyonu %20 sıklığında bulunurken, AH'li hastalarda yaklaşık 2 kat daha sık bulunduğu tespit edilmiştir. Lösin aleli varlığının AH gelişme riskini %40 artırdığını öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, lösin alelinin CALHM1 fonksiyonunda bozulmaya yol açarak kalsiyum geçirgenliğini azalttığını ve ekstrasellüler amiloid  $\beta$  miktarında artışa sebep olduğunu göstermişlerdir. Literatürde daha önce yayınlanmış değişik araştırmalarda, intrasellüler kalsiyum seviyelerinin APP metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, SERCA (endoplazmik retikulum membranında yer alan bir kalsiyum kanalı)'nın inhibisyonunun sitoplazmik kalsiyum seviyesini artırdığı ve amiloid beta seviyesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>65</sup> Benzer şekilde PSN genlerinin fonksiyon kaybı neticesinde sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin etkilendiği de gösterilmiştir.<sup>66</sup> PSN 1 ve PSN2 genlerindeki mutasyonların kalsiyum girişini azaltarak, daha az plak oluşumu ile ilişkilendirilen amiloid  $\beta$  40 yerine daha fazla plak oluşumu ile ilişkilendirilen Amiloid  $\beta$  42'nin seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>50,67</sup> Tüm bu bulgulara rağmen, CALHM1'in "AH geni" olarak tanımlanması için henüz çok erkendir.<sup>61</sup> Literatürde, özellikle son 30 yılda, AH gelişim riskini etkileyebildiği öne sürülen çok sayıda 'yeni AH genleri' öne sürülmüştür. Ancak benzer çalışmaların büyük çoğunluğunun bulguları zaman içinde benzer araştırmalarla konfirme edilememiştir.<sup>62</sup>

Yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü ve Down Sendromu gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, alüminyum-demir-bakır-kurşun gibi nörotoksinlere maruziyet, östrojen eksikliği, menopoz, inflamasyon, oksidatif hasar, beslenme yetersizlikleri, homosistein yüksekliği, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi, inme, infeksiyonlar gibi çok sayıda minör risk faktörü son yıllarda tanımlanmaya başlamıştır.<sup>68</sup> Türkiye'de yapılan bir araştırmada ülkemizde AH gelişim risk faktörleri incelenmiş ve lojistik regresyon analizinin-

de kadın cinsiyet, yaş, vitamin kullanımı ve depresyon varlığının bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.<sup>69</sup> AH'de genel kabul gören kesinleşmiş risk faktörleri yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsüdür.<sup>68</sup>

Kadınlarda AH'nin daha sık görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir. Kadınların daha uzun yaşaması veya genellikle daha düşük eğitim seviyelerine sahip olmasının bu oranı artırdığı öne sürülmüşse de, yaş ve eğitim faktörlerinin elimine edildiği lojistik regresyon analizi modellerinde de kadınlarda daha fazla demansın olduğu konfirme edilmiştir. Östrojen eksikliği ve menopoz yaşı gibi faktörler araştırılmış ancak net bir ilişki ortaya konmamıştır. Östrojen eksikliği ve menopozun AH'deki rolü net değildir. Östrojen eksikliğini serebral kan akımını, nöronların stimülasyonunu, glial hücrelerin gelişimini ve ApoE ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir. Östrojenin ApoE4 heterozigotlarda E4'ün ekspresyonunu inhibe ederek demans başlama yaşını geciktirebileceği ileri sürülmüştür.<sup>70,71</sup> 2003'te yayınlanan Women's Health Initiative çalışmasında östrojen kullanan bireylerde demans riskinin arttığı saptanmış olup, AH tedavisi veya önlenmesinde önerilmemektedir.

Aile öyküsü AH riski olarak çok anlamlıdır. Birinci derece akrabada AH varlığı demans gelişme riskini 3 kat artırmaktadır.<sup>72,73</sup>

AH'de muhtemel risk faktörlerinden düşük eğitim düzeyi aslında çok sayıda çalışmada bildirilmiştir.<sup>68,74</sup> Kafa travmaları ile AH bağlantısını hem destekleyen hem de desteklemeyen çalışmalar vardır.

Nörotoksinler: alüminyum, glutamat, organik çözücüler, endüstriyel boyalar, demir-bakır-çinko-kurşun gibi bazı metallerin AH riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>72,73,75</sup> Alüminyum (Al), demir, bakır ve çinko plaklarda gösterilmiştir. Yine yüksek Al'li içme suyu olan bölgelerde daha sık AH saptanmıştır. Ancak sonradan yapılan kontrollü çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyinlerinde Al artışı saptanmamış<sup>76</sup> ve alüminyum azaltıcı tedaviler AH tedavisinde başarısız olmuşlardır. Glutamat etkisini NMDA üzerinden yapan ve intrasellüler serbest radikalleri artıran bir eksitotoksindir.<sup>77,78</sup> Glutamat eksitator toksik bir aminoasittir. AH için risk faktörleri arasında gösterilir ve patogeneizde suçlanmaktadır. Glutamatın, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve keinetin reseptörleri ile hücre içine kalsiyum geçişini düzenlediği ve fazla glutamatın daha fazla kalsiyum ve suyun hücre içine girmesine sebep olarak nörona toksik etki yaptığı öne sürülmektedir. Organik çözücülerin de glutamerjik toksisiteyi kolaylaştırabileceği yönde çalışmalar vardır.<sup>72,73</sup>

Kolesterol AH'deki amiloid plakların oluşması ile yakından ilişkilidir. Kolesterol düzeyi ile fazla APP oluşumu arasında ilişki gösterilmiştir. Statinlerin ise lipid düşürücü özelliklerinin dışında antioksidan, nitrik oksid aracılı etkilerinin, antiagregan ve antiinflamatuvar etkilerinin AH'yi önlemede etkili olabileceğini düşündüren, statinlerle kolesterol seviyesinin düşürülmesinin AH oluşma riskini %70 azalttığını öne süren çalışmalar vardır.<sup>73,79,80</sup>

Vasküler faktörler ve AH ilişkisi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Kan basıncı ve AH ilişkisi açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. Anjiyotensin konverting enzim genindeki mutasyonların ve polimorfizmlerin AH oluşması için risk faktörü olabileceği de öne sürülmüştür.<sup>81</sup> Homosistein yüksekliği arteriollerini belirgin olarak etkiler. Endotel disfonksiyonu, oksidatif hasar, nitrik oksid seviyesi değişiklikleri ve serebral mikroanjiyopati ile ilişkilidir. Framingham çalışmasının bir alt kolunda demansı olmayan kişilerde 8 yıllık takip sonunda AH oluşanlarda homosistein yüksekliği önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir.<sup>82</sup> Vitamin B12 düşüklüğünde de artan homosisteine bağlı endotel toksisitesi, NMDA reseptör inhibisyonu görülür.

İnme varlığı, vasküler demansın yanı sıra AH için de önemli bir risk faktörüdür. Öte yandan diyabetin AH için bir risk olmadığını veya düşük bir risk olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur.<sup>83,84</sup> Tip 1 diyabette AH riski tip 2'den daha fazla bulunmuştur.<sup>68</sup> Hipergliseminin amiloid depolanmasını ve agregasyonun artırabileceği, NFY'lerde glikozillenmiş son ürünlerin varlığı gibi bulgularla diyabet ve AH ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır. İleri glikozillenmiş proteinler amiloid toksisitesini artırabilir ve NFY oluşmasını kolaylaştırabilir. Hiperglisemi glukozun beyinde kullanımını etkileyerek asetil kolin üretimini baskılar. Öte yandan, diyabetiklerde sık gelişebilen hipoglisemilere bağlı nöronal hasarın demans gelişmesini kolaylaştırabileceği düşünülür.<sup>85,86</sup> Diyabetin gerçek bir risk faktörü mü yoksa yol açtığı vasküler sorunlar ve eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi ile indirekt yoldan mı AH riskini artırdığı henüz bilinmemektedir.

Hipotiroidi'nin de AH riskini artırdığı bildirilmiştir.<sup>87</sup> AH'lilerin hipokampüsünde TRH (TSH serbestleştirilen hormon) konsantrasyonunda azalma saptanmış, TRH'nın hipokampüste proteinlerin fosforilasyonunu düzenlediği ve böylelikle AH patogenezinde yer alabileceği öne sürülmüştür.<sup>88</sup>

Vitamin E ve C, karoten yetersizliği AH ile ilişkili olabilir. Rotterdam çalışmasında 5 yıllık takipte yüksek E ve C vitamini ve karoten alan bireylerde demans gelişmesinin daha az olduğu görülmüştür.<sup>78</sup> Serbest oksijen radikalleri aracılı oksidatif hasar AH'de temel nörodejeneratif mekanizmalardandır. Tüm beyin, özellikle NFY'lerin yoğun oksidatif stresle karşılaşması AH'nin patogenezinde yer almaktadır.<sup>73,77</sup> AH'de beyinde serbest radikal kaynakları, +2 değerlikli demir, aktive mikrogiallar, amiloid  $\beta$ , ileri glikozilasyon ürünleri, mitokondriyel anomaliler bulunur. Çok sayıda antioksidan kullanımının AH'de koruyucu ve tedavi edici olduğunu savunan yayınların yanı sıra,<sup>89</sup> 2003'te yapılan bir çalışmada diyetle veya dışarıdan vitamin A, C ve E vitaminlerinin alınmasının AH riskini azaltmadığı tespit edilmiştir.<sup>90</sup>

Sigara içenlerde AH gelişiminin arttığı, azaldığı ve değişmediği yönünde çalışmalar vardır. Deneysel çalışmalarda nikotin kognitif fonksiyonları artırabildiği<sup>73,88</sup> söylenece de nikotin verilerek klinik iyileşme kontrollü çalışmalarda görülmemiştir. Nikotin, amiloid  $\beta$  agregasyonunu inhibe edebileceği düşünülmektedir. Tedavide kullanılan

galantaminin nikotinik reseptör modülasyonu yapması da bu patogenezi desteklemektedir. Ancak prospektif bir çalışma olan Eurodem çalışması sigara içenlerde daha fazla AH oluştuğunu bildirmiştir.<sup>91</sup>

AH'nin uzun presemptomatik evresinin bulunması, bu dönemde önleme girişimlerinin uygulanabilmesi açısından çok uygun gözükmektedir. Böyle tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için kognitif değişiklikler olmadan gelişen nöropatolojik anomalilerin saptanması gerekli olacaktır. Bu konuda yardımcı olmak üzere, bir tioflavin T türevi olan Pittsburgh bileşiği B (Pittsburgh compound B) (PIB)'nin kullanımının AH'li bireyler ve demans oluşmamış olan bazı yaşlı bireylerdeki amiloid  $\beta$ 'nin görüntülenmesini sağladığı bildirilmiştir.<sup>92</sup> Buna göre, PIB ile yapılan görüntülemeyle prelinik ve klinik olarak AH saptanabilir. Gelecekte, yaşayan insan beyininde tau depozitlerini de görüntülenebilmesi mümkün olabilir.<sup>17</sup> AH tedavisinde, aşı veya ligand kullanarak plağın-A $\beta$  protofibrillerinin veya nöron dışında/içinde A $\beta$  oligomerlerinin toksisitesinin inhibisyonu, amiloidojenik yönde APP'nin bölünmesine aracılık eden sekretazların azaltılması ve amiloidojenik olmayan sekretazların uyarılması şeklinde sekretazların modülasyonu, muhtemel tau agregasyonunda rol alan kinazların ve fosfatazların modülasyonu araştırılmaktadır.

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığının etyolojisi, patogenezi, fizyopatolojisi, biyokimyası ve histopatolojisi konusunda öne sürülen çok sayıda faktör vardır ancak hiçbiri henüz net olarak ortaya konamamıştır. Özetle, AH'li olguların beyinlerinde hücre dışında amiloid- $\beta$ , hücre içinde nörofibriler yumak birikimi ve beraberinde nöronal kayıp söz konusudur. Ancak AH'de beyindeki nöronal ölümün sebebi bilinmemektedir. Muhtemelen amiloid- $\beta$  proteininin anormal işlenmesi, AH patogenezinde merkezi rol oynamaktadır. Ancak, AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile koreledir.<sup>13,14</sup> Amiloid ile NFY'ler arasındaki bağlantıyı anlamak AH patofizyolojisini anlamak için kesinlikle gereklidir. Gerek NFY'ler gerekse de amiloid plakları, AH patogenezinin mediatörleri değil sonuç ürünleri olabilir. Bu konuda çok sayıda çalışma halen devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
2. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 1907; 64: 146-8.
3. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1911; 4: 356-385.
4. Katzman R, Saitoh T. Advances in Alzheimer's disease. *FASEB J* 1991; 5: 278-86.
5. Taneli B, Sivrioğlu Y, Taneli T. Alzheimer disease. In: H Aydın, İT Uzbay eds. *Gülhane Psychopharmacology Symposium*. 1. Basım. Ankara: Gülhane Military Medical Academy Printing Office; 1999:31-80.
6. Evans DA, Funkenstein H, Albert Ms et al. Prevalence of Alzheimer's Disease in a community population of older persons. *JAMA* 1989; 262: 2551-2556.
7. Olhansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am* 1993; 268: 46-52.
8. Khachaturian Z. Diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Nerol* 1985; 42: 1097-1195.
9. Probst A, Brunnenschweiler H, Lautenschlager C, et al. A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 133-141.
10. Probst A, Langui D, İpsen S, et al. Deposition of  $\beta$ /A4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. *Acta Neuropathol* 1991; 83: 21-29.
11. Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 367-415.
12. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
13. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 573.
14. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 378.
15. Tanzi RE. Tangles and neurodegenerative disease a surprising twist. *N Engl J Med* 2005; 353:1853.
16. Santacruz K, Lewis J, Spires T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative Mouse model improves memory function. *Science* 2005; 309: 476.
17. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's Disease. *Science*. 2006; 314: 777-781.
18. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 815-25.
19. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702-5.
20. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 7737-41.
21. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885-90.
22. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 1131-5.
23. Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 4245-9.
24. Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kaspar DL et al.; eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw-Hill; 2005:2393-2406.
25. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron* 1994; 13: 45-53.
26. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56.
27. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283: 1571
28. Gong Y, Chang L, Viola KL, et al. Alzheimer's Disease affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10417
29. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2273
30. Keln WL, Kraft GA, Finch CE. Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends Neurosci* 2001; 24: 219.
31. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1121.



32. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992; 359: 322-5.
33. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992; 258: 126-9.
34. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 1992; 360: 672-4.
35. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science* 1994; 264:1336-40.
36. Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA et al. Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2005; 58: 730.
37. Dickson, DW. Apoptotic mechanisms in Alzheimer neurofibrillary degeneration: cause or effect?. *J Clin Invest* 2004; 114: 23.
38. Rissman, RA, Poon, WW, Blurton-Jones, M, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J Clin Invest* 2004; 114: 121.
39. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-68.
40. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
41. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Kecfe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001; 39: 381-91.
42. Choi C, Park JY, Lee J et al. Fas ligand and fasa re expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , or IFN- $\gamma$ . *J Immunol* 1999; 162: 1889-1895.
43. Genç Ş, Kızıldağ S, Genç K. İnflamatuvar uyarıların mikrogliyal TRAIL ekspresyonu üzerine etkisi. *Geriatry* 2002; 5: 44-48,.
44. Davis KL. Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. *Geriatrics* 1999; 54: 42-7.
45. Marin DB, Sewell MC, Schlechter A. Alzheimer's disease: accurate and early diagnosis in the primary care setting. *Geriatrics* 2002; 57: 36-40.
46. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 194-200.
47. Croom J, Taylor IL. Neuropeptide Y, peptide YY and aluminum in Alzheimer's disease: is there an etiological relationship? *J Inorg Biochem* 2001; 87: 51-6.
48. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-6.
49. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
50. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995; 269: 973-7.
51. Citron M, Westaway D, Xia W, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med* 1997;3: 67-72.
52. Lippa CF, Nee LE, Mori H, et al. Abeta-42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease. *Lancet* 1998; 352: 1117-8.
53. Smith MJ, Kwok JB, McLean CA, et al. Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Ann Neurol* 2001; 49: 125-9.
54. Doglio LE, Kanwar R, Jackson GR, et al. Gamma-cleavage-independent functions of presenilin, nicastrin, and Aph-1 regulate cell-junction organization and prevent tau toxicity in vivo. *Neuron* 2006; 50: 359-75.
55. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999; 286: 735-41.
56. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-6.
57. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1977-81.
58. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
59. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 1998; 19: 357-60.
60. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5644-51.
61. Tanzi RE, Bertram L. Alzheimer's Disease The latest suspect. *Nature* 2008; 454: 706-7.
62. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007; 39: 17-23.
63. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007; 39: 168-77.
64. Dreses-Werringloer U, Lambert JC, Vingtdeux V, et al. A polymorphism in CALHM1 influences Ca<sup>2+</sup> homeostasis, Abeta levels, and Alzheimer's disease risk. *Cell* 2008;133: 1149-61.
65. Green KN, Demuro A, Akbari Y, et al. SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production. *J Cell Biol* 2008; 181: 1107-16.
66. Yoo AS, Cheng I, Chung S, et al. Presenilin-mediated modulation of capacitative calcium entry. *Neuron* 2000; 27: 561-72.
67. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
68. Cankurtaran M, Arnoğul S. Alzheimer Hastalığı Risk Faktörleri. In: Arnoğul S, ed. *Geriatry ve Gerontoloji*. 1. Basım Ankara: MN Medial ve Nobel; 2006: 953-968.
69. Cankurtaran M, Arnoğul S. Alzheimer Hastalığı ve vasküler demans-ta risk faktörleri (Tez). Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatry Ünitesi Yan Dal Uzmanlık Tezi;2004.
70. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-9.
71. Tokaçer AB. Alzheimer Hastalığında hormonlar ve menopoz. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1: 49-54
72. Karaman Y. Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslar. 1. baskı. Ankara: Lebib Yalkın Matbaası. 2002.
73. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer Hastalığı. Çeviri editörü: İ. Hakan Gürvit. İstanbul: Yelkovan yayıncılık; 2001.
74. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 90-100.
75. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 635-41.
76. Munoz DG. Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease?--No. *Arch Neurol* 1998; 55: 737-9.
77. Bulut S. Alzheimer hastalığında oksidatif stres. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1: 54-62.
78. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-9.
79. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am* 2004; 39: 545-59.

80. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 705-14.
81. Richard F, Fromentin-David I, Ricolfi F, et al. The angiotensin I converting enzyme gene as a susceptibility factor for dementia. *Neurology* 2001; 56: 1593-5.
82. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-83.
83. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 661-6.
84. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 239-48.
85. Pansari K, Gupta A, Thomas P. Alzheimer's disease and vascular factors: facts and theories. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 197-203.
86. Black SE, Patterson C, Feightner J. Preventing dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28 Suppl 1: 56-66.
87. Ewins DL, Rossor MN, Butler J, et al. Association between autoimmune thyroid disease and familial Alzheimer's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35 :93-6.
88. Kurt GS. Alzheimer Hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1: 38-44.
89. Prasad KN, Hovland AR, Cole WC, et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Alzheimer disease: analysis of biologic rationale. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 2-13.
90. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 203-8.
91. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 635-41.
92. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446-52.