



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ALZHEIMER HASTALIĞINDA AMİLOİD PLAK
OLUŞUMUNDA YER ALAN PROTEİNLER**

Nejla YILDIRIM

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Benay CAN EKE**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALZHEIMER HASTALIĞINDA AMİLOİD PLAK
OLUŞUMUNDA YER ALAN PROTEİNLER

Nejla YILDIRIM

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Benay CAN EKE

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün 21L0237005
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA 2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Alzheimer Hastalığında Amiloid Plak Oluşumunda Yer Alan Proteinler” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımda yapılmış olup tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nejla YILDIRIM

Tarih: 17.01.20252024

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında

Nejla YILDIRIM tarafından hazırlanan

“ALZHEIMER HASTALIĞINDA AMİLOİD PLAK OLUŞUMUNDA YER ALAN
PROTEİNLER” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY
BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/01/2025

İmza

Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN
Başkent Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Benay CAN EKE
Ankara Üniversitesi
Danışman

İmza

Prof. Dr. Tülay ÇOBAN
Ankara Üniversitesi
Üye

İmza

Prof. Dr. Onur ERDEM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Üye

İmza

Prof. Dr. Aylin ÜSTÜNDAĞ
Ankara Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Alzheimer Hastalığında Amiloid Plak Oluşumunda Yer Alan Proteinler

Alzheimer hastalığı hafıza kaybı, bilişsel fonksiyon bozukluğu, günlük aktiviteleri gerçekleştirmede zorluk ve ileri safhalarda temel yaşam fonksiyonlarının kaybına kadar giden progresif ve zorlu nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle ancak semptomlar başladıktan sonra teşhis edilebilen bir hastalık olması, teşhis yöntemlerinin hasta uyuncu açısından pratik olmaması (PET scan, diğer görüntüleme yöntemleri), erken teşhis yöntemlerine ait bir protokol olmayışı ve ülkelerin ekonomisine büyük bir yük bindirmesi açısından da hem hastalar, hem bakım sağlayıcılar, hem de sağlık hizmeti sunan sosyal devletler zorluk yaşamaktadır. Hastalığın patolojisini tamamen geriye döndürüp hastayı iyileştiren bir tedavi seçeneği henüz yoktur. Uzun yıllardır klinikte semptomatik tedaviler uygulanmakta (galantamin, rivastigmin, donepezil, memantin ve donepezil/menatinden oluşan kombinasyon tedavisi), bu semptomatik tedaviler sadece sendromlar üzerinde hafifletici etki göstermektedir. FDA tarafından yakın zamanlarda onaylanan iki molekül de (aducanumab ve lecanemab) hastalığın erken safhalarında kullanılması şartıyla hastalığın seyrini hafifletebilmektedir.

Hastalığın temelinde yatan en önemli iki mekanizma amiloid beta kaskadı ve tau patolojisidir. Bu iki protein de agregre olma ve yanlış katlanma potansiyelleri yüksek olan peptit sayılarına ve izoformlara sahiptir. Amiloid beta beyin dokusunda yer alan sinir hücreleri etrafındaki boşluklarda senil plaklar, fosforilasyona uğramış olan tau da sinir hücresi içerisinde nörofibriler yumaklar oluşturmaktadır. Senil plaklar amiloid beta-42'den, nörofibriler yumaklar ise fosforile taudan oluşmaktadır. Bu proteinlerin plazmadan hareketle teşhis edilebilmesi için henüz sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış bir tanı yöntemi mevcut değildir. Tezimizin amacı, Alzheimer hastalığında plazmada arttığı düşünülen proteinlerin kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığını ELISA yöntemiyle tespit etmektir. 37 kontrol 24 Alzheimer hastası ile yapılan çalışmamızda A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonları ölçülmüştür. Ayrıca gönüllülerden ve hastaların vasilerinden alınan onam formları ile birlikte demografik veriler değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmenin sonucunda, artan eğitim düzeyi ile birlikte Alzheimer riskinin de artmış olduğu; artmış çay tüketiminin Alzheimer riskini azalttığı yönünde bulgular elde edilmiştir. ELISA yöntemi ile plazmada teşhis edilen A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonlarının ise hasta grubunda genel olarak kontrol grubuna göre artış gösterdiği fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Literatür tarandığında dünya genelinde yapılan geniş çaplı çalışmalardan da plazmadan hareketle teşhisin önemi anlaşılmakta; ELISA yöntemiyle plazmada A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau proteinlerinin ölçümü ise ülkemizde ilk defa yapılmaktadır. Daha fazla katılımcı ile yapılacak olan çalışmaların, plazmadan hareketle teşhis yönteminin geliştirilmesine katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

Anahtar sözcükler: amiloid beta, BACE-1, ELISA, plazma, tau.

SUMMARY

Proteins Involved in Amyloid Plaque Formation in Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease is a progressive and challenging neurodegenerative disorder that leads to memory loss, cognitive dysfunction, difficulty in performing daily activities, and, in advanced stages, the loss of basic life functions. The disease can only be diagnosed after symptoms have begun due to the underlying pathophysiological mechanisms, and the diagnostic methods are not practical from the patient's perspective (such as PET scans and other imaging techniques). Additionally, there is no protocol for early diagnostic methods, which places a significant burden on the economies of countries. As a result, patients, caregivers, and social states providing healthcare face considerable challenges. There is currently no treatment option that completely reverses the pathology of the disease and heals the patient. For many years, symptomatic treatments have been applied in the clinic (including galantamine, rivastigmine, donepezil, memantine, and combination therapy with donepezil/memantine), and these symptomatic treatments only have a mild alleviating effect on the syndromes. Two molecules recently approved by the FDA (aducanumab and lecanemab) can alleviate the course of the disease, provided that they are used in the early stages of the disease.

The two most important mechanisms underlying the disease are amyloid beta cascade and tau pathology. The two most important mechanisms underlying the disease are amyloid beta cascade and tau pathology. Amyloid beta forms senile plaques in the spaces between nerve cells in the brain tissue, and phosphorylated tau forms neurofibrillary tangles within the nerve cells. Senile plaques consist of amyloid beta-42, and neurofibrillary tangles consist of phosphorylated tau. There is no diagnostic method approved by health authorities yet to diagnose these proteins based on plasma. The aim of our thesis is to determine by ELISA method whether the proteins that are thought to increase in plasma in Alzheimer's disease create a significant difference between the control and patient groups. In our study conducted with 37 controls and 24 Alzheimer's patients, A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau and p-Tau concentrations were measured. In addition, demographic data were evaluated along with consent forms obtained from volunteers and patients' guardians. As a result of the evaluation, it was found that the risk of Alzheimer's increased with increasing education level; there have been findings that increased tea consumption reduces the risk of Alzheimer's. It was found that A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau and p-Tau concentrations detected in plasma by ELISA method generally increased in the patient group compared to the control group, but this increase was not a statistically significant difference. A review of the literature reveals the significance of diagnosis based on plasma in large-scale studies conducted worldwide; the measurement of A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau, and p-Tau proteins in plasma using the ELISA method is being conducted for the first time in our country. It is anticipated that studies with more participants will contribute to the development of the plasma-based diagnostic method.

Keywords: amyloid beta, BACE-1, ELISA, plasma, tau

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Alzheimer Hastalığı	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyoloji	1
1.1.3. Klinik Tanı Kriterleri	2
1.1.4. AH Türleri	3
1.1.5. Klinik Evreleri	6
1.1.6. AH'de Rol Oynayan Nörodejeneratif Yolaklar	6
1.1.6.1. Amiloid Kaskat Hipotezi	7
1.1.6.2. Tau Hipotezi	9
1.1.6.3. Kolinerjik Hipotez	13
1.1.6.4. Eksitotoksisite	14
1.1.6.5. Nörodejenerasyon	14
1.1.6.6. Sinaptik Kayıp	15
1.1.6.7. Vitamin B5 Eksikliği	15
1.1.7. Etiyoloji	16
1.1.7.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	16
1.1.7.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	18
1.1.8. Koruyucu Faktörler	28
1.1.9. AH'nin Bütüncül Yönetimi	31
1.1.9.1. Onaylı Farmakolojik Tedaviler	31
1.1.9.2. Yeni Tedavi Yaklaşımları	36
1.1.9.3. Onaylanan Yeni Moleküller	42
2. GEREÇ VE YÖNTEM	44
2.1. Gereç	44
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	44
2.2. Yöntem	47
2.2.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi	47
2.2.2. Araştırma Kriterleri	48
2.2.2.1. Kontrol Grubuna Dahil Edilmeme Kriterleri (Dışlama Ölçütleri)	48
2.2.2.2. Alzheimer Hasta Grubuna Dahil Olmama Kriterleri (Dışlama Ölçütleri)	48
2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması	48
2.2.4. Periferik Kandan Plazma Eldesi Protokolü	49
2.2.5. Analiz Yöntemi	49
2.3. İstatistiksel Analiz	72

3. BULGULAR	74
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri	74
3.2. Protein Konsantrasyonlarının ELISA Yöntemiyle Ölçümü ve Karşılaştırılması	81
3.2.1. Protein Konsantrasyon Tayini	81
3.2.2. Protein Konsantrasyonlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	83
3.3. Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabileceği Düşünülen Faktörlerin Karşılaştırılması	84
3.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında Mevcut Proteinlerin Birbiri ile Korelasyonu	86
3.5. Hastalıkta Etkisi Kanıtlanmış Olan Yaş Faktörünün Hastalığın Patolojisinde Yer Alan Proteinlerle İlişkisi	88
4. TARTIŞMA	91
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR	99
EKLER	117
EK-1 Etik Kurul Onayı	117
ÖZGEÇMİŞ	120

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında Alzheimer Hastalığında Amiloid Plak Oluşumunda Yer Alan Proteinlerin plazmada tayini araştırılmıştır. Çalışmamıza 37 kontrol ve 24 Alzheimer hastası dahil edilmiştir. Gönüllülere ait demografik veriler kayıt altına alınmış ve çalışmanın sonunda istatistiksel analiz yapılmıştır. Gönüllülere ait plazmalarda, Alzheimer Hastalığında rolü olan, A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Kontrol ve hasta grubu, demografik veriler ve plazma protein konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırma sonucunda artmış yaşın ve eğitim düzeyinin Alzheimer Hastalığı riskini artırdığı; çay tüketimindeki artışın riski azalttığı tespit edilmiştir. Söz konusu proteinler açısından ise kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Plazmada mevcut proteinler arasında anlamlı bir farkın olmayışı, plazmadan hareketle Alzheimer Hastalığının teşhis edilebilmesine yönelik yöntem geliştirilebilmesi için daha çok çalışma yapılması gerekliliğini göstermiştir.

Doktora programına başladığımdan bu yana değerli bilgi ve tecrübeleri ile daima yol gösteren, emeğini esirgemeyen, her anlamda, her konuda yardımcı olan, nezaketini ve desteğini her zaman hissettiren, sohbetine ve sabrına hayran olduğum, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Benay CAN EKE'ye,

Bilgi ve birikimlerini her zaman benimle paylaşan, doktora eğitimi ve çalışmalarına katkı sağlayan, Anabilim Dalımızın saygıdeğer hocalarına ve araştırma görevlilerine, 21L0237005 kodlu BAP projesi ile desteklenen bu araştırma için destekçi kuruma,

Tez çalışmamdaki büyük katkılarından dolayı Dr. Ecz. Başak Özlem PERK'e; yolumun kesiştiği ve her türlü yardıma güzel gülümsemesiyle koşan Uzm. Ecz. Ayşegül KOÇYİĞİT'e,

Bu serüvenin bana en güzel hediyelerinden biri olan Uzm. Ecz. Naile Merve GÜVEN AKSU'ya ve meslek hayatımın başlangıcında, gencecikken tanıma fırsatı bulduğum, bugüne kadar her türlü tecrübemde yanımda olan, cesaret veren, yüzümü güldüren, sözümüzün hiç bitmediği dostum Doç. Dr. Sezen YILMAZ SARIALTIN'a,

Her koşulda destek olan çalışma arkadaşım ve ağabeyim Mesut ARISAN’a,

Beraber güldüğüm ağladığım, benimle birlikte üzülp mutlu olan, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan canım dostlarım Hilal TORT, Gökçe DEMİRAY ve Gizem ÖZATKAN’a,

Varlıklarıyla bana güç veren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, iyi kötü her anımda yanımda olan canım aileme; kendisinden dürüstlüğü ve çalışkan olmayı öğrendiğim canım babam Mustafa YILDIRIM’a, karşılıksız sevgiyi ve özveriyi öğrendiğim canım annem Havva YILDIRIM’a, canparelerim ablam Neşe BURAN ve kardeşim Özgün YILDIRIM’a, canım ağabeyim Özdemir BURAN’a ve bu süreçte eğlenceye ayırmamız gereken bazı zamanları kendilerinden esirgemek zorunda kaldığım kalbim yeğenlerim Duru BURAN ve Doruk BURAN’a teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrat Derece
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACh	Asetilkolin
AChEI	Asetilkolinesteraz İnhibitörü
AH	Alzheimer Hastalığı
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid Prekürsör Protein
Aβ40	Amiloid Beta 40
Aβ42	Amiloid Beta 42
BACE-1	Beta Amyloid Protein Converting Enzyme-1
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CaM Kinaz II	Ca ²⁺ /Kalmodulin-Bağımlı Protein Kinaz II
CDK-5	Siklin Bağımlı Kinaz-5
DMT	Hastalık Modifiye Edici Terapi
EBAH	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
GBAH	Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GSK3β	Glikojen Sentaz Kinaz-3β
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HRP	Yaban Turpu Peroksidaz (Horseradish Peroxidase)
IFN-γ	İnterferon Gama
IgG	İmmüoglobulin G
IgG1 Mab	İmmüoglobulin G monoklonal Antikor
IL-18	İnterlökin 18
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IL-6	İnterlökin 6
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MAPT	Mikrotübül İlişkili Tau Proteini
mL	Mililitre
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MT	Mikrotübül

NFT	Nörofibriler Yumak
ng	Nanogram
NIA-AA	The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association
NMDA	N-metil-D-aspartat
ODAH	Otozomal Dominant Alzheimer Hastalığı
p-Tau	Fosfo Tau (Phospho Tau)
PDE	Fosfodiesteraz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pg	Pikogram
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SABC	HRP-Streptavidin konjugatı
SAH	Sporadik Alzheimer Hastalığı
SSS	Santral Sinir Sistemi
t-Tau	Total Tau
T2D	Tip 2 Diyabet
TBH	Travmatik Beyin Hasarı
TMB	3,3',5,5'-tetrametilbenzidin
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
U.S. FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
α	Alfa
β	Beta
ϵ	Epsilon
γ	Gamma
μ l	Mikrolitre

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Non-amiloidojenik ve amiloidojenik yolak	8
Şekil 1.2. Dendrit ve aksonlarda APP'nin yıkılımı ve oluşan A β plakları ve NFT'ler	9
Şekil 1.3. Amiloid kaskadı	13
Şekil 1.4. AH risk faktörleri	28
Şekil 2.1. Vortex mixer	45
Şekil 2.2. İnkübatör	45
Şekil 2.3. Orbital çalkalayıcı	46
Şekil 2.4. Otomatik pipetler	46
Şekil 2.5. A β 42 dilüsyon serisi	51
Şekil 2.6. A β 42 ELISA kit örneği	53
Şekil 2.7. A β 42 ELISA çalışma örneği	53
Şekil 2.8. A β 42 ELISA çalışma örneği	54
Şekil 2.9. A β 40 dilüsyon serisi	56
Şekil 2.10. A β 40 ELISA çalışma örneği	58
Şekil 2.11. A β 40 ELISA çalışma örneği	58
Şekil 2.12. t-Tau dilüsyon serisi	60
Şekil 2.13. t-Tau ELISA çalışma örneği	62
Şekil 2.14. t-Tau ELISA çalışma örneği	62
Şekil 2.15. BACE-1 dilüsyon serisi	64
Şekil 2.16. BACE-1 ELISA çalışma örneği	66
Şekil 2.17. BACE-1 ELISA çalışma örneği	66
Şekil 2.18. BACE-1 ELISA kit çalışma paketi örneği	66
Şekil 2.19. p-Tau dilüsyon serisi	68
Şekil 2.20. p-Tau ELISA kit örneği	70
Şekil 2.21. p-Tau ELISA kit örneği	70
Şekil 2.22. p-Tau ELISA çalışma örneği	71
Şekil 2.23. p-Tau ELISA çalışma örneği	71
Şekil 3.1. Kontrol ve hasta gruplarına ait sigara içme alışkanlığının yüzdelik dağılımı	76
Şekil 3.2. Kontrol ve hasta gruplarına ait kahve tüketim alışkanlığının yüzdelik dağılımı	77
Şekil 3.3. Kontrol ve hasta gruplarına ait çay tüketim miktarının yüzdelik dağılımı	78
Şekil 3.4. Standart A β 40 eğrisi	81
Şekil 3.5. Standart A β 42 eğrisi	81
Şekil 3.6. Standart BACE-1 eğrisi	82
Şekil 3.7. Standart t-Tau eğrisi	82
Şekil 3.8. Standart p-Tau eğrisi	83

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. A β 42 Kitine dahil olan reajanlar	50
Çizelge 2.2. A β 42 kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması	51
Çizelge 2.3. A β 42 standartlarına ait konsantrasyonlar	51
Çizelge 2.4. A β 40 kitine dahil olan reajanlar	55
Çizelge 2.5. A β 40 kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması	56
Çizelge 2.6. A β 40 standartlarına ait konsantrasyonlar	56
Çizelge 2.7. t-Tau kitine dahil olan reajanlar	59
Çizelge 2.8. t-Tau kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması	60
Çizelge 2.9. t-Tau standartlarına ait konsantrasyonlar	61
Çizelge 2.10. BACE-1 kitine dahil olan reajanlar:	63
Çizelge 2.11. BACE-1 kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması	64
Çizelge 2.12. BACE-1 standartlarına ait konsantrasyonlar	65
Çizelge 2.13. p-Tau kitinin içeriği	67
Çizelge 3.1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	74
Çizelge 3.2. Gruplara göre olguların sigara ve alkol öyküleri, çay ve kahve tüketimleri, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları yönünden frekans dağılımları	79
Çizelge 3.3. Alzheimer grubundaki olguların diğer klinik bulguları	80
Çizelge 3.4. Kontrol ve Alzheimer gruplarına göre olguların protein miktarları	83
Çizelge 3.5. Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede protein ölçümlerine ait ROC analizi sonuçları	84
Çizelge 3.6. Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi – çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	85
Çizelge 3.7. Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi – çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	86
Çizelge 3.8. Tüm olgular içerisinde protein ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	86
Çizelge 3.9. Kontrol ve Alzheimer grupları içerisinde protein ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	87
Çizelge 3.10. Tüm olgular içerisinde yaş ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	88
Çizelge 3.11. Tüm olgular içerisinde cinsiyete göre olguların protein miktarları	88

Çizelge 3.12. Tüm olgular içerisinde sigara öyküsüne sahip olanlar ile sigara öyküsüne sahip olmayanlar arasında olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar	89
Çizelge 3.13. Tüm olgular içerisinde alkol öyküsüne sahip olanlar ile alkol öyküsüne sahip olmayanlar arasında olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar	89
Çizelge 3.14. Tüm olgular içerisinde kahve tüketimi ve çay içme alışkanlığı ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	90
Çizelge 3.15. Alzheimer grubu içerisinde hastalık süresi ve evresi ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	90



1. GİRİŞ

1.1. Alzheimer Hastalığı

1.1.1. Tanım

Alzheimer hastalığı (AH), yaştın ilerlemesine bağılı olarak hafıza ve bilişte bozulma ile karakterize edilen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Uddin vd., 2020). İlk AH vakası, 1906'da Almanya'da Dr. Alois Alzheimer tarafından, giderek bilişsel yeteneklerini kaybeden ve hafıza eksiklikleri geliştiren Auguste Deter adında 51 yaşında (Mendez, 2017) bir kadında tanımlanmıştır.

Auguste Deter'in hayattayken gösterdiği bilişsel sorunlar, oryantasyon bozuklukları, yaşadığı delüzyonlar ve gösterdiği farklı davranışsal değişiklikler Alois Alzheimer'ın dikkatini çekmiştir. Auguste Deter'in ölümünden sonra Alois Alzheimer, beyni otopsi ile inceleyerek histolojik yöntemler kullanmış ve yaygın beyin atrofi ile kortikal hücre gruplarında belirli değişiklikler tespit etmiştir. Ardından hastalık tanımlanmış ve hastalığa Alois Alzheimer'ın adı verilmiştir (Uddin vd., 2020).

Klinik öncesi AH, normal bilişsel işlev ve anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinin varlığı ile karakterize edilmiştir. Preklinik aşamayı tipik olarak hafif bilişsel bozukluk (HBB) takip eder ve bu, bazı kişilerde klinik olarak belirgin demansa kadar ilerleyebilir. Nöropatolojik anormallikler ve biyobelirteç düzeylerindeki değişiklikler, AH'nin klinik belirtilerinden 15 ila 20 yıl önce başlayabilmektedir (Jia vd., 2024).

AH'nin biyolojik sistemi, merkezi ve periferik immünite ile etkileşime giren, çok alanlı genetik, moleküler, hücrel ve ağ beyin işlev bozuklukları ile ilişkilidir (Gouilly vd., 2023).

1.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yaptığı açıklama: AH'nin demansın en yaygın şekli olduğu ve dünya çapında mevcut 55 milyon demans vakasının yaklaşık %60 – 70'ini oluşturduğu yönündedir (Seath vd., 2023).

AH, gelişmiş ülkelerde geriatrik (≥ 65) popülasyonda ölüm nedenlerinde 5. sıradadır. Gelişmiş ülkelerdeki geriatrik popülasyonun yaklaşık %13'ü Alzheimer hastasıdır. Dünya çapında 44 milyondan fazla insan AH veya diğer ilişkili demans ile yaşamaktadır (Uddin vd., 2020).

Dünya çapında demanstan muzdarip hastaların sayısının yüzyılın ortasına kadar 152 milyona ulaşacağı tahmin edilmekte; özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde en büyük artışın gerçekleşmesi beklenmektedir. 2020 Alzheimer hastalığı gerçekleri ve rakamlarına göre, Amerika'da Alzheimer hastalarının sayısının (≥ 65 yaş) 2050 yılına kadar 5,8 milyondan 13,8 milyona kadar artabileceği öngörülmektedir. Son yıllarda Japon ve Çin toplumlarında yapılan araştırmalarda AH prevalansının arttığı bulunmuştur (X. X. Zhang vd., 2021).

1.1.3. Klinik Tanı Kriterleri

AH'nin klinik evresi bireyde patofizyolojik bulguların oluşmaya başlamasından birkaç yıl -belki 15 yıl- sonra ve yalnızca bireyin biyolojik verilerine dayanarak zorlukla tahmin edilebilir bir şekilde ortaya çıkabilir.

Yapılan nöropatolojik çalışmalar, çok ileri yaştaki ve biliş yeteneği sağlam olan bireylerin beyinlerinin yaklaşık %50'sinin Alzheimer tipi nöropatolojiye sahip olduğunu göstermiştir (Bianchetti vd., 2023).

The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) AH'nin tanısı ve karakterizasyonuna yönelik öneriler oluşturmak için 2011'de üç ayrı, 2018'de de tek bir çalışma grubu oluşturmuştur. NIA-AA ayrıca 2012 yılında AH'nin nöropatolojik tanısına ilişkin bir fikir birliği belgesi yayınlayan bir çalışma grubu toplamıştır. Bu çalışmaların sonunda temel ilke olarak sayılan pek çok temel prensip ortaya çıkmıştır. Bunlar, AH'nin biyolojik olarak tanımlanabilir olduğu; klinik sendromlara dayalı olmadığıdır. Hastalık uzun bir süreçtir. Asemptomatik bireylerde, beyinde patolojik değişikliklerin başlamasıyla ortaya çıkan, patolojik yükün arttığı aşamalardan geçerek ilerleyen ve sonunda klinik semptomların ortaya çıkmasına ve ilerlemesine yol açan bir sürekliliktir. Çalışma grubunun 2018'de yayınladığı dokümanda biyobelirteçler AT(N) olarak adlandırılan sınıflandırma şemasına göre patojenik süreçlerle kategorize edilir. Sekiz farklı AT(N) profili tanımlanmıştır. Bireyler, biyobelirteç profili ve klinik bozukluğun

ciddiyetine göre evrelendirilir. AT(N) sınıflandırmasında A: Agrege A β veya bağlantılı patolojik durumu, BOS'ta mevcut A β 42 ya da A β 42/A β 40 oranını, Amiloid Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'ni; T: Agrege tau (nörofibriler yumaklar (NFT)) veya bağlantılı patolojik durumu, BOS'ta fosforile tauyu (p-Tau), Tau PET'i; N: Nörodejenerasyon veya nöronal hasarı, Anatomik Fludeoksi/glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (FDG PET MRI)'yi, BOS'ta total tau (t-Tau)'yu ifade eder.

2018 yılında yayınlanan araştırma çerçevesi raporundan sonra tanı kriterlerini de etkileyen birtakım değişiklikler olmuştur. Örneğin, 2018'de temel hastalık patolojisini hedef alan bir tedavi yöntemi yokken günümüzde kabul gören az da olsa yeni tedavi yöntemleri sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır. Diğer bir değişiklik ise 2018'de yayınlanan raporda biyobelirteçler BOS veya görüntüleme yöntemlerine dayanırken, son dönemde yapılan araştırmalarda plazma bazlı biyobelirteçlerin de klinik olarak incelendiği ve bazılarının çok başarılı teşhis performansı gösterdiği ifade edilmektedir (Jack vd., 2024).

1.1.4. AH Türleri

AH'nin doğası yaş ile doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte her zaman standart bir başlangıç yaş aralığı bulunmamakta; başlangıç yaşına göre iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan biri erken başlangıçlı AH (EBAH), diğeri ise geç başlangıçlı AH (GBAH)'dir.

EBAH, demansın 65 yaşın altındaki yaşlarda kendini gösterdiği, görece erken başlangıçlı sayılan ve ailevi AH öyküsü bulunmasıyla karakterize bir durumdur. Ailevi AH, EBAH, otozomal dominant AH, erken başlangıçlı AH'nin otozomal dominant formları gibi çoklu terminolojiler, benzer durumları tanımlamak için kullanılmıştır (Wu vd., 2012).

EBAH, erken başlangıçlı nörodejeneratif demansın en yaygın nedenidir. Genç başlangıçlı demans hastalarının en az üçte birini oluşturmaktadır; geri kalanlar ise vasküler bilişsel bozukluk, frontotemporal demans, ilaçla ilişkili durumlar, Lewy cisimciği hastalığı veya otoimmün ya da enfeksiyöz nedenlerdir. (Mendez, 2019). EBAH tüm AH vakalarının % 5,5 ini oluşturur (Seath vd., 2023).

EBAH ve GBAH arasında klinik açıdan pek çok fark vardır. EBAH genç yaşta görüldüğünde sadece bir AH değildir. Birincisi, EBAH'nin, bir alt grupta doğrudan otozomal dominant geçiş ve genel olarak daha yüksek poligenik duyarlılık içeren önemli bir genetik

yatkınlığa sahip olmasıdır. Otozomal dominant ailesel EBAH formu olan hastalar sadece akrabalar arasında AH gelişimi için artmış bir riske sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda baş ağrısı, miyoklonus, nöbetler, yürüme anormallikleri, psödobulber felç veya hiperrefleksi gibi atipik klinik özelliklere de sahip olabilir. İkincisi, EBAH'de genel bozulma, GBAH'ye (Apolipoprotein E ile ilişkili olan hariç) kıyasla daha hızlıdır. Birçok çalışma, EBAH'li hastaların potansiyel olarak daha agresif bir klinik gidişata sahip olduğunu göstermektedir. Üçüncüsü, EBAH'ye sahip olan hastalar tanıdan önce daha uzun bir hastalık süresine sahiptir (yaklaşık 1.6 yıl), bu da muhtemelen kaçırılmış veya gecikmiş tanıyı veya tanı için daha büyük bir değerlendirme gerekliliğini yansıtır. Dördüncüsü, EBAH hastalarında demans için bir risk faktörü olarak travmatik beyin hasarı (TBH) öyküsü olma olasılığı daha yüksektir. Ancak EBAH hastalarında serebrovasküler risk faktörleri, dolaşım problemleri, diyabet ve obezite GBAH hastalarına göre azalmıştır. Belki de en önemlisi, EBAH'nin genel klinik profilinin, GBAH'den oldukça farklı olmasıdır. EBAH hastalarının büyük bir kısmı, GBAH'de görülen olağan amnestik bozukluktan ziyade dil, görsel-uzaysal veya diseksekütif fenotiplerle kendini gösterir (Mendez, 2019). Anlamlı derecede daha büyük bir oranda dil bozuklukları, apraksi ve görsel-uzamsal eksiklikleri içerdiği, hastaların amnestik olmayan belirtiler sergilediği gözlemlenmiştir (Seath vd., 2023). Bununla birlikte, hafıza dışı semptomlar EBAH'ye özgü değildir. Licht ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada EBAH'ye kıyasla GBAH'de sözel akıcılık ve motor-yürütme puanlarının daha zayıf olduğu gözlemlenmiştir. EBAH dikkate alındığında, klinisyenler genellikle hastalığın ailesel formu ile ilgilenirler. Araştırmacıların hepsi olmasa da bazıları, Alzheimer'ın orijinal hastası Auguste Deter'de bir Presenilin 1 (PSEN1) mutasyonu olduğunu düşünmüşlerdir. Gerçekte, EBAH hastalarının büyük çoğunluğu ailesel olmayan veya sporadik bir forma sahiptir. EBAH hastalarının yalnızca yaklaşık %11'i (geç başlangıçlı form da dahil olmak üzere tüm Alzheimer hastalarının toplamının yaklaşık %0,6'sı), bilinen üç otozomal dominant mutasyondan biriyle ilişkili ailesel AH'ye sahiptir: Amiloid prekürsör protein (APP), PSEN1 veya Presenilin 2 (PSEN2). EBAH'li bireylerde bu genleri tarayan çalışmalar, APP için %0,8, PSEN1 için %1,1 ve 65 yaşından sonra bile ortaya çıkabilen PSEN2'nin potansiyel patojenik varyantları için %13'e varan bir prevalans bildirmektedir. Ailesel AH'nin bu formları genellikle, EBAH başlangıç yaşı benzer olan, kırklı veya ellili yaşlardaki bir ebeveyninden miras alınır (Mendez, 2019).

GBAH

AH vakalarının büyük çoğunluğunu GBAH oluşturur. Heterojen semptomlara ve etiyolojiye sahiptir. Düşük riskli, nispeten yaygın varyantların kombinasyonundan kaynaklanan poligenik risk ile ilişkilidir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları çok sayıda GBAH risk varyantı tanımlamıştır, ancak çok azı deneysel olarak doğrulanmıştır; fizyolojik mekanizmalar, en güçlü tek risk varyantı olan Apolipoprotein E (ApoE) geninin $\epsilon 4$ aleli için bile aydınlatılamamıştır (Sasner vd., 2023).

ApoE lipid metabolizmasında, nörobiyolojide ve nörodejeneratif hastalıklarda merkezi rolleri olan multifonksiyonel bir proteindir. Lipid homeostazında ve nöronal homeostazda farklı etkileri bulunur. ApoE $\epsilon 2$, ApoE $\epsilon 3$ ve ApoE $\epsilon 4$ olmak üzere üç majör izoformu vardır. ApoE'nin önemli işlevlerinden biri plazma veya interstisyel sıvılardaki lipoproteinlerin veya lipid komplekslerinin spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasına aracılık etmektir (Huang ve Mahley, 2014).

ApoE $\epsilon 3$ en yaygın aleldir ve nörodejeneratif hastalık riski açısından nötr kabul edilir. ApoE $\epsilon 3$ ile karşılaştırıldığında ApoE $\epsilon 2$ 'nin hiperkolesteremiye, kardiyovasküler hastalıkları, makula dejenerasyonunu ve bazı kanser risklerini artırdığı bulunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmada ise ortak ApoE alellerinin obezite, karaciğer hastalığı, kronik hava yolu tıkanıklığı ve tip 2 diyabet (T2D) de dahil olmak üzere çok sayıda riskli durum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (L. G. Yang vd., 2023).

ApoE $\epsilon 4$ 'ün AH patogenezi ile genetik bağlantısı, bu apolipoproteininin nörobiyoloji ve nörodejeneratif hastalıklardaki önemine yeniden odaklanılmasına neden olmuştur. ApoE'nin $\epsilon 4$ varyantı, GBAH için bilinen en güçlü genetik risk faktörüdür. Sporadik Alzheimer Hastalığı (SAH)'na sahip bireylere göre $\epsilon 4$ 'lü bireylerin hastalığa daha erken yaşta yakalanma riski daha yüksektir. Ek olarak $\epsilon 4$ varyantı, AH'den bağımsız olarak Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve serebral amiloid anjiyopati gibi sinükleinopatilerin riskini artırır. $\epsilon 4$ varyantına sahip bireylerin felç, TBH ve 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) sonrasında da daha kötü sonuçlara sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. ApoE $\epsilon 4$ 'ün küresel alel sıklığı %13,7'dir ve bu oran ApoE $\epsilon 4$ 'ün küresel insan

sağlığı üzerindeki geniş çaplı etkisinin altını çizmektedir. Buna karşılık, ε2 varyantına sahip bireyler AH gelişimine karşı oldukça korunmaktadır (Huang ve Mahley, 2014).

1.1.5. Klinik Evreleri

NIA-AA'nın çalışma grubunun en son yayını AH araştırma çerçevesi için 2 klinik evreleme şeması önermektedir: Birincisi bilişsel olarak bozulmamış, HBB ve demanstan oluşan yaygın olarak kullanılan klinik sendromlar; ikincisi ise sayısal bir klinik evreleme şemasıdır. AH spektrumunda (anormal amiloid, A+) bulunan kişiler için 1 ila 6; burada 1 ila 3. aşamalar demans öncesi durumu ve 4 ila 6. aşamalar demansı karakterize eder.

Sayısal klinik evreleme şeması, mevcut olan bilişsel ve işlevsel performansın yanı sıra bilişsel veya nörodavranışsal gerilemeyi de içerir. Sayısal klinik evreleme şemasının amacı, randomize kontrollü araştırmaların tasarımına yardımcı olmak, dahil etme kriterlerini ve sonuçlarını değerlendirirken kesin olmayan sendromik etiketlerden kaçınmak ve HBB kriterlerini karşılamayan bilişsel olarak bozulmamış bireylerde hafif klinik değişikliklerin çok erken aşamalarına bir miktar yapı kazandırmaktır (Petersen vd., 2021).

Yapılan başka bir çalışmada ise AH 7 evrede sınıflandırılmıştır. Bunlar:

- 1) Bilişsel bozukluk yok
- 2) Çok hafif bilişsel gerileme
- 3) Hafif bilişsel gerileme
- 4) Orta derecede bilişsel gerileme (erken evre demans)
- 5) Orta derecede şiddetli bilişsel gerileme (erken orta dönem demans)
- 6) Şiddetli bilişsel gerileme (geç orta dönem demans)
- 7) Çok ciddi bilişsel gerileme (son evre demans)'dir (Rasmussen ve Langerman, 2019).

1.1.6. AH'de Rol Oynayan Nörodejeneratif Yolaklar

AH'nin altta yatan patolojisini açıklamak için örtüşen çeşitli mekanizmalar önerilmiştir ve hem mevcut hem de gelecekteki potansiyel tedaviler bu yolakların modifikasyonuna dayanmaktadır.

1.1.6.1. Amiloid Kaskat Hipotezi

AH'de majör bulgu ekstraselüler A β plaklarıdır.

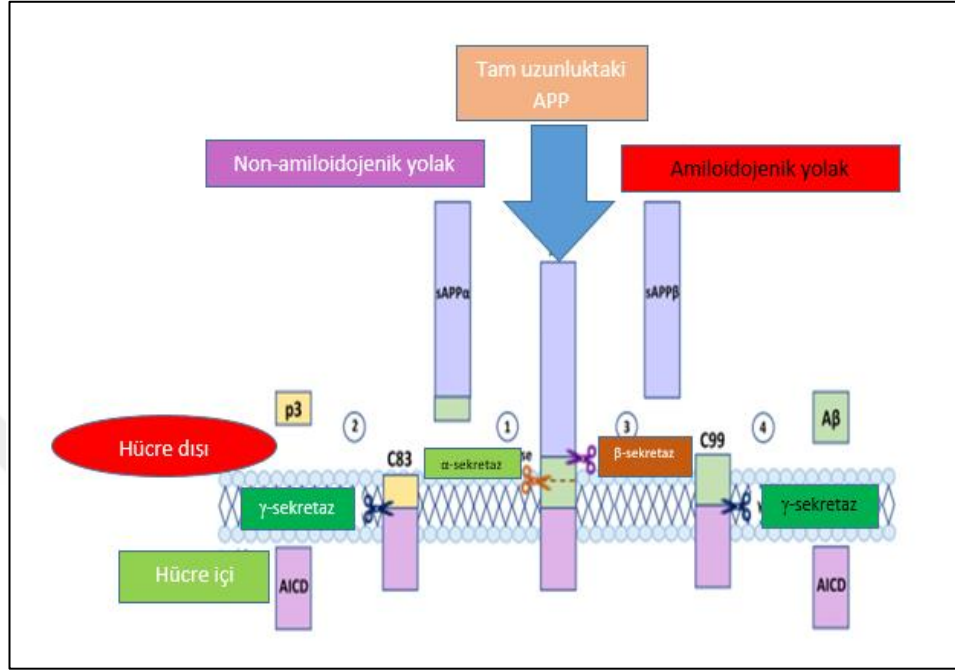
AH'nin patofizyolojisi ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, tam uzunluktaki APP'nin plazma membranına veya diğer intraselüler membran organellerine yerleşmesi ve bölünmeye uğramasına odaklanmaktadır. Membran bağımlı APP'nin yıkılımı iki yolla olur. Bunlardan biri amiloidojenik yolak diğeri ise en yaygın olan non-amiloidojenik yolaktır. APP'nin işlenmesinde üç sekretaz enzimi merkezi rol oynar: α -, β - ve γ -sekretazlar.

Non-amiloidojenik yolak α -sekretazın, N-terminalli ekstraselüler çözünür APP bölgesini (sAPP α) ve membrana bağlı C83 fragmanını keserek serbest bırakmasıyla başlar. α -sekretaz APP'de yer alan "A β bölgesi"nin ortasını keser; dolayısıyla bu bölünme A β 'nin daha fazla oluşumunu engellemiş olur. Ekstraselüler sAPP α , APP prosesinin amiloidojenik yolundaki adımlardan birinden sorumlu enzim olan beta-site APP parçalayan enzim 1 (β -Site APP-cleaving enzyme (BACE-1))'in inhibisyonu yoluyla A β üretimini azaltabilir. Böylece, sAPP α amiloidojenik olmayan yolu uyarır.

Amiloidojenik yoldaki ilk bölünme, BACE-1 olarak da bilinen β -sekretaz tarafından gerçekleştirilir. Bu bölünme, ekstraselüler çözünür APP β (sAPP β) fragmanını ve membrana bağlı C99 alanını üretir. Çeşitli çalışmalarda anormal A β üretimi için BACE-1'in önemi gösterilmiştir. Dikkate değer bir şekilde, AH için fare modelleriyle yapılan deneyler, BACE-1 geni susturulduğunda amyloid betanın tamamen yok olduğunu ortaya koymuştur. β -sekretaz, karmaşık yollara ve çeşitli hücrel yönlendirmelere sahip, membranla ilişkili bir enzimdir. BACE-1 endoplazmik retikulumda bir proenzim olarak sentezlenir. Bu enzim, amiloidojenik olayları tetikleyebilmesi için gerekli olduğu gösterilen, palmitoilasyon, glikozilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon dahil olmak üzere golgideki çeşitli translasyon sonrası modifikasyonlardan sonra tam aktivitesini kazanır.

Her iki yolaktaki ilk yıkımlar: Non-amiloidojenik yoldan membran bağımlı C83; amiloidojenik yoldan ise membran bağımlı C99 fragmanlarının oluşmasına neden olur. C83 ve C99 fragmanlarının fizyolojik rolü hala karakterize edilememiştir. Her iki fragman da γ -sekretazın substratıdır. C83 veya C99'un γ -sekretaz tarafından bölünmesi, amiloidojenik ve amiloidojenik olmayan her iki senaryoda da APP intraselüler alanının (AICD)

üretilmesine neden olur. AICD, diğer proteinlere bağlanmayı kolaylaştıran YENPTY motifini içeren bir transkripsiyon faktörü olarak bilinir. AICD'nin, hücre içi APP trafiğini teşvik eden APP prosesinin düzenleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Non-amiloidojenik ve amiloidojenik yolak (Orobets ve Karamyshev, 2023)

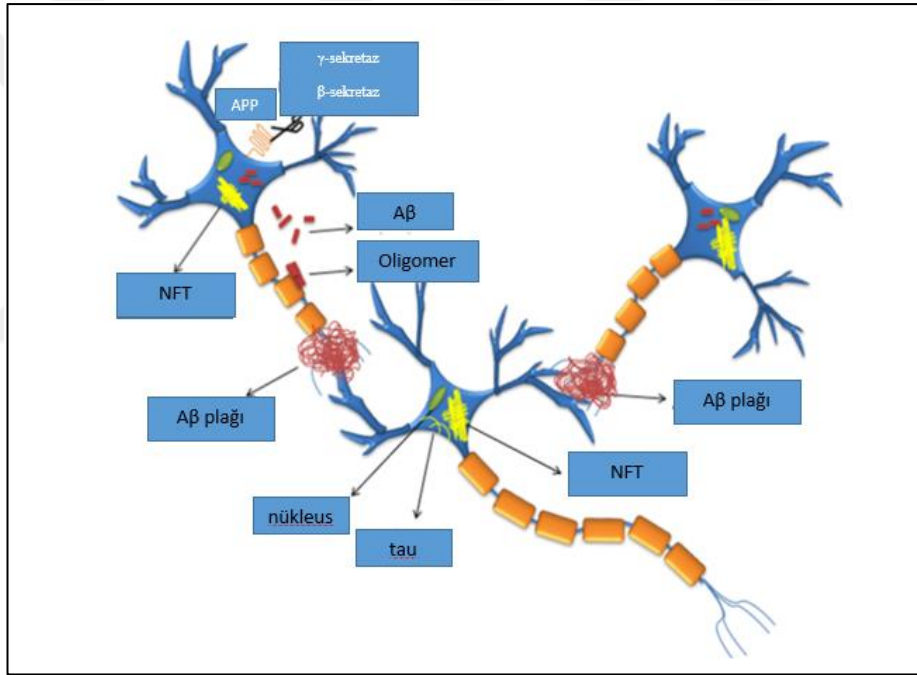
γ-sekretazın lokasyonu plazma membranı ile sınırlı değildir; ayrıca mitokondri ve lizozom membranlarının yanı sıra erken ve geç endozomlarda da bulunur. Bu enzim kompleksinin her yerde mevcut lokalizasyonu, potansiyel Aβ üretimi için mevcut birçok hücre içi lokus ile APP'nin oldukça karmaşık işlenmesi fikrini destekler. Dikkat çekici bir şekilde, amiloidojenik yolak endozomal sisteme bağlı iken non-amiloidojenik yolak ağırlıklı olarak plazma membranı ile ilişkilidir.

Aβ, APP prosesinin amiloidojenik yolağındaki son ürünlerden biridir. 37-43 amino asitten oluşan küçük bir peptiddir. Aβ42, bilinen en zararlı izoformudur. Aβ peptidleri, AH'nin karakteristik özelliği olan ekstraselüler çözünür oligomerler, plaklar ve çözünmeyen fibriller oluşturabilir. Bu akümülyasyon nöroinflamasyon, sitotoksik etkiler ve nöron ölümü gibi patolojik olaylara yol açar (Orobets ve Karamyshev, 2023).

Senil plaklar, nöritik, yaygın, yoğun çekirdekli veya klasik ve kompakt tipte plaklar dahil olmak üzere farklı morfolojik formlara sahip hücre dışı Aβ birikintileridir. β-sekretaz

ve γ -sekretaz gibi proteolitik bölünme enzimleri, transmembran APP'den A β petidinin oluşmasına neden olurlar.

Aynı zamanda bu enzimler APP'yi 43, 45, 46, 48, 49 ve 51 amino asit gibi çeşitli amino asit parçalarına da ayırır. Bu fragmanlar daha sonra son formlar olan A β 40 ve A β 42'ye evrilir. Amiloid plaklarının oluşumuna yol açan büyük ve çözünmeyen amiloid fibrillerin yanı sıra, beyin boyunca yayılabilen çözünür oligomerler gibi farklı A β monomer türleri de bulunmaktadır. A β , nörotoksisite ve nöral işlevlerde önemli bir rol oynar; bu nedenle serebral korteks, amigdala ve hipokampusta daha yoğun plak birikimi yaygındır. Ayrıca, bilişsel bozuklukların yanı sıra astrositlerin ve mikrogliaların aktive olmasına, akson ve dendrit hasarına ve sinaps kayıplarına yol açabilir (Breijyeh ve Karaman, 2020).



Şekil 1.2. Dendrit ve aksonlarda APP'nin yıkılımı ve oluşan A β plakları ve NFT'ler (Maisam vd., 2023)

1.1.6.2. Tau Hipotezi

Bilinen diğer bir öne çıkan bulgu ise hiperfosforile tau (p-Tau) proteininden oluşan intraselüler NFT'lerdir.

Giderek artan kanıtlar, bilişsel işlev bozukluğunun ve hastalığın şiddetinin tau patolojisiyle daha fazla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Taunin ekspresyonu ve fonksiyonu

Tau ilk olarak 1975 yılında keşfedilmiştir. Mikrotübül ile ilişkili bir protein olarak, santral sinir sistemi (SSS) boyunca nöronlarda yüksek ve çözünür bir seviyede eksprese edilir. Tau ağırlıklı olarak nöronların aksonlarında bulunur. Taunin önemli bir işlevi, mikrotübüllere bağlanmak, montajı geliştirmek ve nörit büyümesinde, hücre şekli ve polaritesinde ve hücre içi taşımacılıkta (nörotransmitterler gibi) önemli roller oynayan mikrotübüllerin stabilitesini düzenlemektir.

İnsan tau proteini, 17q21 kromozomu üzerindeki 16 ekzon içeren mikrotübül ilişkili tau proteini (MAPT) geni tarafından kodlanmaktadır. İnsan beyinde, tau geninin 2 ve 3 numaralı eksonlarının alternatif bir şekilde birleştirilmesi, 0, 1 veya 2 N-terminal tekrarına (0N, 1N, 2N) sahip üç izoform üretirken, ekson 10'un yokluğu veya varlığı, üç (3R) veya dört (4R) karboksil terminal mikrotübül bağlama alanına sahip olan tau türlerinin oluşmasına neden olur. Böylece insan beyinde altı ana tau izoformu eksprese edilir ve uzunlukları 352 ile 441 amino asit arasında değişir. Tau izoformlarının ekspresyonu gelişimsel olarak düzenlenir. Normal yetişkin beyinde, altı izoformun tamamı yaklaşık olarak eşmolar 4R ve 3R izoformlarıyla mevcutken, insan fetal beyinde yalnızca 0N3R tau eksprese edilir. 4R tau izoformları, mikrotübüllere bağlanırken 3R izoformlarından daha yüksek afinite sergilemektedir.

Çalışmalar, tau genindeki bazı bilinen mutasyonların, ekson 10'un alternatif bağlanmasını etkilediğini, bunun da primer tauopatilerin önemli bir özelliği olan 4R:3R oranının değişmesine yol açtığını göstermiştir. Birincil tauopatiler, baskın frontal ve temporal lob atrofisi ile birlikte nöronal ve glial tau kapanımları ile karakterize edilen bir frontotemporal lobe dejenerasyon bozuklukları alt grubudur. Fibrillenmiş tau izoformuna (3R veya 4R) göre birincil tauopatiler: 3R tauopatileri (Parkinson gibi), 4R tauopatileri (Kortikobazal Dejenerasyon ve ilerleyici supranükleer palsi gibi) ve karışık 3R/4R tauopatileri olmak üzere üç ana alt tipte sınıflandırılabilir. AH, ekstraselüler amiloid plakların bir sonucu olarak ortaya çıkabilen tau patolojisi nedeniyle ikincil bir tauopati olarak kabul edilir. Alzheimer'lı beyinlerde tau, 3R ve 4R taudan oluşan NFT'ler veya nöropil iplikleri halinde toplanır. Çözünmeyen tau fibrillerinin oluşumu uzun süredir AH'de önemli bir toksik olay olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, çok sayıda çalışma, "göremediğimiz tau" [25] olarak adlandırılan daha küçük, çözünür ve fibriller olmayan tau oligomerlerinin, nörotoksitede ve SSS'deki tau hasarının yayılmasında daha kritik bir rol oynadığını göstermiştir. MAPT genindeki mutasyonlar Kromozom 17 ile bağlantılı

frontotemporal demans ve parkinsonizme yol açar, bu da tau mutasyonlarına bağlı tau işlev bozukluğunun nörodejenerasyonu indüklediğine dair kanıt sağlar.

Son çalışmalar, vahşi tip taunun veya insan P301L-mutant taunun aşırı ekspresyonunun, fibril oluşumundan bağımsız olarak sinir ağı aktivitesini inhibe ettiğini bulmuştur. Aşırı ekspresyonlarının baskılanmasının, fibriler tau ile değil, çözünebilir tau ile ilişkili olan ağ aktivitesinin inhibisyonunu hafiflettiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, endojen taunun inhibisyonu, AH benzeri Aβ patolojisine sahip bir fare modeli olan APP/PSEN1 farelerinde davranışları iyileştirmiş ve nöronları toksisiteden korumuştur. Bu bulgular, çözünen oligomerik taunun nörodejenerasyonda, "görebildiğimiz tau" olan çözünmeyen fibriler taudan (NFT dahil) daha önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

İnsanlarda taunun transkripsiyon sonrası modifikasyonları

Tau proteini, fosforilasyon, N-bağlı glikozilasyon (N-glikosilasyon), O-bağlı N-asetilglukozaminilasyon (O-GlcNAsilasyon), glikasyon, ubiquitinasyon, kesme, nitrasyon ve oksidasyon dahil olmak üzere mikrotübüllerle etkileşimleri düzenlemek için çeşitli transasyon sonrası modifikasyonlara uğrar. Seksenden fazla serin ve treonin kalıntısı ve beş tirozin kalıntısı, insan taunun en uzun izoformu üzerindeki potansiyel fosforilasyon bölgeleri olduğundan, fosforilasyon, tau için en yaygın şekilde çalışılan transasyon sonrası modifikasyondur. Taunun normal fosforilasyon durumu nöronal esneklik için kritik öneme sahiptir.

Bununla birlikte, patolojik koşullar altında, hiperfosforilasyon gibi çeşitli ve oldukça artan transasyon sonrası modifikasyonlar, taunun mikrotübüller ile etkileşimini dengesizleştirir ve taunun sitoplazmada birikme kapasitesini artırır, mikrotübül dayanıksızlığına ve taşıma işlev bozukluğuna yol açar. Normal yetişkin beyinde tau molü başına 2-3 mol fosfat bulunur, ancak AH'li beyinde tau proteini iki ila üç kat hiperfosforile edilmiştir. Çalışmalar, taudaki bireysel yanlış mutasyonların, potansiyel fosforilasyon bölgelerini değiştirdiğini ve mutasyona uğramamış tau ile karşılaştırıldığında fosforilasyon seviyelerini artırdığını göstermiştir.

p-Tau, mikrotübülleri stabilize etme yeteneğini kaybeden tau proteininin anormal toplanmasına yol açarak nöronal fonksiyonu bozar. Ayrıca tau agregatlarının prion benzeri tohumlama ve yayılma özelliklerine sahip olduğu gösterilmiştir (Chen ve Yu, 2023).

Patojenik tau, hastalıklı nöronlardan salınabilir, daha sonra daha önce etkilenmemiş normal nöronlar tarafından alınabilir ve normal nöronlarda patojenik tau üretimine neden olabilir. Patojenik taunun bu özelliği hastalığın ilerlemesine ve daha geniş klinik semptomlara yol açar (Mudher vd., 2017).

Anormal hiperfosforilasyona ek olarak, taunun diğer translasyon sonrası modifikasyonları da hastalık durumlarında tau fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Örneğin, azalmış tau O-glikosilasyonu, fosforilasyonun artmasına neden olabilirken, O-glikosilasyonun artması, tau fosforilasyonunun derecesini azaltır. Ayrıca taunun asetilasyonu nörodejenerasyonun erken patolojik bir özelliğidir. Asetillenmiş tau, taunun degradasyonunu engeller, patolojik agregasyonu ve yayılmayı teşvik eder ve tauopatiye katkıda bulunur. İzomerizasyon ve kesilme gibi diğer translasyon sonrası modifikasyonların, eşleştirilmiş sarmal filamanları teşvik ettiği ve stabilize ettiği gösterilmiştir.

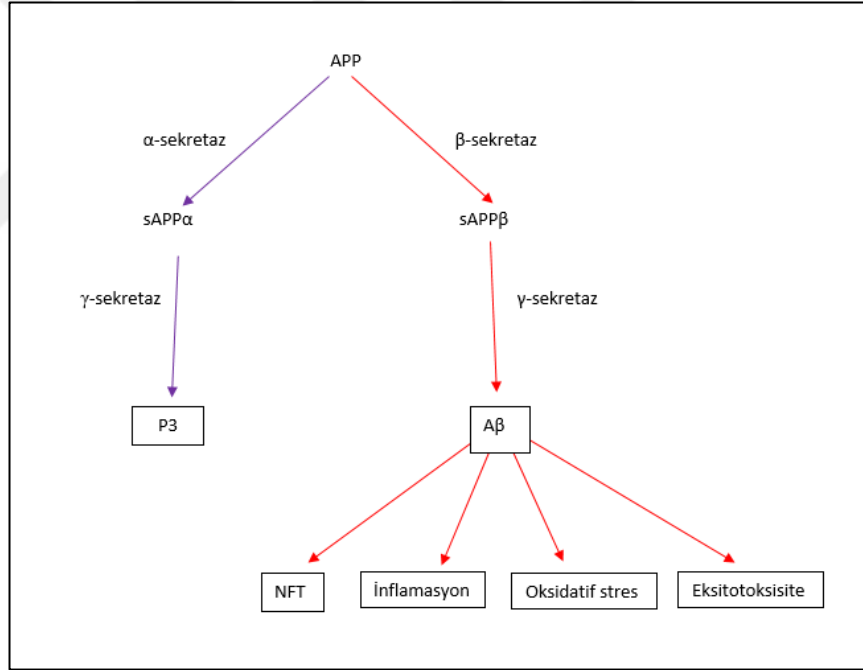
Taunun metilasyonu taunun agregasyonunu baskılayabilir. Alzheimer nörofibriler dejenerasyonunda taunun bu translasyon sonrası modifikasyonlarının kesin mekanizması belirsizdir.

Çalışmalar, fibriler proteinlerin birikmesiyle ilişkili AH ve diğer bulaşıcı olmayan nörodejeneratif bozuklukların, prion hastalığına benzer özellikler sergilediğini ileri sürmektedir. Tau ve A β dahil olmak üzere anormal yanlış katlanmış proteinlerin transferi, hücreler arasındaki patolojik yayılımın ortak bir özelliğine sahiptir. Postmortem çalışmalar, AH'de tau patolojisinin yayılmasının öngörülebilir bir model izlediğini ve Braak evrelemesi (I-VI) ile tanımlanan farklı AH evrelerinin nöropatolojik tanısına izin verdiğini göstermiştir. Başlangıçta entorhinal kortekste gelişen NFT'ler ve nöropil iplikleri, daha sonra hipokampusta gelişir ve hastalık ilerledikçe yavaş yavaş ek beyin bölgelerini ve sonunda da neokorteksi etkiler (Chen ve Yu, 2023).

A β ve taunun sinerjistik etkisi

Tau, mikrotübül (MT) bağlayıcı bir proteindir ve birçok bölgedeki tau fosforilasyonu, taunun MT'lere bağlanmasını kontrol eder. Tanımlanan fosforilasyon bölgeleri, N-terminal bölgesinde, tekrar bölgesinde ve C-terminal bölgesinde bulunur. Bu bölgeler, A-kinaz, C-kinaz, siklin bağımlı kinaz-5 (CDK-5), Ca²⁺/kalmodulin-bağımlı protein kinaz II (CaM kinaz II), glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK3 β) ve mitojen aktif protein kinaz dahil olmak üzere çeşitli enzimler tarafından fosforile edilir. Bu kinazlar patolojik koşullar altında, tau proteininin

hiperfosforilasyonuna katkıda bulunur. Bu durum tau proteininin MT'lerden ayrışmasına ve NFT'lerin oluşumuna neden olur. p-Tau proteini, hücre iskeleti proteinlerinde anormal artışlara, aksoplazmik taşıma bozukluklarına ve nöronal dejenerasyona neden olur. Tau hiperfosforilasyonu, CDK-5 ve GSK3 β gibi deregüle Ser/Thr kinazların ürünüdür. Tau proteini, A-kinaz, C-kinaz, CDK-5 ve CaM kinaz II tarafından prefosforilasyona uğrar ve ardından GSK3 β tarafından fosforile edilir. A β ise, CDK-5 ve GSK3 β 'nin aktivasyonuna aracılık ederek taunun hiperfosforilasyonunu hızlandırır. A β ile ayrılmaz bir şekilde ilişkili olan GSK3 β , taunun fosforilasyonunda önemli bir faktördür ve tau kaynaklı nörotoksiteyi şiddetlendirir. Ser262'deki tau fosforilasyonu, A β 42'nin neden olduğu tau toksisitesi için eşit derecede kritiktir. Sonuç olarak, toplanmış A β , birçok Ser/Thr bölgesinde taunun fosforilasyonunda rol oynayan GSK3 β ve CDK-5'in aktivitesini artırarak tau hiperfosforilasyonunu indükler. p-Tau proteini MT'lerden ayrılır ve nörofibriler dejenerasyona neden olan NFT'leri oluşturma olasılığı daha da yükselir (H. Zhang vd., 2021).



Şekil 1.3. Amiloid kaskadı (Massoud ve Léger, 2011)

1.1.6.3. Kolinergik Hipotez

AH'de ilk atılım, 1970'lerde, kolin asetiltransferaz enzimidaki eksikliklerin aracılık ettiği ve bunun kolinergik bir eksiklikten kaynaklandığının Alzheimer hastalarının beyinlerinde gösterilmesiyle gelmiştir. Bu, asetilkolinin (ACh) hafıza ve öğrenme üzerindeki

etkisinin tanınmasıyla birlikte, AH'nin mekanizmasında kolinerjik hipoteze yer verilmesine yol açmıştır ve terapötik olarak kolinerjik aktiviteyi arttırmaya yönelik girişimleri uyarmıştır. Kolinerjik tükenme, nörodejeneratif kaskadın geç bir özelliğidir (Briggs vd., 2016).

1.1.6.4. Eksitotoksisite

Glutamat, beyinde bulunan başka bir nörotransmitterdir. Nörotransmitter glutamata yüksek oranda maruz kalma veya N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün gereğinden fazla uyarılması olarak tanımlanan eksitotoksisite, AH'nin ilerleyici nöronal kaybında önemli bir role sahiptir. Bu süreç sonunda kolinerjik nöron kaybı oluşur. Bu nedenle hücrelere aşırı kalsiyum akışı olduğu düşünülmektedir. Hücre içerisinde oluşan kalsiyum fazlalığı ise hücre ölümü ile sonuçlanır (Srivastava vd., 2021).

1.1.6.5. Nörodejenerasyon

Olayların sırası belirsiz kalsa da, hem A β plaklarının hem de NFT süreçlerinin varlığı şüphesiz AH ile ilişkili nörodejeneratif süreçleri hızlandırmaktadır. Başlangıçta, A β plaklarının ve NFT'nin ortaya çıkmasından önce, A β 'nin çözünür agregatlarının varlığı, sinapsların, dendritik omurganın ve nöronların tahrip olmasına; glutamat, ACh ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) ana sistem nörotransmitterlerinin işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Buna dendritik, sinaptik ve aksonal dejenerasyonun neden olduğu ilerleyici kolinerjik innervasyon kaybı da dahildir.

A β plakları ve NFT, glutamaterjik eksitotoksisiteye neden olurlar ve glutamaterjik sinapsları ve plastisite sürecini değiştirirler. Kolinerjik ve glutamaterjik sistemler hafızanın işlenmesi, öğrenme ve bilişin diğer yönleri için önemlidir ve nöronal esneklikte önemli bir rol oynar. Glutamaterjik ve kolinerjik eksiklikler AH'deki bilişsel bozulmayla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Aslında kolinerjik eksiklik, klinik semptomların varlığından önce, AH'nin erken histopatolojik aşamasında ortaya çıkar. A β 'nin patojenik çözünebilir agregatları AH dizisinde erken ortaya çıktıklarından, terapötik ve teşhis için ilginç hedefleri temsil edebilirler.

Artan beyin kolesterol düzeyleri ve genel olarak dislipidemiler AH insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezitenin etiyolojisine benzer şekilde, lipid homeostazındaki bu değişikliklerin zamanla yaşa bağlı nörodejenerasyon ve

AH riskini artırabileceği varsayılabilir. Dislipidemiler aynı zamanda AH gelişiminde insülin direnci/hiperinsülinemi ile bağlantılı olan obezite ile de ilişkilidir. Beyin insülin direncinin, nörofibriler yumak ve amiloid plak oluşumunun hücrel ve moleküler mekanizmalarına dahil olduğu gösterilmiştir, bu da AH'nin tip III diyabet olarak anılmasına yol açmaktadır. Bu çalışmalar, optimal beyin lipid durumunu korumaya yönelik önleyici stratejilerin, nöronal fonksiyonların ve sinaptik plastisitenin korunmasında, dolayısıyla AH riskinin azaltılmasında yararlı olabileceğini açıkça göstermektedir. Lipitler, diyet müdahalesinin uygun lipid homeostazisini sağlamak için oldukça basit bir yolu temsil etmesi nedeniyle başka bir avantaj sağlar (E. Passeri vd., 2022).

AH patogeneğinde yukarıda bahsedilmiş olan nörodejeneratif mekanizmalar sıklıkla rol oynar. Bu nedenle nöroprotektif stratejilerin uygulanması hem AH başlangıcını hem de AH ilerlemesini geciktirmeyi amaçlamaktadır. Genel olarak üç nöroprotektif aday tartışılmaktadır: Antiepileptik ilaçlar, NMDA reseptör modifikasyonu ve omega 3 çoklu doymamış yağ asidi takviyeleri. Bu adayların klinikte kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Yu vd., 2021).

1.1.6.6. Sinaptik Kayıp

Limbik sistem ve neokorteksteki sinaptik hasar, hafızada sorunlara yol açar. Genellikle AH'nin erken evrelerinde görülür. Sinerjik kayıp mekanizmaları; aksonal taşımadaki bozukluklar, mitokondri hasarı, oksidatif stres ve sinaptik alanlarda A β ile tau birikimini içeren diğer yıkıcı süreçlere katkıda bulunabilecek küçük fraksiyonları da kapsamaktadır. Bu süreçlerin ardından, pre-sinaptik terminallerin kaybı, dendritik omurgada hasar ve aksonal distrofi görülür (Breijyeh ve Karaman, 2020).

1.1.6.7. Vitamin B5 Eksikliği

Çeşitli çalışma grupları B5 vitamininin AH'deki rolünü araştırmıştır. AH'de baskın olarak akut B5 vitamini eksikliğinin ortaya çıktığı keşfedilmiştir. Asetil-koenzim A'nın öncüsü olan B5 Vitamini, dolaylı olarak beyin de dahil olmak üzere tüm organlardaki metabolizmada anahtar rol oynar. Nörotransmitter ACh'nin öncüsü olan asetil-CoA ve miyelinin hayati yalıtkan fonksiyonunu düzenleyen kompozit yağ-asil grupları, her ikisi de AH'de sıra dışıdır; ek olarak, büyük serebral bölgedeki B5 vitamini konsantrasyonu tüm beyaz maddede birlikte lokalize olur. Yapılan bazı çalışmalar doğrultusunda B5 vitamini

eksikliğinin demans ve nörolojik sorunlara yol açabileceği sonucuna varılmıştır. AH'de dejenerasyondan kaçınabilmek ve hatta dejenerasyonu tersine çevirebilmek için uygun oral dozda B5 vitamini alınabileceği düşünülmektedir (Srivastava vd., 2021)

1.1.7. Etiyoloji

SAH risk faktörleri

Mevcut araştırmalara dayanarak, AH etiyojisini, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen faktörler olarak kategorize edilebilen genetik ve çevresel risk faktörleri oluşturur (Elodie Passeri vd., 2022).

1.1.7.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş

SAH için ana risk faktörü yaştır. Artan yaşam beklentisi, AH dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların gelişme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (Hebert vd., 2010). Normal yaşlanmada beynin yapısı, zar akışkanlığı ve lipid bileşimi, bölgesel beyin hacmi, yoğunluğu, kortikal kalınlığı ve beyaz ve gri cevherin mikro yapısı açısından değişir. Nöron sinapslarında ilerleyici bir kaybın olması nöron yoğunluğunun azalmasına neden olur (E. Passeri vd., 2022).

Genetik risk faktörü

Otozomal dominant Alzheimer Hastalığı APP, PSEN1 veya PSEN2 dahil olmak üzere amiloid metabolizmasında yer alan genlerden birinin mutasyonundan kaynaklanırken, SAH'deki ana genetik risk faktörü ApoE genidir (Karch ve Goate, 2015). ApoE, kolesterol de dahil olmak üzere lipidlerin periferik dokularda ve MSS'de taşınması ile ilişkilidir.

Kolesterolün astrosit kaynaklı olarak nöronlara taşınmasındaki rolü sayesinde, nöronlara lipid iletimini ve dolayısıyla nöron ve beyin lezyonu onarımında kritik bir süreç olan membran homeostazını sağlar. ApoE geninin üç aleli mevcuttur: Bunlar $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ 'tür. $\epsilon 4$ aleli, atrofik hipokampal hacim, anormal A β proteini birikimi ve artmış amiloid birikintileri ve serebral hipometabolizma ile ilişkili olduğu bulunan, yüksek AH riski ile ilgili SAH'nin genetik bir risk faktörüdür (Liu vd., 2015).

ε4, Aβ peptid metabolizması, agregasyonu, toksisite, tauopati, sinaptik plastisite, lipid taşınması, vasküler bütünlük ve nöroinflamasyonu içeren nörotoksik ve nöroprotektif mekanizmalardaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Liu vd., 2013). ε4 aleline sahip olmanın AH gelişme riskini dört kat arttırdığı, ε2 aleline sahip olmanın ise AH riskini azalttığı gösterilmiştir; ε3 alelinin AH riski üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bununla birlikte, bazı ε4 alel taşıyıcıları hiçbir zaman AH göstermez, bu da henüz tanımlanmamış diğer belirleyicilerin (genetik veya başka türlü) AH gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir (Lambert vd., 2013).

Cinsiyet

AH prevalansı ve semptom ilerlemesi kadınlarda orantısız olarak daha yüksektir (Riedel vd., 2016). Üstelik kadınlar ve erkekler için farklı risk faktörleri (ApoE genotipi, kalp-damar hastalıkları, depresyon, hormonal tükenme, sosyokültürel faktörler, kadınlar için cinsiyete özgü risk faktörleri ve sözel hafızadaki performans) mevcuttur. Cinsiyet farklılıklarının etkisini anlamak için, özellikle erken yaşlarda, bilişsel yetenekler, nörogörüntüleme, BOS ve AH'nin kan bazlı biyobelirteçleri dahil olmak üzere, yaşam süresi boyunca biyobelirteç evrimi üzerindeki cinsiyet etkisini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır (Nebel vd., 2018). Ayrıca her iki cinsiyet için AH tedavilerinin geliştirilmesine yönelik klinik öncesi ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Down Sendromu

Down sendromlu kişilerde kromozom 21'in fazladan bir kopyası vardır. Bu kromozom üzerinde kodlanan genler arasında, AH için özellikle önemli olan APP genidir. APP'deki mutasyonlar EBAH'ye neden olmak için hem gerekli hem de yeterlidir. Bu nedenle Down sendromu artık AH'nin genetik olarak belirlenmiş bir formu olarak kabul edilmektedir. Bu kavramsallaştırmaya uygun olarak, amiloid plaklar ve NFT'lerin, 40 yaşına kadar Down sendromlu tüm bireylerde hemen hemen mevcut olduğu bilinmekte ve yaşam boyu demans gelişme riski %90'dan fazladır. Demans bu popülasyonda bilinen önde gelen ölüm nedenidir. Bununla birlikte, Down sendromlu bireylerde demans tanısının konulması halen bir zorluk olmaya devam etmektedir; çünkü aileler, bakıcılar ve klinisyenler artan demans riskine ilişkin çok az farkındalık sahibidir ve bu popülasyonda geçerliliği kanıtlanmış popülasyona özgü tanı kriterleri mevcut değildir. Bu tanısal zorluk, BOS ve plazmadaki biyobelirteçlerin tanısal performansına rağmen devam etmektedir (Fortea vd., 2021).

Down sendromlu bireylerin % 95'inde Kromozom 21'in tam trizomisi bulunur; translokasyonlar (% 4) ve mozaizizm (% 1) daha az sıklıkta görülür. Kromozom 21'deki diğer genler ve diğer kromozomlardaki eşlik eden dengesizlikler de demansın başlama yaşını etkileyebilir (Wiseman vd., 2018). Örneğin, ApoE ε4 haplotipi amiloid birikimini hızlandırır ve varlığı, yaklaşık 2 yıl gibi daha erken bir demans başlangıcı ile ilişkilendirilir (Bejanin vd., 2021).

BOS biyobelirteçleri, SAH için araştırma tanı kriterlerine dahil edilmiştir ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat Down sendromunda bu biyobelirteçlerle ilgili daha az çalışma vardır, ancak hepsi Aβ42 ile Aβ40 oranında (Aβ42/Aβ40) yaklaşık %50 azalmayla semptomatik AH'nin benzer biyokimyasal imzasını tutarlı bir şekilde göstermiştir ve semptomatik hastalarda treonin 181 (p-Tau181) konsantrasyonlarında fosforile edilen t-Tau ve p-Tauda iki kat artış görülmüştür (Forteza vd., 2021).

1.1.7.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Eğitim seviyesi, medeni durum ve bilişsel uyarım

Çeşitli inceleme makaleleri eğitimin, sosyal katılımın ve bilişsel uyarımın Alzheimer üzerindeki etkisini belgelemiştir. Sosyodavranışsal etkinin bilişsel koruma üzerindeki epidemiyolojik kanıtı, Kore toplumunda bilişsel korunmanın yalnız yaşamakla ilişkili olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Fratiglioni ve ark. (Fratiglioni vd., 2000) bekar olmanın ve yalnız yaşamının Alzheimer geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yine başka bir araştırma hiç evlenmemiş olanlarda AH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Helmer vd., 1999). Bunun dışında kanıtlar, bilişsel faaliyetlere artan katılım (ör. bulmaca, okuma ve masa veya kart oyunları) ile Alzheimer geliştirme riskinde azalma arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Wilson vd., 2007). Üstelik, daha az eğitim yılı, daha yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerle karşılaştırıldığında daha fazla Alzheimer geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (Caamaño-Isorna vd., 2006).

Kafa travması

Henderson, Alzheimer hastalarının geçmişlerinde sık TBH öyküsü bulunduğunu öne süren üç çalışmadan alıntı yapmaktadır (Henderson, 1988). TBH'nin, kan beyin bariyeri (KBB)'nde hasara yol açarak plazma proteinlerinin sızmasına ve bağışıklık sisteminin

normalde onlardan izole edilen beyin antijenlerine karşı duyarlılaşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Daha sonra, bir dizi çalışma kafa travması ile Alzheimer arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda kafa travmasından sağ kurtulanlarda APP'nin, AH'de gözlendiği gibi, nöronal hücre gövdelerinde ve A β depolarını çevreleyen distrofik nöritlerde gözlendiği; daha sonra, medial temporal lobdaki spesifik nöronların büyük miktarlarda APP salgıladığı ve TBH'de bu alanlarda daha fazla APP-immünoreaktif nöronun olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kafa travması vakalarında APP'nin artan ekspresyonunun, nöronal hasara karşı bir akut faz tepkisi olabileceği, APP'nin aşırı ekspresyonunun, A β birikmesine yol açabileceği belirtilmektedir. Amiloid-P, kompleman faktörleri ve α -antikimotripsin dahil olmak üzere birçok akut faz proteini AH'deki A β birikimleri içinde lokalizedir [96]. Ayrıca APP'nin nöronal büyümeyi ve hayatta kalmayı destekleyerek hücre fonksiyonunu koruduğunu öne süren çalışmalar yapılmıştır. APP'nin olası nörotrofik etkisi, epidermal büyüme faktörünün öncüsü ile yapısal özellikleri paylaştığının gözlemlenmesiyle de desteklenmiştir. Dahası, NFT'nin, nöronların yaralanmaya tepkisinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir. TBH ve AH arasındaki ilişki, doğrudan tekrarlayan beyin hasarından kaynaklandığına inanılan nörodejeneratif bir hastalık olan tauopati kronik travmatik ensefalopatinin keşfedilmesiyle daha da vurgulanmıştır (R, 2019). Kafa travması ve AH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Yaşam biçimi

Alkol

Alkol tüketiminin pek çok sağlık sorunu için önemli bir risk faktörü olduğu bilim insanları tarafından kabul görmüştür. Ağır içicilik, erkekler için günde dörtten fazla içki (ya da haftada on dört içki) tüketmek, kadınlar için ise günde üçten fazla içki (ya da haftada yedi içki) tüketmek olarak tanımlanmaktadır (Rehm, 2011). Alkolün bilişsel ve motor işlevleri olumsuz etkilediği bilindiğinden, ağır içiciliğin AH riskinin artmasıyla ilişkili olması, hafif ila orta düzeyde alkol alımının ise daha düşük riskle ilişkili olması şaşırtıcı olmamıştır (Heymann vd., 2016). Alkolün Alzheimer patolojisini ne ölçüde etkilediği bugün hala tartışılmaktadır; bir grup araştırmacı alkolün Alzheimer gelişiminden koruyucu olduğuna inanırken (Luchsinger vd., 2004), çalışma yapan farklı gruplar bunun tersini iddia etmektedir (Piazza-Gardner vd., 2013); bu hipotezlerden ikincisi en güçlü görüş akımıdır. Ağır alkol tüketimi Alzheimer'da görülene benzer şekilde bilişsel performansta düşüşe yol açmaktadır

(Weissenborn ve Duka, 2003). AH'li bireylerde gözlemlenen kolinerjik nöron kaybı, etanol tüketimine maruz kalan bireylerde de rapor edilmiştir; ayrıca hipokampal atrofi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, aşırı alkol tüketimini bilişsel bozulma ile ilişkilendirerek, bu bozulmanın nihayetinde AH gelişimini tetikleyebileceğini göstermektedir.(Edwards III vd., 2019). Hem sigara hem de alkolün birleşiminin, AH görülme sıklığı üzerinde, bu alışkanlıklardan sadece bir tanesinden daha yüksek bir etkiye sahip olabileceği yapılan çalışmalar sonunda düşünülmüştür (Zhou vd., 2014). Bazı yeni raporlar, alkol kullanımının prodromal AH veya hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olmadığını göstermektedir (Edwards III vd., 2019). Demansı tetikleme potansiyel bağlantısına ek olarak, Alzheimer tanısı konulduktan sonra alkolden uzak durulmasının, başlangıçta gözlemlenen bilişsel hasarı iyileştirdiği belirtilmiştir (Toda vd., 2013), bu da alkol tüketiminin sadece Alzheimer riskini arttırmakla kalmayıp aynı zamanda mevcut AH'yi de kötüleştirebileceğini ayrıca da ağır alım koşullarında hastalığın ilerleyebileceğini düşündürmektedir (Heymann vd., 2016). Alkolün AH'yi tetiklemesi için önerilen potansiyel bir mekanizma, glifatik fonksiyonun azaltılmasıdır. Glifatik sistem, A β dahil olmak üzere, beyin atıklarının temizlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Alkolün glifatik fonksiyonu azaltması nedeniyle aşırı alkol tüketiminin, A β birikimini indüklediği ve de temizlenmesini engelleyebileceği; bunun da alkol kullanımı ve AH'de görülen bilişsel anormalliklere yol açabileceği görüşü üzerinde durulmaktadır. (Lundgaard vd., 2018).

Sigara

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insan sigara şeklindeki tütün ürünlerini kullanmakta ve her yıl tütün kullanımına bağlı hastalıklardan kaynaklanan en az 6 milyon küresel ölüm gerçekleşmektedir. Günümüzde sigaraya bağlı insidans, nörobilişsel anormallikleri de kapsayacak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve felçten fazlasına genişlemiştir (Durazzo vd., 2010; Swan ve Lessov-Schlaggar, 2007). Sigara içmenin, bilişsel bozulmaya ve sözlü hafızada daha hızlı düşüşler ve görsel arama hızlarının daha yavaş olmasıyla gösterilen, bilişte düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (Richards vd., 2003). Ayrıca sigara içenlerde yaşanan bilişsel gerilemenin, günde içtikleri paket sayısı ile doğru orantılı olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Kalmijn vd., 2002). Sigara içmenin, Alzheimer'ın risk faktörleri olan kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir ve sigaranın demansın gelişmesindeki zararlı önemi bu açıdan vurgulamaktadır (Edwards III vd., 2019).

Tarihsel olarak, birçok bilim insanı nikotinin kısa vadeli bilişsel performansı iyileştirdiğini ve amiloid oluşumunu engellediğini belirttiğinden, bir süre boyunca, sigara içmenin Alzheimer'ın gelişmesini önleyici bir yöntem olduğu düşünülmüştür (Brenner vd., 1993). Aslında nikotinin, APP salgılanmasını azalttığı (Lahiri vd., 2002), A β agregasyonunu inhibe ettiği (Dickerson ve Janda, 2002) ve AH transgenik farelerinde inflamasyondan bağımsız olarak A β yükünü azalttığı kanıtlanmıştır (Ewa Hellström- Lindahl vd., 2004; Nordberg vd., 2002). Ancak daha yeni çalışmalar bu kanıtları sorgulamış ve sigara içmenin demans ve bilişsel gerileme ihtimalini arttırdığını göstermiştir (K. J. Anstey vd., 2007; Ott vd., 1998; Reitz vd., 2007). Bu olumsuz etkiyi doğrulayan nikotinin, deney hayvanlarında tau fosforilasyonunu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Oddo vd., 2005). Ek olarak sigara dumanına maruz kalmanın, amiloid birikimini arttırarak, tau hiperfosforilasyonunu indükleyerek ve duman tüketim konsantrasyonuna bağlı bir şekilde inflamatuvar yanıtı şiddetlendirerek Alzheimer benzeri patolojiyi şiddetlendirdiği bulunmuştur (Moreno-Gonzalez vd., 2013). Yine de bazı çalışmalar, epidemiyolojik veriler ölüm riski için ayarlandığında, sigara içmenin demans gelişimi ile ilişkilendirilmediğini göstermektedir (Abner vd., 2018) ve şaşırtıcı bir şekilde, ApoE ϵ 4 taşıyıcısı olan sigara içenlerin, bu aleli taşımayan sigara içenlere göre demans geliştirme riskinin daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır (Reitz vd., 2007). Sigara içmenin Alzheimer gelişimi riskinde artışa yol açabileceği mekanizma belirsizdir ve olası artan AH gelişimi riskinden sorumlu potansiyel mekanizmalar için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Metabolik bozukluklar

T2D

Diyabetin 30,3 milyondan fazla insanı etkilediği ve bunların 7,2 milyondan fazlasının teşhis edilemediği tahmin edilmektedir ve bu vakaların %90-95'i T2D olarak tanımlanmaktadır. T2D, belirgin olarak hiperinsülinemi, insülin direnci, glukoz metabolizmasında bozukluklar ve bu sorunların nihayetinde pankreas β hücre yıkımı ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. T2D'de pankreatik β hücreleri, insülin direncine karşı aşırı insülin salgılayarak hiperinsülinemiye neden olur ve aynı zamanda kan şekeri seviyelerinin korunmasına izin verir. Bu durum zamanla β hücrelerine yük bindirmeye başlar, insülin yetersizliğine neden olur ve T2D ile sonuçlanır. T2D ve AH'nin epidemiyolojik bağlantısı oldukça güçlüdür. Bu bağlantı o kadar önemlidir ki, bazı araştırmacılar AH'yi tip 3 diyabet olarak tanımlamaktadır. T2D'nin AH ve demans riskini

1,3'ten 5,5 kata çıkardığı ileri sürülmektedir ve 1990'lardaki Rotterdam çalışması, T2D'nin AH ve demans oluşma riskini iki kat artırdığını açıklamıştır (Li vd., 2015; Ott vd., 1999). T2D hastaları, diyabeti olmayan bireylerle karşılaştırıldığında demans gelişimi açısından yaklaşık %60 daha fazla risk altındadır (Chatterjee vd., 2016). Sistematik bir analizin ek kanıtları, T2D'nin AH ve vasküler demans için ikna edici bir şekilde önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varmıştır (Bellou vd., 2017). Bu hastalıkların her birinde, ilerleyen yaş, diyet, vücut kitle indeksi (VKİ), obezite ve hareketsiz yaşam tarzı gibi T2D ve AH'ye de eşlik eden eşzamanlı etkiler vardır. Aslında yağlanma, aşırı kilolu veya obez olmak insülin direncinin başlıca nedenidir, aynı zamanda AH için de önemli bir risk faktörüdür (Luchsinger ve Gustafson, 2009). Bu gibi nedenlerle T2D ve AH için güçlü bir epidemiyolojik bağlantının olduğu ve bu durumun, iki hastalığın ortak patolojik mekanizmalarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Baglietto-Vargas vd., 2016).

Dislipidemi

Trigliseritler, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) gibi kan lipidleri AH sürecinde önemli rol oynayabilir. Üç Şehir Çalışması, hiperkolesterolemili kişilerde AH riskinde önemli bir artış olduğunu, özellikle bu ilişkinin ApoE ε4 için düzeltme yapıldıktan sonra zayıflayacağını bildirmiştir (Schilling vd., 2017). Özellikle hiperkolesteroleminin, KBB'nin bütünlüğünü tehlikeye atabileceği, Aβ birikimini artırabileceği ve nöroinflamasyona neden olabileceği düşünülmüş; bunların tümünün AH gelişimini şiddetlendirebileceği iddia edilmiştir (Chew vd., 2020). Ek olarak, artmış LDL-K seviyeleri daha yüksek AH riski ile ilişkilendirilirken (Schilling vd., 2017), HDL-K'nin AH'ye karşı koruyucu bir faktör olması muhtemeldir (Svensson vd., 2019). AH riski ile trigliserit düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Schilling vd., 2017).

Obezite

Tutarlı kanıtlar, VKİ'si yüksek olan orta yaşlı hastalarda AH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu öne sürerken, geç yaşamda aşırı kilo veya obezitenin biliş üzerinde koruyucu etkileri olabileceğini öne sürmektedir (Sun vd., 2020; Tolppanen vd., 2014). Özellikle ileri yaşlarda yüksek VKİ'ye sahip olanlar arasında AH için risk daha düşüken, bunun tersine, orta yaştan ileri yaşa kadar VKİ kaybı daha fazla olanlarda AH için riskte

%20 oranında artış görülmüştür (Tolppanen vd., 2014). Tutarlı bir şekilde, obez yaşlıların daha az A β yüküne ve daha büyük hipokampus hacmine sahip olma eğiliminde oldukları görülmüştür (Sun vd., 2020). Altta yatan mekanizmanın kısmen, esas olarak adipositlerin ürettiği artan leptin seviyesine atfedilebileceği; leptinin AH fare modellerinde hipokampusun nörojenezini güçlü bir şekilde kolaylaştırabileceği söylenebilir (Pérez-González vd., 2011). Obezitenin AH ile ilişkisi değerlendirilirken yaşın rolü vurgulanmalıdır. Yapılan araştırmalar sonunda varılabilecek görüş genç yetişkinlerin kilolarını sağlıklı aralığın (18,5-24,9 kg/m²) içinde tutması veya fazla kilo varsa kaybetmesi; yaşlı bireylerin ise daha fazla kilo kaybindan kaçınması gerektirir. Aksi halde dikkatlerin VKİ'ye odaklanması gerektiği söylenebilir.

Serebrovasküler hastalıklar

Serebrovasküler ağ ve nörovasküler kontrol mekanizmaları, sürekli kan akışını sağlayarak beynin aktivitesini ve bütünlüğünü korumada çok önemli bir role sahiptir (Iadecola, 2004). Bu süreçte nöronlar, astrositler ve damar endotel hücrelerinden oluşan özel bir birim olan nörovasküler ünite çok önemli bir işleve sahiptir. Bu vasküler sistemdeki değişiklikler, beyin fonksiyon bozukluğuna ve bilişsel bozulmaya yol açan bütünsel serebral perfüzyonun azalmasına katkıda bulunur (Iadecola, 2013), böylece AH'nin vasküler hipotezi kavramı ortaya çıkar. Bu hipotezde vasküler patolojiler AH'nin nöropatolojik işaretlerini destekler (de la Torre, 2018). Aslında, vasküler risk faktörleri, HBB'den AH'ye dönüşüme yol açan demansın ilerlemesinde kritik bir rol oynar (Li vd., 2011; Luchsinger vd., 2005). Demanslı bireylerin %10'undan azının yalnızca vasküler demans geliştirdiği yapılan çalışmaların sonunda ortaya konmuştur (Brenowitz vd., 2017). AH'nin patolojik mekanizmalarına katkıda bulunan vasküler faktörlerin olduğu fikrini destekleyen, giderek artan sayıda kanıt vardır. Epidemiyolojik olarak, vasküler hastalıklar için farklı risk faktörleri aynı zamanda AH için de anlamlı risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (Panpalli Ates vd., 2016). Serebrovasküler hastalıklar ile AH arasındaki bağlantının yaşlanmanın etkisinden çok daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (Love ve Miners, 2016). KVH ve AH arasındaki ortak risk faktörlerinden bazıları hipertansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon, ateroskleroz, hiperkolesterolemi ve ApoE genotipidir (Vijayan ve Reddy, 2016). Aradaki bağlantının mekanizmasının aydınlatılması konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Hipertansiyon

Framingham Offspring Çalışmasında orta yaşta ve ileri yaşta yüksek sistolik basıncı olanlarda AH riskinde dikkate değer bir artış rapor edilmiştir. Bununla birlikte, sistolik basıncın yaşamın ortalarından ileri yaşlarına kadar azalmasının da daha yüksek AH riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (McGrath vd., 2017). Geniş bir çerçevede kan basıncı değişkenliğine sahip bireylerde 2 kattan fazla AH riski sergilendiği (Oishi vd., 2017), bu aşırı kan basıncı değişiminin AH'nin kötüye gitmesinden kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Fakat, antihipertansifler ile tedavi nedeniyle AH riski azalmıştır, bu ilaçların daha uzun süreli kullanımının biliş üzerinde önemli ölçüde koruyucu etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (Larsson ve Markus, 2018).

Orta yaşta veya yaşamın geç dönemlerinde prehipertansiyon ve hipertansiyon öyküsü demans gelişme riskini artırır ve AH'nin nöropatolojisini geliştirir (Dickstein vd., 2010; Gottesman vd., 2017). Honolulu-Asya çalışması, hipertansif hastaların beyinde ve atrofik hipokampusta bol miktarda amiloid plak ve NFT gözlendiğini (Launer vd., 2000), ayrıca yüksek tansiyonun, serebral arterlerde aterosklerozu teşvik ederek serebral kan akışını bloke ettiğini (Nigam vd., 2017), laküner veya kortikal enfarktüsle ve sonuçta bilişsel bozulmaya yol açtığını (Dickstein vd., 2010) ortaya çıkarmıştır. Kan basıncını düzenleyen anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE), A β 'yı parçalayabileceği öne sürülmüştür (Hemming ve Selkoe, 2005). Bununla birlikte, ACE inhibitörlerinin in vivo olarak amiloid yükünü artırmadığı kanıtlanmıştır (Hemming vd., 2007). Ayrıca insanlarda, ACE inhibitörlerinin bilişsel bozuklukta pozitif bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir (Peters vd., 2008), ancak diğer antihipertansif tedavilerin AH riskini azaltmak için yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle hipertansiyonun AH için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu söylenebilir. Öte yandan yüksek kan basıncı ve serebrovasküler bozukluktan sorumlu olan A β 'nın demans başlangıcından önceki etkisi ile hipertansiyonun indüklenebileceği öne sürülmüştür (Petrovitch vd., 2000). Bu nedenle, hipertansiyonun, bir risk veya her ikisinin bir kombinasyonu olmaktan ziyade sadece A β akümüülasyonunun bir sonucu olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipertansiyon, beyne giden kan akışının sağlanmasını engelleyen bir fenomen olan inme için ana risk faktörüdür. Hatta diyabetik hastalarda inmenin şiddeti daha fazladır ve bu durumun ölüm oranını artırdığı bilinmektedir (Air ve Kissela, 2007). Klinik inme öyküsü, inme sonrası demans olarak adlandırılan demans prevalansı ile ilişkilidir (Pendlebury ve

Rothwell, 2009), bu da yaşlılarda AH gelişme riskini iki katına çıkarır (Sun vd., 2006). Bir defa veya çok kez inme geçiren hastalarında inme sonrası demans yaygın bir sonuçtur. Mekanik olarak, Alzheimer ile felç arasında potansiyel olarak bağlantı kuran çeşitli süreçler vardır. İnmenin A β üretimini artırabileceği, A β temizlenmesini engelleyebileceği ve/veya zaten A β ve tau patolojisi tarafından tetiklenen sinaptik ve nöronal kaybı şiddetlendirebileceği öne sürülmüştür (Garcia-Alloza vd., 2011; Hongpaisan vd., 2011; Sun vd., 2008).

İmmünolojik ve inflammatuar faktörler

Mevcut kanıtlar beyin inflamasyonunun Alzheimer'ın patolojik özelliklerinden biri olduğunu açıkça göstermektedir. Proinflammatuar sitokinler inflammatuar reaksiyona aracılık eder. Aktive edilmiş mikroglia ile astrositler, stresli nöronlar ve A β plakları arasında kronik ve kendi kendini idame ettiren bir inflammatuar etkileşimin olduğu düşünülmektedir. Aktive olmuş hücreler sadece proinflammatuar sitokinleri değil, aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerini, prostaglandinleri, kemokinleri, makrofaj inflammatuar proteinleri, lökotrienleri, reaktif oksijen türlerini ve diğer radikalleri, tromboksanları, monosit kemo-çekici proteinleri nitrik oksiti, kompleman faktörlerini, proteazları, proteaz inhibitörlerini ve pentraksinleri de üretirler (Serpente vd., 2014). Bununla birlikte A β plakları, glia hücrelerinde proinflammatuar sitokinlerin salınmasını aktive ederek inflammatuar reaksiyonu tetikler. Aktif hale gelmiş mikroglia ve astrositlerden salınan inflammatuar mediyatörler, APP üretimini ve A β 42 üretimini uyarmak için APP'nin amiloidojenik yolağını çalıştırır (Atwood vd., 2003). Bu nedenle birçok çalışma, inflammatuar faktörlerin tek başına veya diğer moleküllerle birlikte nöronal fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne katkıda bulunabileceği fikrini destekleyen kanıtlar sağlamaktadır (Serpente vd., 2014).

Enfeksiyonlar

AH'nin patogenezinde inflammatuar süreçlerin önemi, MSS'deki bu reaksiyonlarda enfeksiyöz ajanların rolü üzerine araştırmaları da başlatmıştır. Son yıllarda, çeşitli mikrobiyal enfeksiyonlar, bilişsel gerileme ve AH arasındaki ilişkiyi doğrulayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sistemik bakteriyel ve viral enfeksiyonların (insan herpes virüsleri, spiroketler, Chlamydia pneumoniae veya Borrelia burgdorferi gibi) inflammatuar durumu artırabileceği ve AH gelişimi için duyarlılığı yükseltebileceği görüşü pek çok çalışma sonucunda elde edilmiştir (Bu vd., 2015; Lim vd., 2015).

SSS, mikrodamar endotelial hücreleri ve KBB sistemi (perisitler ve astrositlerden oluşan) tarafından yüksek derecede korunmaktadır; bu sistem, moleküllerin beyin içine ve dışına geçişini kontrol eder. Ancak protozoalar, mantarlar, bakteriler ve virüsler gibi pek çok patojen beyne geçebilir ve çokça ciddi hastalığa zemin oluşturur. Bakteriler, transselüler geçiş, paraselüler geçiş ve Truva atı gibi farklı mekanizmalarla KBB'yi geçebilir. Diğer yandan, virüsler doğrudan endotel hücrelerini enfekte ederek KBB'yi geçip SSS'ye girebilirler. Patojenler replike oldukça, antijen sunan hücrelerde ifade edilen örüntü tanıma reseptörleri tarafından tanımlanabilen, patojenle ilişkili moleküler modeller adı verilen bileşen moleküllerini serbest bırakırlar. Enfeksiyon sırasında MSS'nin hasar görmesi, inflamatuvar aracılardan salınmasını ve istilacı patojenleri ortadan kaldırmak için gerekli olan doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin aktivasyonunu tetikler. Enfeksiyöz faktörler, çeşitli inflamatuvar moleküller (kemokinler, IL-18, IL-6, IFN- γ , TNF- α , ROS ve IL-1 β gibi sitokinler) üreten glial hücrelerin aktivasyonundan sorumludur ve bu inflamasyon da diğer AH patolojilerinin alevlenmesine yol açar (Sochocka vd., 2017).

Metaller

Ağır metaller, toprak, madenler, içme suyu ve yer kabuğu dahil olmak üzere doğada yaygın olarak bulunan, yüksek atom ağırlığına ve yoğunluğa sahip elementlerdir. Pestisitler, herbisitler, boyalar ve benzin gibi çeşitli ürünlerde yaygın olarak kullanılırlar ve birincil maruz kalma yolları antropojenik kaynaklardır. Çalışanların daha yüksek risklerle karşı karşıya olduğu madencilik, eritme, kaynak ve pil imalatı gibi endüstrilerde mesleki maruziyet önemlidir. Endüstriyel kirleticiler aynı zamanda bitki ve deniz yaşamını da kirleterek dolaylı olarak insan sağlığını etkilemektedir (Althobaiti, 2025). 2019 yılında, Çalışma İstatistikleri Bürosu, ABD'de ağır metal maruziyetine bağlı, soluma, yutma veya cilt temasından kaynaklanan yaklaşık 1200 ölümcül olmayan yaralanma ve hastalık bildirmiştir (Koszewicz vd., 2021). Kurşun, kadmiyum, cıva ve arsenik en yaygın ağır metallerdir. Ağır metal toksisitesi, hücresel bileşenlere bağlanarak, organ fonksiyonlarını bozarak ve ağır metal zehirlenmesine neden olarak çok sayıda hastalık ve bozukluğa yol açabilir. Bu, gastrointestinal ve böbrek fonksiyon bozukluklarına, sinir sistemi bozukluklarına, cilt lezyonlarına, damar hasarına, bağışıklık sistemi fonksiyon bozukluğuna, doğum kusurlarına ve kansere neden olabilir. Ağır metaller ayrıca kan bileşenlerine, akciğer ve karaciğer gibi hayati organlara zarar vererek çeşitli hastalık durumlarını teşvik edebilir (Althobaiti, 2025).

İnsan beyni, MSS'ye zarar verebilen ve bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açabilen ağır metallere özellikle duyarlıdır (Clarkson, 1987). Son çalışmalar, ağır metallerin nörolojik sağlık üzerindeki etkileri konusunda endişeleri artırmıştır. Maruz kalmanın AH, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Althobaiti, 2025). Bu durumlar, hafıza kaybı, motor işlev bozukluğu, kas zayıflığı ve konuşma güçlükleri gibi belirtiler gösterir. AH, demansın en yaygın şekli olup, ağır metallerin AH'ye neden olduğu kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak beyin fonksiyonunu bozarak nörotransmitter dengesini etkilediği ve oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir (Karri vd., 2016). Nörotoksik metaller ve metaloidler, arsenik, kadmiyum, kurşun, cıva ve manganez gibi, sinaptik yapı ve işlevi etkileyebilir, bu da sinaptik bağlantı kaybına ve daha ciddi değişikliklere, örneğin nörodejenerasyona yol açabilir (Nabi ve Tabassum, 2022). Ağır metal kaynaklı demansın teşhis ve tedavisi, diğer nörolojik durumlarla semptomların örtüşmesi ve kesin tanı testlerinin eksikliği nedeniyle zordur. Tedavi genellikle maruziyet kaynağının ortadan kaldırılmasını ve semptomları yönetmek için destekleyici bakım sağlamayı içermektedir (Björklund vd., 2024).

Stres, Depresyon, Yetersiz uyku

Stres ve depresyon AH için önemli risk faktörleridir. Depresyon, beyne olan doğrudan etkilerinin yanı sıra, yetersiz uyku ve daha fazla psikolojik stresle ilişkilidir, bu da hafızanın zayıflamasına yol açar ve Alzheimer'ın ilerlemesini hızlandırır (Wilson vd., 2006). Bir vaka-kontrol çalışması, depresyonun daha yüksek AH insidansı sergilediğini kanıtlamıştır. Başka bir kohort çalışması da Alzheimer ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur. Bunun dışında Johansson ve ark. kadınlarda psikolojik stresin AH gelişme riskini artırdığını kanıtlamıştır (Ko ve Chye, 2020). Donley ve arkadaşları, çocukluk çağı stresinin aynı zamanda AH gelişme riskini de artırdığını kanıtlamıştır (Donley vd., 2018). Bunun nedeni, uygunsuz stresin somatik bozukluklara (hipertansiyon, metabolik ve gastrointestinal hastalıklar) (Purdy, 2013) ve nöropsikiyatrik bozukluğa (anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu) (Lucassen vd., 2014) neden olmasıdır. Üstelik stresin, hipotalamik – hipofiz – adrenal ekseninin işlevini değiştirdiği ve glukokortikoidlerin ve kortikotropin salgılayan hormonun aşırı üretimiyle sonuçlandığı bildirilmiştir (Frodl ve O'Keane, 2013). Bu stres hormonlarının kalıcı aktivasyonunun, bağışıklık düzensizliğine, insülin direncine, hipertansiyona, aritmilere ve gastrointestinal bozukluklara neden olduğu da bilinmektedir (Arsenault-Lapierre vd., 2010).

Belirtilen bu durumlarla birlikte uzun vadeli stresin, sonunda beyinde allosterik aşırı yüklenmeye neden olduğu ve Alzheimer ile ilişkili nöropatolojiye yol açtığı ortaya konmuştur (McEwen, 2012). Tekrarlanan allosterik aşırı yük, beyni üç seviyede etkiler; birincisi, bozulmuş proteostaz (örneğin tau proteini), organel homeostazisi dahil olmak üzere hücresel seviyedir ve nöronal DNA'da epigenetik değişikliklere neden olur. İkincisi, hücreler arası iletişimi (sinaptik temaslar), hücre sayısını (nöronal yoğunluğun azalması), hücre dışı matrisin bileşimini (amiloid plakların birikmesi) ve nöro-enflamasyonu içeren doku seviyesidir. Son olarak üçüncüsü sistemik düzeydedir, bu da beynin davranış düzenlemesinin değişmesi (bilişsel gerileme) anlamına gelir (Chovatiya ve Medzhitov, 2014). Stresin ayrıca APP ekspresyonunu veya APP parçalayan sekretaz seviyesini etkileyerek A β sentezini uyardığı, ayrıca bağışıklık hücrelerinin periferik taşınmasını veya fagositozunu etkileyerek A β klerensini azaltabileceği öne sürülmektedir (Ries ve Sastre, 2016). Özetle depresyonun ve stresin, çeşitli mekanizmalar yoluyla AH gelişme riskini artırabileceği göz önünde bulunması gereken bir faktördür.



Şekil 1.4. AH risk faktörleri (Povova vd., 2012; Silva vd., 2019)

1.1.8. Koruyucu Faktörler

Eğitim

Bilişsel rezerv teorisi, daha yüksek düzeyde beyin aktivitesine sahip bireylerin (daha yüksek eğitim düzeyi/kültürel, sosyal, fiziksel ve bilişsel faaliyetlere maruz kalma) nöronal sinyalleşmesinin, nörojenezin ve sinaptik plastisitelerinin arttığını ve sinir ağlarının daha karmaşık ve verimli bir yapıya sahip olduğunu öne sürmektedir (Y. Stern, 2012). Bilişsel rezervin yüksek olduğu beyinlerin patolojik hasarı telafi edebileceği ve çok daha uzun süre asemptomatik kalabileceği yapılan uzun süreli çalışmalarda gösterilmiştir (Katzman vd., 1988). Bu nedenle sosyal ve zihinsel aktivitelerin yanı sıra eğitimin de Alzheimer'a karşı koruyucu etkisi olduğu çok uzun bir süredir öne sürülmektedir (Karp vd., 2006). Bilişsel rezervin beyindeki doğrudan rolünün yanı sıra, düşük eğitim düzeyinin aynı zamanda daha düşük farkındalık ve bunun getirisi olarak sigara içme ve sağlıksız beslenme gibi sağlıksız uygulamalara katılma olasılığının daha yüksek olmasıyla da ilişkili olabileceği görüşü mevcuttur (Stringhini vd., 2010).

Sosyal hayat

Arkadaşlarla sık sosyal temas, düzenli sağlıklı sosyal katılım yoluyla erken aşamada bilişsel rezervin yaratılması sayesinde, demans riskinde ılımlı bir azalma ile ilişkilendirilmektedir (Sommerlad vd., 2019). Özellikle, toplulukların yürüttüğü kültürel etkinliklerin de tüm bilişsel işlevlere fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (Fancourt vd., 2020). Sağlıklı bir çift ilişkisi, biliş üzerinde daha fazla koruyucu etki gösterebilirken, dulların, özellikle de ApoE ϵ 4 taşıyıcılarının, evli insanlardan daha yüksek AH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (Håkansson vd., 2009). Gerçekten de, bilişsel açıdan sağlam olan yaşlılar arasında, dul bireylerin A β ile ilişkili ciddi bilişsel bozulma yaşama olasılığı daha yüksek bulunmuştur (Biddle vd., 2020). Daha fazla sosyal katılım, bilişsel rezervi daha da artırabilecek hafıza ve dil kullanımına neden olmaktadır (Sommerlad vd., 2019).

Alkol

Şarap (özellikle kırmızı) gibi alkollü içeceklerin, amiloid agregasyonunu engelleyebilen ve oksidatif stresin azaltılması, iltihaplanma ve protein homeostazisinin dengesi dahil olmak üzere başka yararlı etkilere sahip olabilen morin, kersetin, resveratrol ve tanenler gibi polifenoller içerdiği bilinmektedir (Dhouafli vd., 2018). Aslında, ılımlı içmenin (günde 1-2 içecek) amiloid yükü, mortaliteyi ve demans riskini azaltarak AH'ye karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (Deng vd., 2006; Wang vd., 2006); demans riskini azaltmak için uzmanlar tarafından en çok önerilen tavsiye düşük doz şarap tüketimidir (Xu

vd., 2017). AH hayvan modellerinde, düşük dozlarda etanolün, Aβ peptidi ile doğrudan etkileşim yoluyla Aβ aracılı sinaptik toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (Muñoz vd., 2015). Bu, alkol tüketiminin AH demansından koruma veya indüklemeye etkisini belirlemek için tüketim miktarının (günlük içki sayısı), tüketim süresinin, tüketim döneminin (erken veya geç yaşam) ve alkol türünün (fermente veya damıtılmış içecekler) dikkate alınması gerektiğine dair bir gösterge olabilir (Edwards III vd., 2019).

Akdeniz diyeti ve fiziksel aktivite

Akdeniz diyeti, yüksek miktarda sebze, meyve, tahıl ve doymamış yağ asitleri alımı, orta düzeyde balık, kümes hayvanları, yumurta, kırmızı şarap ve süt ürünleri alımı ve az miktarda doymuş yağ içeren besin, kırmızı ve/veya işlenmiş et alımı ile karakterize edilir (deKoning ve Anand, 2004). Akdeniz diyetine bağlılığın vasküler hastalıkları ve vasküler risk faktörlerini azalttığı ve iltihabı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (Frisardi vd., 2010). Yapılan iki meta-analiz çalışmasında, Akdeniz diyetine bağlılığın AH riskini azaltabileceği sonucuna varılmıştır (Psaltopoulou vd., 2013; Singh vd., 2014). Ancak uzun takipli çalışmaların sayısı sınırlıdır ve Akdeniz diyetinin Alzheimer üzerindeki potansiyel koruyucu etkisini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Beslenme alışkanlıklarının yanı sıra, Alzheimer riskini azaltmak için değiştirilebilir bir diğer potansiyel faktör de fiziksel aktivitedir (Hamer ve Chida, 2009; Middleton ve Yaffe, 2009). Fiziksel aktivitenin KVVH ve diyabet ile ters ilişkili olduğu bilinmekte ve bu nedenle AH riskini de azaltabileceği (Helmrich vd., 1991); alternatif olarak, serebral perfüzyonu iyileştirdiği ve nörojenezi arttırdığı için fiziksel aktivitenin demans riski üzerinde doğrudan koruyucu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (Pereira vd., 2007; van Praag vd., 1999). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, daha yüksek bir fiziksel aktivite seviyesini demans veya bilişsel gerileme riskinin azalmasıyla ilişkilendirmiştir (Buchman vd., 2012; Middleton vd., 2011). Ancak bu çalışmaların çoğunun takip süresi nispeten kısadır ve uzun takip periyoduna sahip çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir (Morgan vd., 2012; Rovio vd., 2005). Hem fiziksel aktivite düzeyleri hem de Akdeniz diyetinin yaşam üzerine olumlu etkileri kanıtlanmışken AH üzerinde olumlu etkileri olduğunu söyleyebilmek için daha fazla uzun soluklu çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.1.9. AH'nin Bütüncül Yönetimi

Günümüzde aşağıdaki bileşenlere dayalı olarak çok faktörlü, özelleştirilmiş bir AH yönetimi denenmektedir:

1. Doktor, bakıcı ve hasta arasındaki açık iletişim: Aralarındaki bilgi ve duyguların samimi ve başarılı bir şekilde aktarılması, semptomların uygun şekilde tanımlanmasını, kesin değerlendirme ve teşhisi ve de uygun rehberliği sağlayacaktır.
2. Davranışsal yaklaşımlar: Ortamın tutarlılığı ve basitleştirilmesi, yerleşik rutinler, sakin etkileşimler, zevkli aktiviteler sunma, basit bir dil kullanma ve yalnızca güvenlik söz konusu olduğunda "hayır" deme gibi iletişim stratejileri, hukuki ve tıbbi kararlar ve ihtiyaçlar için zamanında planlama (Atri, 2019), bilişsel davranışçı terapi, egzersiz terapisi, ışık terapisi, müzik terapisi (Kishita vd., 2020),
3. Bakıcı desteği: Bakıcı için planlanan kısa dinlenme süreleri, demansın biliş, işlev ve davranışlar, beklentiler üzerindeki etkilerine hazırlanmayı, semptomları kötüleştirebilecek veya güvenlik ve refah açısından tehlikeleri artırabilecek durumlardan kaçınmayı içeren psikoeğitim, bakıcılar için destek ağlarının geliştirilmesinin teşvik edilmesi (Atri, 2019),
4. Farmakolojik müdahaleler (Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2020).

1.1.9.1. Onaylı Farmakolojik Tedaviler

AH'nin temelinde yatan yollar ve kesin mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır ve bu da yüksek oranda başarısız terapötik stratejilere neden olmaktadır.

Günümüzde, hastalığın seyrini yavaşlatmaya yönelik semptomatik tedavi üç terapi üzerinde yoğunlaşmıştır:

- (a) Kolinesteraz inhibitörleri,
- (b) NMDA reseptör antagonistleri,
- (c) Kombinasyon tedavisi.

AH'nin ana nedenlerinden bir tanesi nörotransmitter olan ACh'nin tükenmesidir, dolayısıyla kolinesteraz inhibitörleri ACh miktarını artırmayı amaçlamaktadır; bu, kolinerjik

inhibitörlerin (yani, rivastigmin, donepezil, galantamin) uygulanmasıyla elde edilir. Bu inhibitörler beyindeki ACh konsantrasyonunun azalmasını sınırlar (Sharma, 2019).

Normal şartlar altında, NMDA reseptörü, nörotransmisyon için kalsiyum iyonlarının hücre içine girişine izin vererek işlev görür. Ancak AH durumunda, reseptör yüksek aktivite gösterir, bu yüksek aktivite Ca^{2+} 'nın hücre içerisinde aşırı artışına neden olur ve bu da eksitotoksisiteye ve hücre ölümüne yol açar. Reseptörün yüksek aktivitesi, NMDA reseptörünün açık durumuna bağlanan ve non-kompetitif bir antagonist olarak işlev gören memantin adı verilen bir molekül tarafından kontrol edilir (Fish vd., 2019).

Kombinasyon terapisinde, memantin ve donepezilden oluşan bir karışım (sırasıyla günde bir kez 28 mg ve 10 mg), orta ila şiddetli Alzheimer hastalarında bilişsel muhakeme, dil ve davranış sorunları gibi semptomların tedavisinde etkili sonuçlar göstermektedir. Sonuçlar, memantin ve plasebo kombinasyonunun, sadece plasebodan önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermektedir (Howard vd., 2012). Ancak kombinasyon tedavisi hafif ila orta şiddetteki AH'de etkili bulunmamıştır (Farlow vd., 2000). Ne yazık ki, günümüzde onaylanmış ajanlar bu karmaşık hastalığın sadece semptomlarının geçici olarak giderilmesini/hafifletmesini sağlamakta ve bu nedenle AH tedavisi için yeni ajanların keşfedilmesi ve geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) (donepezil, galantamin, rivastigmin) ve NMDA reseptör antagonisti olan memantin ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onaylı ve semptomatik tedavi sağlayabilen AH ilaçlarıdır (Atri, 2019). Bu semptomatik tedavilerin en yenisi memantindir ve FDA tarafından 20 sene önce onaylanmıştır.

AChEI'ler

AChEI'ler, sinaptik boşluktaki sorumlu enzim asetilkolinesterazı inhibe ederek Alzheimer hastalarının beyindeki ACh'nin parçalanmasını azaltmaya çalışır (Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2013). Bu nedenle, AChEI'ler merkezi kolinerjik nörotransmisyonu artırır ve son olarak en azından tedavinin ilk yılında bilişteki düşüşü hafifletme eğilimindedir. Zaman içerisinde hastanın bilişsel fonksiyonlarında daha fazla düşüş de meydana gelebilir, ancak yapılan çalışmalarda bu grup ilaçların geçici olarak kesilmesinin bile bilişte daha hızlı bir azalmaya sebebiyet vereceği ve bu durumun, hastanın bakımevine yerleştirilme riskinin artışı ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (Howard vd., 2015). AChEI'ye 6 ay sonra başlayan

hastalar, ilaca hemen başlayanlara göre daha hızlı bilişsel gerileme gösterdiğinden, tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede AChEI tedavisine başlanması klinisyenler tarafından tercih edilir (Farlow vd., 2000). Bu üç AChEI'nin hepsi, 52 haftaya kadar süren randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, bilişsel gerilemeyi geciktirmede, stabilize etmede ve hatta bilişsel fonksiyon ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmede tedavi faydalarını kanıtlamıştır (Atri, 2019; Rountree vd., 2013). Aynı zamanda daha uzun vadeli açık etiketli uzatma çalışmaları da daha uzun vadeli tedavi faydalarını desteklemektedir (Atri, 2019). AChEI'ler arasında önemli etkinlik farklılıkları bildirilmemiştir; ancak aralarında ufak da olsa bir takım farklılıklar mevcuttur.

Takrin, ilk nesil kolinesteraz inhibitörü olarak keşfedilmiş ancak hepatotoksik yan etkiler nedeniyle bir süre sonra kullanımdan çekilmiştir (Manning, 1994).

Donepezil, rivastigmin ve galantamin kullanımda daha sonra yerini almıştır ve bunlar arasında en yaygın kullanılan ajan donepezildir. Bu farklı ajanların etkililiği benzer görünmektedir, dolayısıyla yapılacak seçim maliyete, bireysel hasta toleransına ve hekimin deneyimine dayanmaktadır.

Donepezil başlangıç dozu öncelikle akşamları 5 mg'dır. Hekim hasta için uygun gördüğü takdirde bir ay sonra 10 mg'a çıkarılır (NICE, 23 March 2011). Hastanın ilaca verdiği cevap, hasta veya hastaya bakan kişi tarafından değerlendirilir. Değerlendirmede bellekte iyileşme, işlev artışı ve davranışların iyiye gitmesi esas alınır. Klinik olarak anlamlı değişiklikleri tespit etmek için tasarlanmamış olan mini mental durum muayenesi gibi kısa mental durum ölçekleriyle değişimi ölçmeye çalışmanın bir anlamının olmadığı; bu konuda görüşler farklılık gösterse de, üç aylık tedavinin ardından ilaca yanıt alınamazsa bu aşamada ilacın bırakılmasını düşünmenin mantıklı olabileceği uzmanlar tarafından önerilmektedir.

Kognisyon ve işlev üzerindeki ortalama etkileri genellikle mütevazıdır (Birks ve Harvey, 2018). İlaça cevap oranları değişkendir. Hastaların yaklaşık üçte biri hiçbir fayda görmezken, yaklaşık beşte biri gibi daha küçük bir oranda hasta daha büyük fayda görmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinin yan etkilerden dolayı bu kolinesteraz inhibitörünü tolere edememesi beklenmektedir.

Rivastigmin ve donepezil hafif, orta ve şiddetli Alzheimer'da kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Galantamin ise hafif ve orta derecedeki Alzheimer'da kullanılmak üzere onay almıştır (Rountree vd., 2013).

Farmakokinetik özellikler de AChEI'ler arasında farklılık gösterir: Donepezil ve galantaminin birincil eliminasyon yolu hepatik metabolizma iken, rivastigmin için karaciğer ve bağırsak metabolizmasıdır. Donepezil ve galantamin, asetilkolinesterazı seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederken, rivastigmin, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesterazın "psödo-geri dönüşümsüz" bir inhibitörüdür. Donepezil'in eliminasyon yarı ömrü 70 saat, galantamininki ise 6 ila 8 saattir. Rivastigminin eliminasyon yarı ömrü çok kısadır (oral uygulama için 1-2 saat ve transdermal uygulama için 3-4 saat), ancak asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz sırasıyla yaklaşık 8,5 ve 3,5 saat süreyle bloke edildiğinden etki süresi daha uzundur (Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2020).

En yaygın yan etkiler, AChEI'lerin gastrointestinal sistem üzerindeki kolinomimetik etkisiyle tetiklenir ve sıklıkla ishal, bulantı ve kusmayı içermektedir. Bazı bireylerde hızlı göz hareketi uyku davranışı bozukluğu da görülmüştür. İlacın sabah yemekten sonra uygulanması tüm bu olumsuz etkileri en aza indirebilir. Rivastigminin transdermal yaması, uygulama bölgesinde kızarıklığa neden olabilir. Yan etkiler genellikle hastaların %5 ila %20'sini etkiler, ancak çoğunlukla geçici ve hafiftir. Ayrıca AChEI'ler bradikardiyi tetikleyebilir. Senkop riskini artırma ihtimali vardır. Bu nedenle, AChEI'ler ciddi kardiyak aritmi problemi olan, özellikle senkop veya bradikardi gibi durumlarda; ayrıca gastrointestinal kanama öyküsü veya aktif peptik ülseri olanlar ve kontrolsüz nöbetler geçiren hastalarda kontrendikedirler. Aylar ila yıllar boyunca belirtilen dozun maksimum tolere edilebileceği bir seviyeye kadar yavaş titrasyon, hastaların güvenliği için önemlidir (Farlow vd., 2000; Rountree vd., 2013).

Memantin

Memantin, AH'ye karşı glutamaterjik sistemi hedef alan ticari olarak temin edilebilen tek ilaçtır (Srivastava vd., 2021). NMDA reseptörünü non-kompetitif bir şekilde bloke eder (Robinson ve Keating, 2006). Hücre membranından NMDA reseptörleri aracılığıyla hücreye Ca^{2+} girişinin ve çıkışının kontrollü bir şekilde sürdürülmesine olanak sağlar ve bu nedenle, nöron kaybını önleyerek ve hasarlı nöronların işlevini geri kazanmasına yardımcı olarak

semptomları iyileştirerek nöroprotektif etki gösterir (Robinson ve Keating, 2006; Srivastava vd., 2021).

Memantin ile tedaviye günde 5 mg'lık bir başlangıç dozu ile başlanır ve haftalık 5 mg artışlarla maksimum 20 mg'a kadar çıkarılır (NICE, 23 March 2011). Baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali, kabızlık ve hipertansiyon gibi yan etkiler görülebilse de genellikle iyi tolere edilir ve kolinesteraz inhibitörlerine kıyasla daha az yan etkiye sahiptir. Memantin'in orta ve ileri düzey Alzheimer hastalığında sınırlı ancak belirgin faydalar sağladığı gösterilmiştir. Ancak, daha hafif Alzheimer vakalarında kullanımını destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır (McShane vd., 2019).

Memantin'in ana atılım yolu, böbrekler aracılığıyla değişmeden kalmakta olup, yarı ömrü 70 saattir. Orta ve şiddetli AH için monoterapi olarak veya bir AChEI ile kombinasyon halinde FDA tarafından onaylanmıştır (Scheltens vd., 2016). Memantin monoterapisi, günlük yaşam aktivitelerinin, bilişin ve demansın davranışsal ve psikolojik semptomlarının farklı ölçeklerle değerlendirildiği, orta ila şiddetli AH'li hastalar için kısa ve uzun vadeli faydalar göstermiştir (Tricco vd., 2018).

Kombine tedavi

Memantin, tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip oldukları için AChEI'ler ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Kombinasyonları, yan etkilerde herhangi bir artış olmaksızın, genellikle ilave terapötik etkilerle hastalara yarar sağlar (Kishita vd., 2020; Na vd., 2019).

Klinikte en çok donepezil ile kombine edilir. Memantin ve donepezilin kombinasyonu “sabit doz kombinasyonu” statüsünde 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Kombinasyon tedavisi orta ila ciddi seviyedeki AH'de sıklıkla tercih edilmektedir (Cummings vd., 2019; Riordan vd., 2011). Yapılan çalışmalarda, semptomatik tedavide kombine edilerek kullanılan bu iki ilacın birbirinin eksikliklerini giderebildiği ve ayrı ayrı yapılan monoterapilerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Morató vd., 2022).

Ne memantin ne de donepezil HBB'de faydalı değildir. Orta ila ciddi seviyedeki AH'de tercih edilirler.

Bu ilaçlar, AH'de mevcut en iyi farmakolojik tedavileri temsil etmelerine rağmen, genel olarak nispeten küçük bir etkiye sahiptir ve sadece semptomatik fayda sağlamaktadır; hastalığın altında yatan nörodejeneratif sürecin seyrini değiştirmemektedir. Kolinesteraz inhibitörleri gibi tedavilerin böyle bir etki göstermesi için, kolinerjik iletimin aşağı yönlü düzenlenmesinin tedavi araştırmalarında kısa vadede çok faydası yoktur. Belki çok ileride gerçekleşmesi muhtemeldir (Mufson vd., 2008). Bunu akılda tutarak, 'yukarı yönlü' patolojik süreci hedeflemek günümüzde büyük ilgi odağı olmuştur.

1.1.9.2. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Son on yılda Alzheimer ile ilgili araştırmaların çoğu, yalnızca semptomlara etki etmek yerine hastalığın seyrini değiştirecek “hastalık modifiye edici terapi (DMT)” ye yöneliktir; ancak bu çalışmaların nihayetinde “etkili” DMT ilaçlarının eksikliği AH kadar karmaşık bir hastalığın seyrini değiştirme potansiyeline sahip bir terapötik ajan geliştirmenin içerdiği zorlukları yansıtır (Salomone vd., 2012).

Birtakım yan etkileri olduğu bilinen ve hali hazırda pazarlanan AChEI'lerin aksine, son dönemlerde yapılan çalışmalarda nispeten güvenliliği yüksek ve semptomları azaltmaktan ziyade hastalığı iyileştirmeye yönelik ilaçlar geliştirilmesi planlanmaktadır.

Nikotinik reseptör agonisti:

Yeni seçici anti-alzheimer ilaçlarının geliştirilmesine yönelik farklı bir yaklaşım, tüm kolinerjik reseptörlere etki etmek yerine $\alpha 7$ nikotinik reseptörünü hedeflemektir; çünkü bu reseptörün hafıza, öğrenme ve yürütücü işlevlerdeki önemli rolü bilinmektedir. Fakat bu etkiye yönelik tasarlanan/keşfedilen moleküllerin hiçbiri henüz klinik çalışmaları, etkililik ve güvenlilik eksikliği nedeniyle, tamamlanamamıştır (Abdallah, 2024).

Muskarinik reseptör agonisti:

SSS'de muskarinik reseptör agonisti olarak, örneğin oksotremorin, geliştirilen bazı moleküller olmuştur. Oksotremorinin ratların beynindeki ACh seviyelerini %40 oranında artırdığı görülmüştür. AH'li bireylere yardımcı olabileceği düşünülürken yapılan diğer çalışmalar hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu nedenle, AH'de oksotremorinin yararlılığı birçok araştırmacı tarafından oldukça tartışmalıdır (Hernández vd., 1993).

Diğer bir seçici muskarinik reseptör agonisti olan xanomeline ise klinik çalışmalarda Alzheimer hastalarında kayda değer olumlu sonuçlar vermiştir fakat pek çok istenmeyen yan etkisinden dolayı çalışmalar geri çekilmiştir. Yine de, yeni ilaç keşfi araştırmalarında öncülük ettiği düşünülmüştür (Li vd., 2017).

Muskarinik reseptör agonisti farklı moleküller de geliştirilmiştir fakat henüz her aşamada etkili ve güvenli sonuçlar veren bir molekül keşfedilmemiştir.

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri:

PDE inhibisyonunun siklik adenosin monofosfat ve siklik guanozin monofosfat seviyelerini artırarak AH'yi önlediği ve iyileştirdiği fikri araştırmacılar tarafından önerilmiştir. AH etkinliği üzerinde çalışılmış olup kiminin etkililiğinin yeterli olmaması, kiminin ise güvenli olmayışı nedeniyle günümüzde AH tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış bir PDE inhibitörü mevcut değildir (Sanders ve Rajagopal, 2020).

Anti-A β ilaçları:

Anti-A β ilaçları, fagositozu veya mikrogliaı aktive ederek amiloid plaklarını kimyasal veya immünolojik olarak parçalayacak şekilde tasarlanmıştır. Bu mekanizma muhtemelen amiloid plakların tetiklediği nöronal hasarı önlemektedir (Conti Filho vd., 2023; Da Mesquita vd., 2021).

İmmünoterapi

Anti-A β ilaçları konusunda en çok çalışılan yaklaşım aktif ve pasif immünoterapilerdir. Neredeyse bir düzine Anti-A β monoklonal antikör geliştirilmiş ve AH için klinik olarak çalışılmıştır (Vitek vd., 2023).

Pasif immünoterapi:

Yıllardır birçok molekül, AH patogenezinin önemli bir özelliği olarak senil amiloid plakları üzerindeki etkileri açısından tasarlanmış ve değerlendirilmiştir. A β proteinine doğrudan veya dolaylı olarak bağlı birçok terapötik hedef çalışmalara dahil edilmiştir.

Aducanumab A β plaklarını temizleme yeteneği olan seçici bir Anti-A β monoklonal antikordur. Bu kanıtlanmış verilere dayanarak, FDA, AH'nin patofizyolojisinin altında yatan ilk ilaç olarak Haziran 2021'de aducanumabı onaylamıştır (Abdallah, 2024; Tagliapietra, 2022).

Lecanemab ise A β polipeptitlerinin hem çözünür hem de çözünmez formlarına karşı yönlendirilen monoklonal bir antikordur. Lecanemab, Ocak 2023'te FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır (Hoy, 2023). Bunların aksine solanezumab, bapineuzumab, ponezumab ve gantenerumab monoklonal anti-A β antikorları olarak klinik deneylerde başarısız olmuştur. Benzer şekilde, sağlıklı yetişkinlerin veya Alzheimer hastalarının kanından elde edilen doğal anti-A β antikorları üzerinde yapılan klinik çalışmalar, AH üzerinde hiçbir klinik etki ortaya koymamıştır (Conti Filho vd., 2023).

Aktif immünoterapi

İmmünoterapinin önemli bir kısmı ise aşılamaadır. Klinik araştırmaların birbirini takip eden aşamalarını gerektirir. İlk olarak, saflaştırılmış A β 42 polipeptit (AN1792) (Patton vd., 2006) ten oluşan aşılaların klinik denemeleri, AN1792 ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 6'sında tespit edilen toksisite, sitotoksik T hücresi kaynaklı meningoensefalit gibi, nedeniyle hayal kırıklığı yaratmıştır (Masliah vd., 2005). Ayrıca AN1792, amiloid plaklarını temizlemede başarısız olmuş; ancak AH'li bireylerin kanında A β antikorlarının üretimini aktive etmiştir. Tam uzunluktaki A β 42 aşısıyla bağlantılı olduğu tespit edilen toksisite nedeniyle, N-terminalli A β 1-7 peptid konjugatına karşı antikorları uyarmak üzere tasarlanmış yeni bir nesil olan vanutide cridificarı (ACC-001) geliştirmek için kavram değiştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar güvenlik açısından kabul edilebilir bulunmuştur ancak molekül herhangi bir terapötik etki göstermemiştir (Conti Filho vd., 2023). Bu nedenle, sonraki klinik çalışmalar ACC-001 ve QS-21 adjuvanlarının bir kombinasyonunu içermiştir. Sonuçlar, hafif ila orta dereceli Alzheimer hastalarında kombinasyona uzun süre maruz kaldıktan sonra, iyi bir güvenlik profili ve yüksek seviyelerde anti-A β immünoglobulin G (IgG) ortaya çıkarmıştır. Bu yüksek anti-A β IgG seviyesinin bir süre sonra azaldığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, ABvac40 aşısı, A β 40'ın C-terminal ucuna karşı antikör üretimini başlatmak için tasarlanmıştır. İyi tolere edilebilirlik göstermiştir ve A β 40'a özgü antikörler geliştirmiştir. ABvac40'ın faz II klinik çalışması halen devam etmektedir (Abdallah, 2024).

Çalışmaları devam eden terapi adayları:

AH tedavisinde, kognitif fonksiyonları geliştirmek için kolinerjik ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçları birden fazla antioksidanla birleştirmenin, her bir ajanın ayrı ayrı kullanılmasına kıyasla AH tedavisinde daha fazla etkinlik sağlayabileceği öne sürülmüştür. Mitokondrideki oksidatif hasarın ve mutasyonların önlenmesi, nörodejeneratif bozukluklar için potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak büyük ilgi görmektedir (Revi, 2020). Beynin ATP üretiminde ve enerji metabolizmasında önemli rol oynayan L-karnitin, Koenzim Q10 ve kreatin, terapötik müdahale için potansiyel hedefler olarak ortaya çıkmıştır. Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör, hipokampal nöronlardaki dopaminerjik hücreler, substantia nigra, motor nöronlar ve bazal ön beyin nöronları dahil olmak üzere SSS'deki çeşitli nöronların ve periferik sinir sistemindeki parasempatik ganglionların büyümesini destekleyen bir başka umut verici terapötik adaydır. Yaşlı hayvanlara sinir büyüme faktörü verildiğinde, striatum ve bazal ön beyindeki kolinerjik aktiviteleri daha aktif hale geldiği ve bunun da hafıza, öğrenme ve hareket yeteneklerinin daha iyi olmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir.

Östrojenlerin, hücre içi sinyalleşmeyi başlatmak ve serbest radikalleri temizlemek için nükleer östrojen reseptörlerini aktive ederek nörotransmisyonu modüle etme yeteneği olduğu gösterilmiştir. A β plaklarının oluşumunu önlemedeki rolleri, α -sekretazın aktivasyonu yoluyla APP'nin amiloidojenik olmayan işlenmesinin ilerletilmesini içerir. Yapılan çalışmalarda başka bir hormon olan insülinin, ilgili hastaların beyinlerinde NFT'lerin gelişimine katkıda bulunan tau proteininin fosforilasyonunu düzenlediği bulunmuştur. Ayrıca insülinin, AH amiloid patolojisinin birincil bileşeni olan A β metabolizmasını etkilediği bilinmekte ve bunun potansiyel bir terapötik hedef olduğunu düşündürmektedir.

Prostaglandin sentezini inhibe eden steroid olmayan antienflamatuar ilaçların, ilerleyici AH'si olan hastalarda bilişsel azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir. Gıda takviyelerinde bulunan doğal bileşenlerin, anti-inflamatuar ve antioksidan etkiler gibi birçok özelliğe sahip olup, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmeleri ile birlikte, KBB'yi geçerek bireyleri daha yüksek bir bilişsel işlev seviyesinde tutma, bilişsel düşüşü geciktirme veya önleme potansiyeline sahip olabileceği belirtilmektedir.

Günümüzde polifenolik antioksidanların bilişsel ve motor eksiklikleri hafifletme ve nöronal sinyal iletiminde yaşa bağlı düşüşleri tersine çevirme potansiyelleri ilgi çekmektedir.

Ginkgo biloba ekstraktının bilişsel işlevler üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışma ile, üç bitkiden (*Convolvulus pleuricauas*, *Asparagus racemosus* ve *Withania somnifera*) elde edilen ekstraktların, deneyler için kullanılan hayvanlarda beyin farklı bölgelerinde serbest radikallerin neden olduğu beyin hasarına karşı koruyucu etkileri araştırılmıştır. Ancak bunların beyni hangi spesifik yollarla koruduğu henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu aktif bileşenlerin etkili ve güvenli olup olmadığını görmek için daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.

AH ile mücadelede tercih edilen ilk yaklaşım, A β 42'nin üretilmesinden sorumlu proteolitik sürecin bloke edilmesini içerir. Bu, ya APP oluşumunun azaltılmasıyla ya da APP'nin bölünerek A β 42'ye dönüşmesinin engellenmesiyle başarılabilir. Beyni korumak için, α -sekretaz aktivitesini uyarırken γ -sekretaz ve β -sekretaz aktivitelerinin inhibe edilmesi mantıklı olandır. γ -sekretazın veya tek başına β -sekretazın tamamen inhibisyonu, A β üretimini etkili bir şekilde durdurmalıdır. Bununla birlikte, spesifik olarak sekretazları hedef alan ve KBB'yi geçebilen proteaz inhibitörleri geliştirmek, ilaç keşfinde bir zorluk olmaya devam etmektedir (Gholami, 2023). γ -sekretazı hedef alan bir ilacın, A β 42 birikimi dışındaki faktörlerin neden olduğu AH'li hastalar için işe yaramayabileceğini anlamak önemlidir. Çözünür oligomerler A β 'nin zararlı formudur, dolayısıyla A β çekirdeklenmesini önleyen maddeler, A β 'nin birikmesini basitçe bloke eden maddelerden daha faydalı olabilir. Bu nedenle pasif veya aktif yöntemlerle A β 'ya karşı bağışıklama, gelecekte AH'nin tedavileri ve hatta AH'nin önlenmesi için önemli bir umut vaat etmektedir (Revi, 2020).

Fosfataz modifiye ediciler, tau proteininin fosforilasyonunu azaltarak çalışan, AH için yeni bir tedavi yaklaşımı türüdür. Bunu aktive edici fosfatazları, özellikle de PP2A olarak bilinen protein fosfataz 2A'yı, kullanarak yaparlar. PP2A'nın aktivatörlerinden biri olan sodyum selenat nörolojik fonksiyonlarda anahtar rol oynar. Sodyum selenit eksikliği bilişsel bozulma ve oksidatif hasarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, sodyum selenat üzerinde yapılan bir faz II testi, hafif ila orta şiddette AH'si olan hastalar için bilişsel uygulamada herhangi bir iyileşme göstermemiştir. Sodyum selenat için bir supranütrisyon takviyesi SSS'de selenyum alımını arttırırken, AH için klinik etkililik minimum düzeyde bulunmuştur (Zhao vd., 2022).

AH için başka bir terapötik yaklaşım, translasyon sonrası modifikasyonu azaltmayı ve tau proteinini hiperfosforilasyonunu kısıtlamayı amaçlayan kinaz inhibitörlerinin kullanımını içerir. Fosforilasyon seviyesi, protein kinazların, özellikle CDK5 ve GSK3 β aktivitesinden

etkilenmiştir (Gholami, 2023). AH'nin hayvan modellerinde, flavopiridol hafıza düşüşünü azaltırken, roskovitin taunun fosforilasyonunu önlemiştir. Bununla birlikte, bu ajanlar AH için klinik çalışmalarda henüz test edilmemiştir (Yu vd., 2021). İki tip GSK3β inhibitörü, Lityum ve tideglusib, AH tedavisindeki potansiyelleri açısından araştırılmıştır. Tideglusib, hafif ila orta şiddette AH için faz II testlerinde herhangi bir klinik etkililik göstermemiş ve kısa süreli kullanımı, transaminaz seviyelerinde geri dönüşümlü bir artışa neden olmuştur. Öte yandan duygudurum dengeleyici olarak yaygın olarak kullanılan lityumun GSK3β inhibitörü olduğu kabul edilmiştir. Çift kör, randomize kontrollü bir çalışma, lityum mikro dozunun AH hastalarında bilişsel azalmayı önlediğini göstermiştir (Basheer vd., 2023). Gönüllülere 15 ay boyunca günlük 300 mg dozda lityum tedavisi uygulanmıştır. Meta-analizler, lityumun AH hastalarında bilişsel azalmanın gelişimini engelleyebildiğini göstermiştir. Ancak lityumun AH tedavisinde etkili olduğunu doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Basheer vd., 2023; Devanand vd., 2022).

Son zamanlarda, AH terapisi için incelenen beyin stimülasyon tekniklerinin iki ana kategorisinin, invaziv beyin stimülasyonu ve invaziv olmayan beyin stimülasyonu olduğu belirtilmektedir (NIBS). İnvaziv beyin stimülasyonu, derin beyin stimülasyonunu ve invaziv vagus sinir stimülasyonunu kapsarken, invaziv olmayan beyin stimülasyonu, transkraniyal doğru akım stimülasyonunu, transkraniyal manyetik stimülasyonu ve tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonu içerir. Derin beyin stimülasyonu, sinirsel aktiviteyi uyarmak veya engellemek için beynin belirli bölgelerine elektrotların yerleştirilmesini gerektirir. İnvaziv vagus sinir stimülasyonu, sinyalleri beyne ileten vagus sinirini uyaran bir cihazın implantasyonunu içerir. Transkraniyal manyetik stimülasyon, hedeflenen beyin bölgelerindeki sinirsel aktiviteyi uyarmak veya engellemek için manyetik alanlar kullanır. Transkraniyal doğru akım stimülasyonu, sinirsel aktiviteyi modüle etmek için kafa derisine hafif bir elektrik akımının uygulanmasını içerir. Öte yandan tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon, sinirsel aktivitede daha uzun süreli değişiklikler yaratmayı indükleyen tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon oturumlarını ifade eder. Bu teknikler, hafıza ve bilişsel işlevlerle ilişkili belirli beyin bölgelerindeki sinirsel aktiviteyi modüle ederek çalışır. Amaç bilişsel işlevi geliştirmek ve AH'nin ilerlemesini yavaşlatmaktır (Liu vd., 2023; Senevirathne vd., 2023).

1.1.9.3. Onaylanan Yeni Moleküller

Klinik olarak AH bir dizi sendromik tabloyu içerir. Biyolojik olarak hastalık A β plaklarının ve nörofibriler tau birikintilerinin varlığıyla tanımlanmaktadır. Anormal beyin amiloidozu, ayırt edici bir nöropatolojik bulgu olmasının yanı sıra, boylamsal yaşlanma çalışmalarına (semptomların başlangıcından yıllar önce A β birikimini gösteren) ve genetiğe (Ailesel AH vakalarında A β işlemenin merkezinde yer alan genlerdeki değişikliklerin belirlenmesi) dayalı olarak AH kaskadında erken bir bulgu olduğu düşünülerek çokça önerilmektedir (Tanzi ve Bertram, 2005). Bu arka plan, hastalığın altında yatan mekanizmaların muhtemelen çok faktörlü (örn. amiloid, tau, inflamasyon ve diğer süreçler) olduğu uyarısıyla birlikte terapötik olarak A β 'nin hedeflenmesinin temelini oluşturmaktadır.

A β 'yı hedef alan daha önceki çok sayıda ilaç denemesi, klinik etkililiği ikna edici bir şekilde göstermede başarısız olmuştur (Karran ve De Strooper, 2022). Bunlar arasında, birçok tartışmanın ortasında Haziran 2021'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) hızlandırılmış onay alan bir anti-amiloid mAb olan aducanumab da vardır (Knopman vd., 2021). “Aducanumab” IgG1 monoklonal antikordur (IgG1 mAb). Agrege A β fibrillerine seçici olarak bağlanır. Alzheimer hastalarının beyinlerindeki A β plaklarını doza ve zamana bağlı bir şekilde azalttığı yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, aducanumabın FDA onayı, ilacın PET ile ölçülen amiloid plak düzeylerini düşürme yeteneğine ve bunun "hastalara klinik fayda sağlayacağını tahmin etme olasılığının makul olduğu" hipotezine dayanmaktaydı (FDA, 2023). Ancak aducanumab'ın FDA tarafından onaylanması, ilacın klinik faydalarına ilişkin önemli belirsizliklerin devam ettiği gerçeğini değiştirememiştir. Özellikle, aducanumabın aynı şekilde tasarlanmış iki faz 3 çalışması (EMERGE ve ENGAGE), geçici bir yararsızlık çalışmasından elde edilen bulgulara dayanarak erken sonlandırılmış ve elde edilen daha geniş bir veri seti üzerinde yapılan müteakip analizler çelişkili sonuçlar üretmiştir. Bu klinik belirsizlikler göz önüne alındığında, aducanumabın gerçek dünya pratiğinde kullanımı genel olarak yetersiz kabul edilmiştir. Ruhsat sahibi firma, aducanumabın pazarlama izni başvurusunu geri çekmek için başvuru yapmıştır. 20 Nisan 2022 tarihinde Avrupa İlaç Ajansı'ndan (European Medicines Agency (EMA)) pazarlama izni geri çekilmiştir. Aducanumabın FDA tarafından onayı günümüzde devam etmektedir.

Aducanumabın onaylanmasının ardından yeni bir molekül olan “lecanemab” da FDA tarafından onaylanmıştır.

Lecanemab, nöronlar için çözünmeyen fibrillerden veya monomerlerden daha toksik olan çözünür A β protofibrillerine yüksek afinite ile bağlanan insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur (van Dyck vd., 2023). Lecanemabın, AH'nin erken safhalarında olan hastalarda beyin amiloid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Biliş ve fonksiyonlara ilişkin klinik ölçümlerde, 18 aylık sürede, plaseboya kıyasla orta derecede daha az düşüşle ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Ayrıca klinik çalışmalar sonucunda advers etkiler de görülmüş ve bunlar açıklanmıştır. Lecanemab, erken evre AH döneminde hem amiloid klerensinde artış hem de klinik semptomların kötüleşmesinde yavaşlama göstermiştir. Daha fazla araştırmanın ardından, AH tedavisi endikasyonu ile 01.06.2023'te FDA tarafından onaylanmıştır (FDA; McDade vd., 2022).

Lecanemab tedavisi ayrıca AH biyobelirteçlerinde (BOS, plazma ve taunun PET ölçümleri dahil) farklılıklar sağlamış ve bu da A β plak uzaklaştırmasının aşağı akış patofizyolojik etkisini desteklemiştir. Lecanemabın olumlu etkileri, günlük işlevin yanı sıra yaşam kalitesi ve bakıcı yükünün araştırma endekslerini değerlendiren bir bakım ortağı anketinden elde edilen puanlarda da gösterilmiştir. Pek çok molekül üzerinde prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir (Wolk vd., 2023).

Son 20 yılda AH tedavisi için lecanemab ve aducanumab dışında herhangi bir başarılı keşif yapılamamış olması hastalığın temelinde yer alan mekanizmanın ne kadar karmaşık olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın amacı, AH'de plazmada bulunan A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonlarının kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık oluşturup oluşturmadığını belirlemektir. Çalışma, Alzheimer hastalığının erken teşhisinde potansiyel bir yöntem geliştirmeye katkıda bulunmayı ve hastalığın patolojik mekanizmalarını daha iyi anlamayı hedeflemektedir. Ayrıca, elde edilen bulguların demografik verilerle ilişkilendirilmesi ve eğitim düzeyi ile çay tüketimi gibi faktörlerin hastalık riski üzerindeki etkilerinin incelenmesi, Alzheimer hastalığının risk faktörleri hakkında daha fazla bilgi sağlamayı amaçlamaktadır. Bu tür çalışmaların, zamanla plazmadan hareketle teşhis yöntemlerinin gelişimine katkıda bulunabileceği ve AH'nin yönetimi açısından önemli bilgiler sunabileceği düşünülmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Buzdolabı (+4°C)	(Arçelik)
Çeşitli cam ve plastik malzemeler	(Sigma, İnterlab, Orlab)
Derin dondurucu (-20°C)	(Arçelik)
Derin dondurucu (-80°C)	(ScanCool)
Çok kanallı mikropipet	(BOECO)
Distile su cihazı	(Heal Force)
Vortex mixer	(Thermolyne)
Mini santrifüj cihazı	(Combi-Spin Biosan)
Magnetik karıştırıcı	(IKA)
Mikropipet	(Eppendorf)
Spektrofotometre	(Thermo Scientific Multiskan GO)
Absorblayıcı kağıt	(Isolab)
Mikrosantrifüj tüpü (Kapaklı, 1 ml, 1.5 ml, 2 ml)	(Eppendorf)
Orbital mikrolaka çalkalayıcı	(Bellco)
İnkübatör	(Binder, Memmert)



Şekil 2.1. Vortex mixer



Şekil 2.2. İnkübatör



Şekil 2.3. Orbital çalkalayıcı



Şekil 2.4. Otomatik pipetler

2.2. Yöntem

2.2.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Yapılan bu çalışmada, 28.11.2016 tarihli, 18-929-16 Etik Kurul Karar No.lu onay (EK-2) ile yapılan çalışmadan elde edilen numuneler (plazma), kullanılmıştır (12.03.2020 tarih, 13-148-20 Etik Kurul Karar No.lu onay (EK-1) alınarak).

Hasta grubu olarak Alzheimer hastası 65 yaş ve üstü 5 erkek (%21) ve 19 kadın (%79) belirlenmiştir. Bunu takiben hastaların yasal vasilerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Bu hasta grubu Yaşlı Bakımevi'nde konaklayan ve konu ile ilgili uzman hekimler tarafından tam teşekküllü hastanelerde teşhisleri konulan AH'li kişilerden oluşur.

Kontrol grubu için 37 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. AH tanısı almamış veya diğer demans ya da bilişsel rahatsızlığa sahip olmayan, gönüllü olduğuna dair yazılı onayı alınan, hastane ve sağlık ocaklarından 65 yaş ve üstü 18 (% 49) erkek ve 19 (% 51) kadın (28.11.2016 tarihli, 18-929-16 Etik Kurul Karar No.lu onay ile) kontrol grubu için çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu tez çalışmamda, 28.11.2016 tarihli, 18-929-16 Etik Kurul Karar No.lu onay doğrultusunda oluşturulan anketler de kullanılmıştır.

AH üzerine yapılan klinik çalışmalar araştırıldığında hasta ve kontrol grubunu oluşturan birey sayılarında farklılıklar görülmektedir (Irizarry, 2004; Lopez vd., 1992; Petersen vd., 1999). Fakat hastalığın uzun soluklu bir süreç olması nedeniyle yapılan geniş kapsamlı ve uzun dönemli boylamsal çalışmalarda hasta/kontrol grubu katılımcı sayıları, yapılan bu çalışmaya göre fazla olabilmektedir. Örneklem sayısını belirlemek yapılacak bu tür çalışmalar için geneli temsil edebilmesi ve sonuçların bilime ışık tutabilmesi açısından önem arz etmektedir. Çalışmanın bütçesi, sahip olduğumuz laboratuvar koşulları ve çalışma süresi (doktora programı) göz önünde bulundurulduğunda çalışmaya, kontrol grubu için 37, hasta grubu içinse 24 kişiye ait plazmalar dahil edilmiştir.

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (EK:1 Karar no: 13-148-20).

2.2.2. Araştırma Kriterleri

2.2.2.1. Kontrol Grubuna Dahil Edilmeme Kriterleri (Dışlama Ölçütleri)

Araştırmaya 65 yaşında ve/veya daha büyük; Alzheimer hastalığına sahip olmayan 37 kişi kadın/erkek dahil edilmiştir.

- Yaşı 65'ten küçük olan bireyler,
- Koagölasyon veya anemi gibi problemler nedeniyle kan alınmasının uygun olmadığı hastalar,
- Alzheimer ve diğer demans tipleri olanlar,
- Sonuçları etkileyebilecek potansiyelde olduğu bilinen eşlikçi önemli bir rahatsızlığı olanlar (örneğin kanser)

2.2.2.2. Alzheimer Hasta Grubuna Dahil Olmama Kriterleri (Dışlama Ölçütleri)

Araştırmaya 65 yaşında ve/veya daha büyük kadın/erkek 24 Alzheimer hastası dahil edilmiştir.

- Yaşı 65'ten küçük olanlar,
- Koagölasyon veya anemi gibi problemler nedeniyle kan alınmasının uygun olmadığı hastalar,
- Diğer demans tipleri hastası olanlar (Alzheimer dışında kalan),
- Sonuçları etkileyebilecek potansiyelde olduğu bilinen eşlikçi önemli bir rahatsızlığı olanlar (örneğin kanser)

2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Tüm gönüllülerden 10 mL venöz kan alınmıştır ve ardından etilendiamin tetra asetik asitli (EDTA) tüplere koyulmuştur.

2.2.4. Periferik Kandan Plazma Eldesi Protokolü

Hasta ve kontrol grubuna dahil olan bireylerden alınan kan örnekleri 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılmıştır. İzole edilen plazmalar eppendorf tüplere bölüştürülmüştür.

ELISA yöntemi ile plazmadaki A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonları ölçülmüş ve değerlendirilmiştir.

2.2.5. Analiz Yöntemi

Human amyloid beta 1-42 (A β 42) peptide ELISA Kit (NE010126401) ölçümü

Deney prensibi

Bu kit bir Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz Kitidir. Plaka, İnsan A β 42 antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numune (kontrol/hasta grubu gönüllülerine ait plazma) kuyucuklara eklenir ve numunede var olduğu düşünülen A β 42 kuyucuklar üzerinde önceden kaplanmış olan antikorlara bağlanır. Ardından biyotinlenmiş insan A β 42 antikoruna kuyucuklara eklenir ve numunede var olan A β 42'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-Bayır Turpu Peroksidazı (Horseradish peroxidase (HRP)) eklenir. Biyotinlenmiş A β 42 antikoruna bağlanır. İnkübasyonun ardından bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Ardından substrat çözeltisi ilave edilir. A β 42 miktarı ile paralel olacak şekilde renk gelişir. Asidik durdurma çözeltisi eklenmesi ile reaksiyon sonlandırılır. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

Çizelge 2.1. A β 42 Kitine dahil olan re ajanlar

Bileşenler	Miktar
Standart çözeltisi (800 ng/L)	0,5 ml*1
Önceden kaplanmış ELISA plakası	12*8 kuyu dizisi *1
Standart dilüent	3 ml*1
Streptavidin-HRP	6 ml*1
Durdurma çözeltisi	6 ml*1
Substrat solüsyonu A	6 ml*1
Substrat solüsyonu B	6 ml*1
Yıkama tamponu konsantresi (25x)	20 ml*1
Biyotinlenmiş İnsan A β 42 antikoru	1 ml*1
Kullanıcı kılavuzu	1
Plaka örtücü	2 parça

Gerekli olan araç/gereçler:

- 37 °C $\pm$ 0,5 °C inkübatör
- Absorblayıcı kağıt
- Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet ucu
- Temiz tüpler
- Distile su
- 450 $\pm$ 10 nm dalgaboyu filtreli mikrolaka okuyucu

Reaktiflerin hazırlanması:

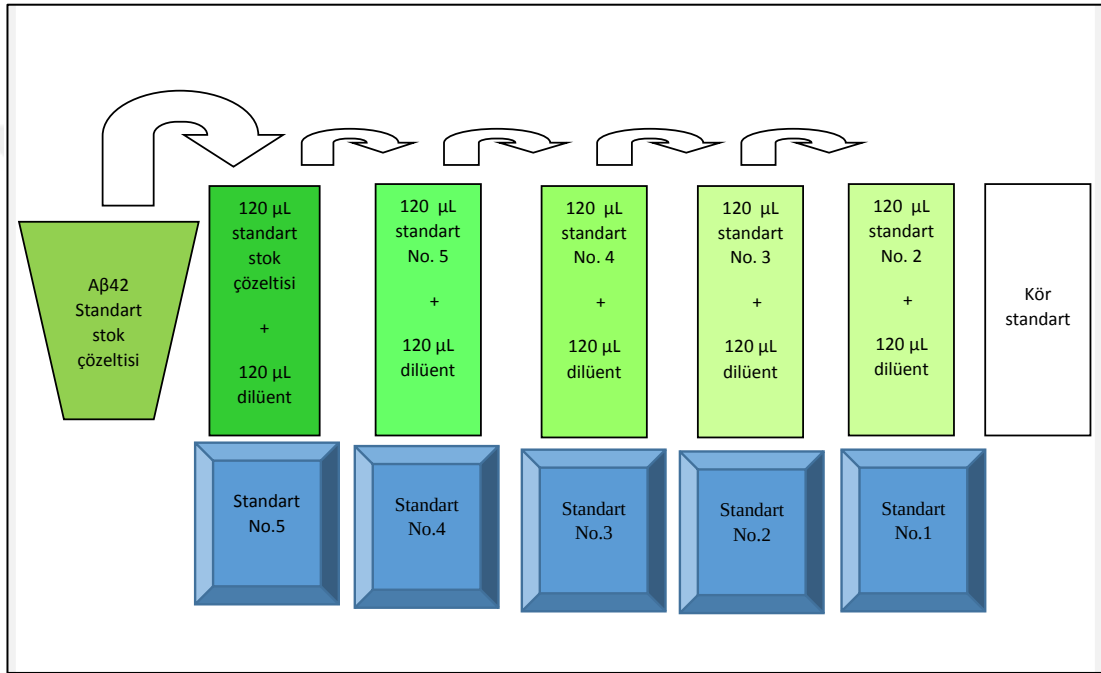
- Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.
- Standart: 400 ng/L standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 μ L standart çözeltisi (800 ng/L) 120 μ L standart dilüent ile rekonstitüye edilmiştir.

Seyreltme yapılmadan önce standart çözelti 15 dakika süreyle hafifçe çalkalanmıştır.

Standart stok solüsyonu (400 ng/L) standart dilüent ile seri olarak, 1:2 oranında seyreltilerek 200 ng/L, 100 ng/L, 50 ng/L ve 25 ng/L'lik çift standart noktaları hazırlanmıştır.

Çizelge 2.2. A β 42 kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması

Konsantrasyon	Standart No	Seyreltme Yöntemi
400 ng/L	Standart No.5	120 μ L orijinal standart + 120 μ L standart dilüent
200 ng/L	Standart No.4	120 μ L Standart No.5 + 120 μ L standart dilüent
100 ng/L	Standart No.3	120 μ L Standart No.4 + 120 μ L standart dilüent
50 ng/L	Standart No.2	120 μ L Standart No.3 + 120 μ L standart dilüent
25 ng/L	Standart No.1	120 μ L Standart No.2 + 120 μ L standart dilüent



Şekil 2.5. A β 42 dilüsyon serisi

Çizelge 2.3. A β 42 standartlarına ait konsantrasyonlar

Standart konsantrasyon	Standart No: 5	Standart No: 4	Standart No: 3	Standart No: 2	Standart No: 1
800 ng/L	400 ng/L	200 ng/L	100 ng/L	50 ng/L	25 ng/L

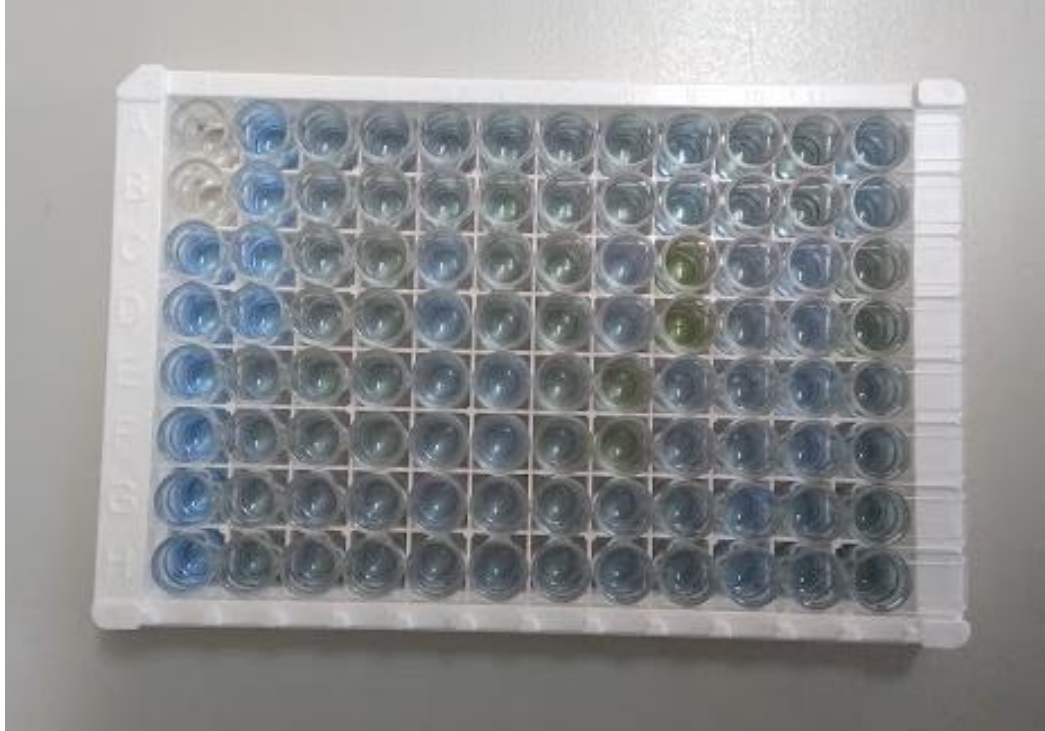
Yıkama tamponu: 500 mL'lik bir yıkama tamponu elde etmek için 20 mL'lik yıkama tamponu konsantresi 25 kere distile su ile seyreltilmiştir.

Deney prosedürü

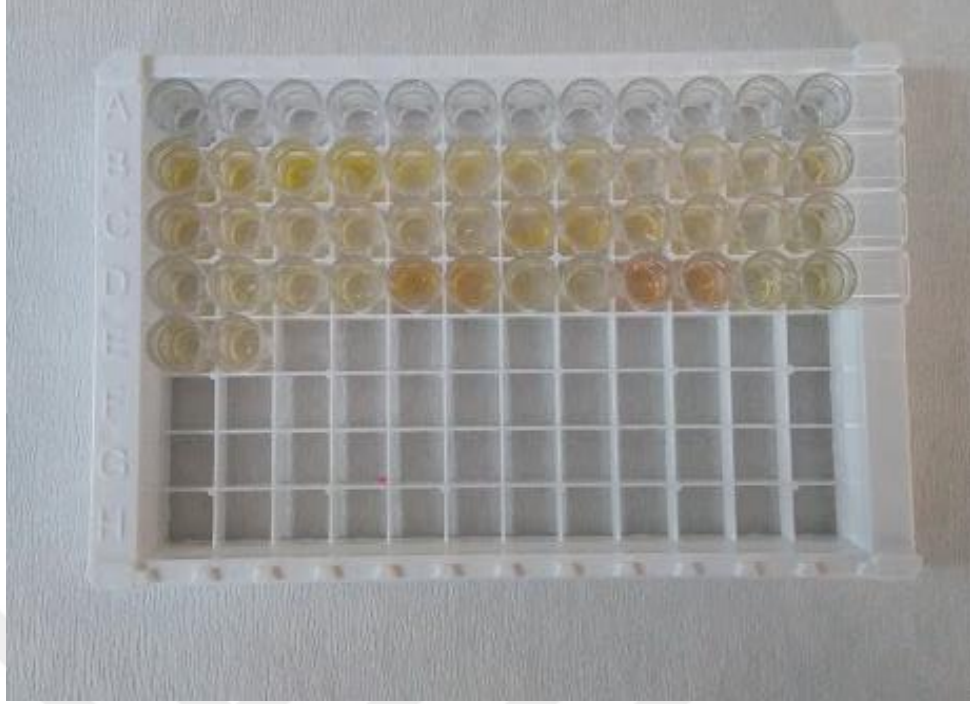
1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimat doğrultusunda hazırlanmıştır. Kullanılmadan önce bütün reaktifler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışma oda sıcaklığında yapılmıştır.
2. Çalışma için gerekli olan strip sayısı belirlenmiştir. Kullanılmak üzere strip'ler çerçevelerin içine yerleştirilmiştir.
3. Standart kuyusuna 50 µL standart eklenmiştir.
4. Örnek kuyularına 40 µL numune eklenmiştir ve ardından örnek içeren kuyulara 10 µL anti-Aβ42 antikoru eklenmiştir. Sonra 50 µL Streptavidin-HRP örnek kuyularına ve standart kuyularına eklenmiştir. Plaka yatay olarak çalkalanmıştır. Plakanın üzeri koruyucu örtü ile örtülmüş ve 60 dakika boyunca 37 °C 'de inkübe edilmiştir.
5. Plakayı örten koruyucu örtü çıkartılmış ve plaka 5 kere yıkama tamponu kullanılarak yıkanmıştır. Kuyular, her yıkamada en az 0,35 mL yıkama tamponu gelecek şekilde 30 saniye ile 1 dakika arasında yıkama tamponunda bırakılmıştır. Plakaların sertçe filtre kağıdına vurulması ile içerisindeki yıkama tamponu tamamen uzaklaştırılmıştır.
6. Ardından her bir kuyuya 50 µL substrat solüsyonu A ve sonra her bir kuyuya substrat solüsyonu B eklenmiş; sonrasında yeni bir örtücü ile kaplanmış olan plaka karanlıkta 10 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
7. Her bir kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklenmiş, mavi rengin hızlıca sarı renge dönüşü gözlemlenmiştir.
8. Durdurma çözeltisi eklenmesinin ardından 10 dakika içinde, 450 nm dalga boyuna ayarlanmış mikropilaka okuyucuyla hızlıca her bir kuyunun optik yoğunluğu ölçülmüştür.



Şekil 2.6. Aβ42 ELISA kit örneği



Şekil 2.7. Aβ42 ELISA çalışma örneği



Şekil 2.8. A β 42 ELISA çalışma örneği

Human amyloid beta 1-40 (A β 40) peptide ELISA Kit (NE010123001)

Deney Prensipli

Bu kit bir Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz Kitidir. Plaka, İnsan A β 40 antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numune (kontrol/hasta grubu gönüllülerine ait plazma) kuyucuklara eklenir ve numunede var olduğu düşünülen A β 40 kuyucuklar üzerinde önceden kaplanmış olan antikorlara bağlanır. Ardından biyotinlenmiş A β 40 antikoruna kuyucuklara eklenir ve numunede var olan A β 40'a bağlanır. Ardından Streptavidin-HRP ilave edilir. Biyotinlenmiş A β 40 antikoruna bağlanır. Bağlanmamış Streptavidin-HRP inkübasyonun ardından yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi ilave edilir. A β 40 miktarı ile paralel olarak renk gelişir. Asidik durdurma çözeltisi eklenmesiyle reaksiyon sonlandırılır. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

Çizelge 2.4. A β 40 kitine dahil olan reajanlar

Bileşenler	Miktar
Standart çözeltisi (16000 ng/L)	0,5 ml*1
Önceden kaplanmış ELISA plakası	12*8 kuyu dizisi *1
Standart dilüent	3 ml*1
Streptavidin-HRP	6 ml*1
Durdurma çözeltisi	6 ml*1
Substrat solüsyonu A	6 ml*1
Substrat solüsyonu B	6 ml*1
Yıkama tamponu konsantresi (25x)	20 ml*1
Biyotinlenmiş İnsan A β 40 antikoru	1 ml*1
Kullanıcı kılavuzu	1
Plaka örtücü	2 parça

Gerekli olan araç/gereçler:

- 37 °C $\pm$ 0,5 °C inkübatör
- Absorblayıcı kağıt
- Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet ucu
- Temiz tüpler
- Distile su
- 450 $\pm$ 10 nm dalgaboyu filtreli mikroparka okuyucu

Reaktif hazırlama

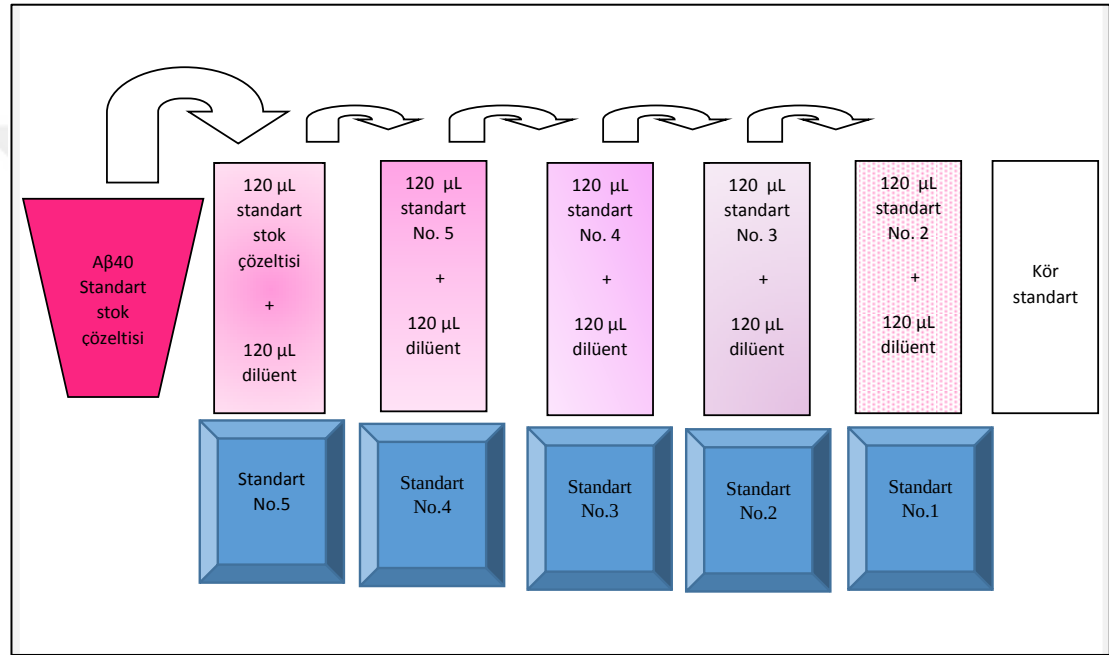
- Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.
- Standart: 8000 ng/L standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 μ L standart (16000 ng/L) 120 μ L standart dilüent ile rekonstitüye edilmiştir.

Seyreltme yapılmadan önce standart çözelti 15 dakika süreyle hafifçe çalkalanmıştır.

Standart stok solüsyonu (8000 ng/L) standart dilüent ile seri olarak, 1:2 oranında seyreltilerek 4000 ng/L, 2000 ng/L, 1000 ng/L ve 500 ng/L'lik çift standart noktalar hazırlanmıştır.

Çizelge 2.5. A β 40 kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması

Konsantrasyon	Standart No	Seyreltme Yöntemi
8000 ng/L	Standart No.5	120 μ L orijinal standart + 120 μ L standart dilüent
4000 ng/L	Standart No.4	120 μ L Standart No.5 + 120 μ L standart dilüent
2000 ng/L	Standart No.3	120 μ L Standart No.4 + 120 μ L standart dilüent
1000 ng/L	Standart No.2	120 μ L Standart No.3 + 120 μ L standart dilüent
500 ng/L	Standart No.1	120 μ L Standart No.2 + 120 μ L standart dilüent



Şekil 2.9. A β 40 dilüsyon serisi

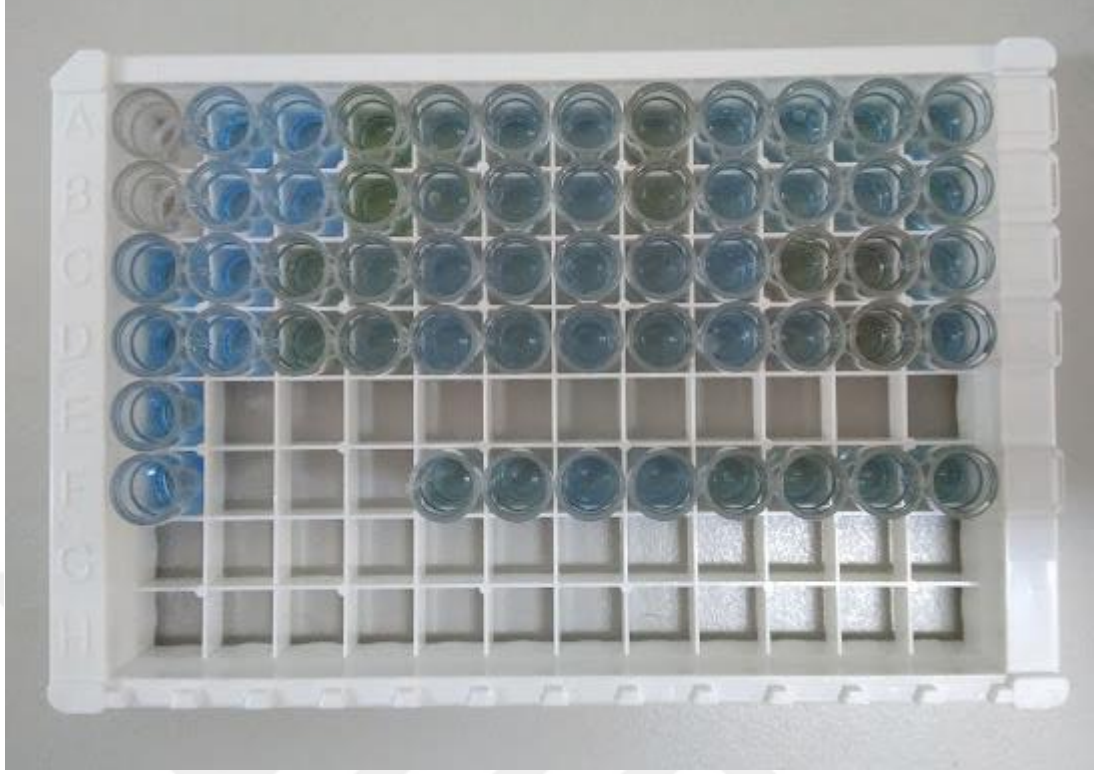
Çizelge 2.6. A β 40 standartlarına ait konsantrasyonlar

Standart konsantrasyon	Standart No: 5	Standart No: 4	Standart No: 3	Standart No: 2	Standart No: 1
16000 ng/L	8000 ng/L	4000 ng/L	2000 ng/L	1000 ng/L	500 ng/L

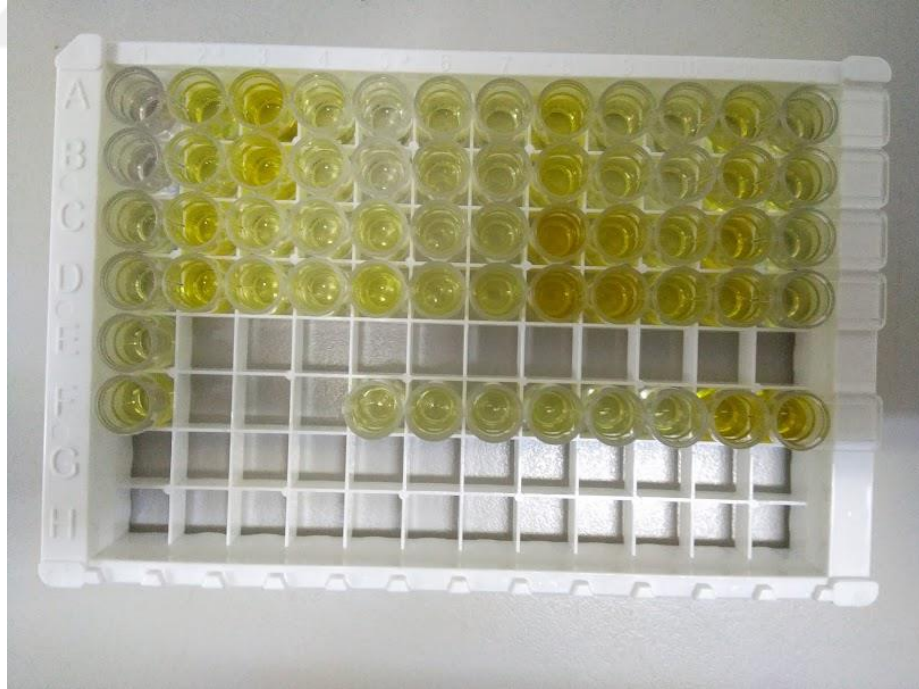
Yıkama tamponu: 500 mL'lik bir yıkama tamponu elde etmek için 20 mL'lik yıkama tamponu konsantresi 25 kere distile su ile seyreltilmiştir.

Deney prosedürü

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimat doğrultusunda hazırlanmıştır. Kullanılmadan önce bütün reaktifler oda sıcaklığına getirilmiş; çalışma oda sıcaklığında yapılmıştır.
2. Çalışma için gerekli olan strip sayısı belirlenmiştir. Kullanılmak üzere stripler çerçevelerin içine yerleştirilmiştir.
3. Standart kuyusuna 50 µL standart eklenmiştir.
4. Örnek kuyularına 40 µL numune eklenmiş ve ardından örnek içeren kuyulara 10 µL anti-Aβ40 antikor eklenmiştir. Sonra 50 µL Streptavidin-HRP örnek kuyularına ve standart kuyularına eklenmiştir. Plaka çalkalanmış, plakanın üzeri koruyucu örtü ile kapatılmıştır. Ardından 60 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
5. Plakanın üzerindeki örtücü çıkartılmış ve plaka 5 defa yıkama tamponu kullanılarak yıkanmıştır. Kuyular, her yıkamada en az 0,35 mL yıkama tamponu gelecek şekilde 30 saniye ile 1 dakika arasında yıkama tamponunda bırakılmıştır. Plakaların sertçe filtre kağıdına vurulması ile içerisindeki yıkama tamponu tamamen uzaklaştırılmıştır.
6. Her bir kuyuya 50 µL substrat solüsyonu A ve sonra her bir kuyuya substrat solüsyonu B eklenmiştir. Yeni bir örtücüyle kaplanmış olan plaka karanlıkta 10 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
7. Her bir kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklenmiş, mavi rengin hızlıca sarıya dönüşü gözlemlenmiştir.
8. Durdurma çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde, 450 nm dalga boyuna ayarlanmış mikropilaka okuyucuyla hızlıca her bir kuyunun optik yoğunluğu ölçülmüştür.



Şekil 2.10. A β 40 ELISA çalışma örneği



Şekil 2.11. A β 40 ELISA çalışma örneği

Human Total Tau (t-Tau) Proteins ELISA Kit (NE010133301)

Deney prensibi

Bu kit bir Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz Kitidir. Plaka, t-Tau antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numune (kontrol/hasta grubu gönüllülerine ait plazma) kuyucuklara eklenir ve numunede var olduğu düşünülen t-Tau kuyucuklar üzerinde önceden kaplanmış olan antikorlara bağlanır. Ardından biyotinlenmiş t-Tau antikoru kuyucuklara ilave edilir ve numunede var olan t-Tauya bağlanır. Ardından Streptavidin-HRP ilave edilir ve biyotinlenmiş t-Tau antikoruna bağlanır. İnkübasyonun ardından bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve t-Tau miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Asidik durdurma çözeltisi eklenmesi ile reaksiyon sonlandırılır. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

Çizelge 2.7. t-Tau kitine dahil olan re ajanlar

Bileşenler	Miktar
Standart çözeltisi (1920 ng/L)	0,5 ml*1
Önceden kaplanmış ELISA plakası	12*8 kuyu dizisi *1
Standart dilüent	3 ml*1
Streptavidin-HRP	6 ml*1
Durdurma çözeltisi	6 ml*1
Substrat solüsyonu A	6 ml*1
Substrat solüsyonu B	6 ml*1
Yıkama tamponu konsantresi (25x)	20 ml*1
Biyotinlenmiş İnsan Aβ42 antikoru	1 ml*1
Kullanıcı kılavuzu	1
Plaka örtücü	2 parça

Gerekli olan araç/gereçler

- 37 °C±0,5 °C inkübatör
- Absorblayıcı kağıt
- Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet ucu
- Temiz tüpler
- Distile su
- 450±10 nm dalgaboyu filtreli mikrolaka okuyucu

Reaktif hazırlama

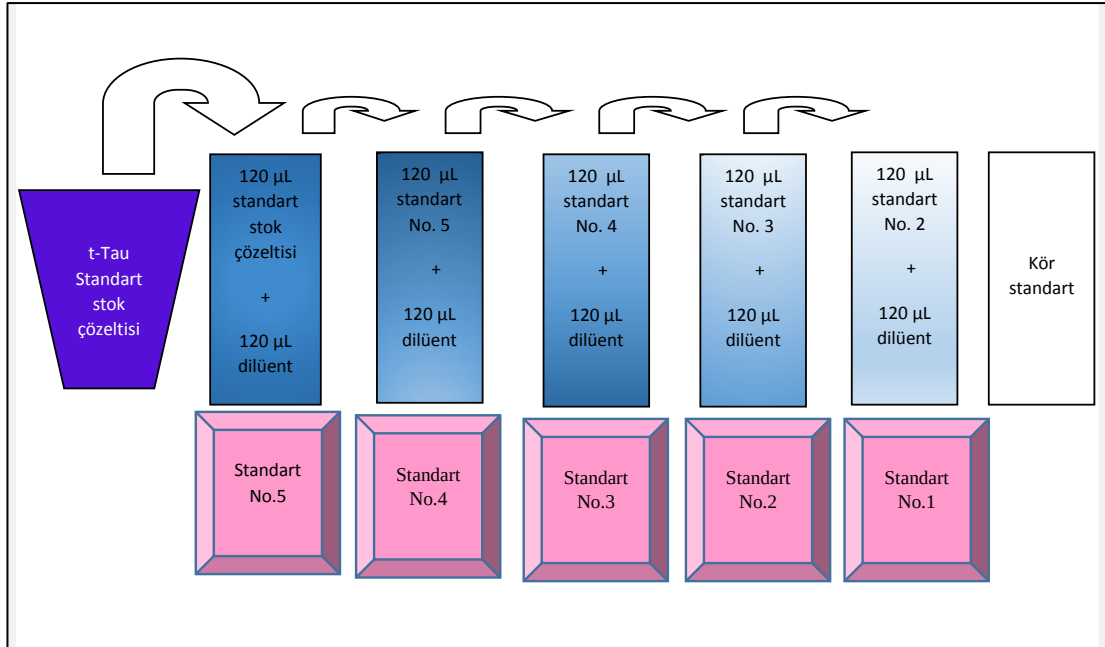
- Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.
- **Standart:** 960 ng/L standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 µL standart (1920 ng/L) 120 µL standart dilüent ile rekonstitüye edilmiştir.

Seyreltme yapılmadan önce standart çözelti 15 dakika süreyle hafifçe çalkalanmıştır.

Standart stok solüsyonu (960 ng/L) standart dilüent ile seri olarak, 1:2 oranında seyreltilerek 480 ng/L, 240 ng/L, 120 ng/L ve 60 ng/L'lik çift standart noktaları hazırlanmıştır.

Çizelge 2.8. t-Tau kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması

Konsantrasyon	Standart No	Seyreltme Yöntemi
960 ng/L	Standart No.5	120 µL orijinal standart + 120 µL standart dilüent
480 ng/L	Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µL standart dilüent
240 ng/L	Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µL standart dilüent
120 ng/L	Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µL standart dilüent
60 ng/L	Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µL standart dilüent



Şekil 2.12. t-Tau dilüsyon serisi

Çizelge 2.9. t-Tau standartlarına ait konsantrasyonlar

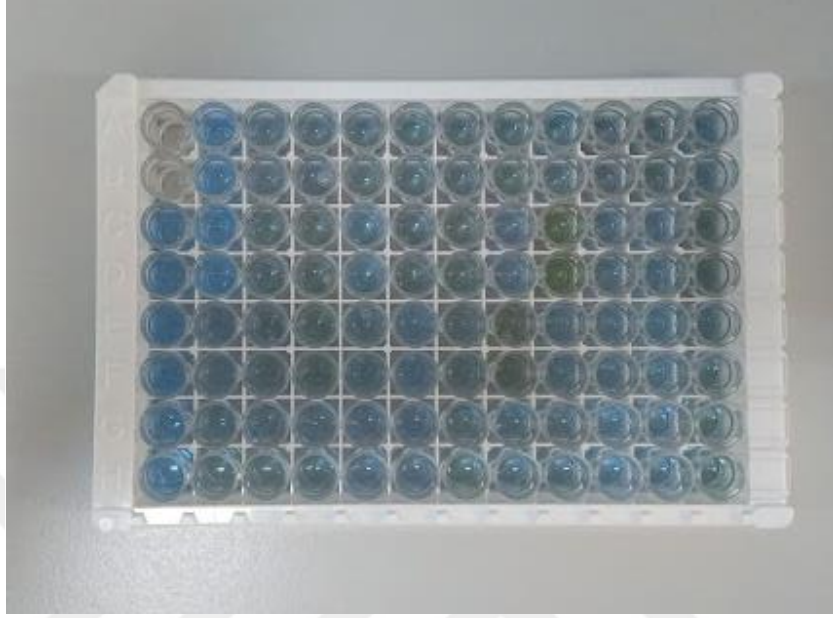
Standart konsantrasyon	Standart No: 5	Standart No: 4	Standart No: 3	Standart No: 2	Standart No: 1
1920 ng/L	960 ng/L	480 ng/L	240 ng/L	120 ng/L	60 ng/L

Yıkama tamponu: 500 mL'lik bir yıkama tamponu elde etmek için 20 mL'lik yıkama tamponu konsantresi 25 kere distile su ile seyreltilmiştir.

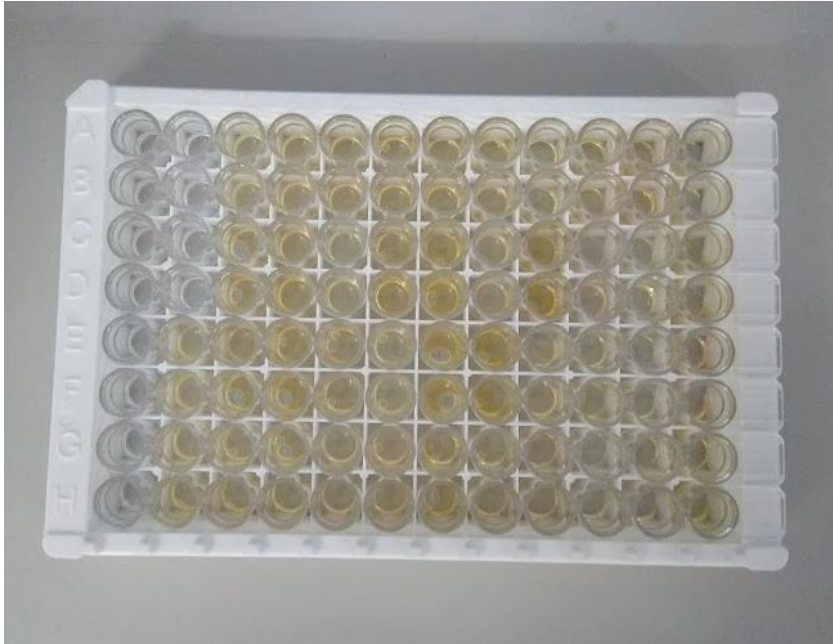
Deney prosedürü

1. Bütün reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimat doğrultusunda hazırlanmıştır. Kullanılmadan önce bütün reaktifler oda sıcaklığına getirilmiş; çalışma oda sıcaklığında yapılmıştır.
2. Çalışma için gerekli olan strip sayısı belirlenmiş; kullanılmak üzere stripler çerçevelerin içine yerleştirilmiştir.
3. Standart kuyusuna 50 µL standart eklenmiştir.
4. Örnek kuyularına 40 µL numune eklenmiş ve ardından örnek içeren kuyulara 10 µL anti-t-Tau antikoru eklenmiştir. Sonra 50 µL Streptavidin-HRP örnek kuyularına ve standart kuyularına eklenmiş; plaka çalkalanmıştır. Plakanın üzeri koruyucu örtü ile kapatılmış ve 60 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
5. Plakanın üzerindeki örtücü çıkartılmış ve plaka 5 defa yıkama tamponu kullanılarak yıkanmıştır. Kuyular, her yıkamada en az 0,35 mL yıkama tamponu gelecek şekilde 30 saniye ila 1 dakika arasında yıkama tamponunda bırakılmıştır. Plakaların sertçe filtre kağıdına vurulması ile içerisindeki yıkama tamponu tamamen uzaklaştırılmıştır.
6. Her bir kuyuya 50 µL substrat solüsyonu A ve sonra her bir kuyuya substrat solüsyonu B eklenmiştir. Yeni bir örtücüyle kaplanmış olan plaka karanlıkta 10 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
7. Her bir kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklenmiş, mavi rengin hızlıca sarıya dönüşü gözlemlenmiştir.

8. Durdurma çözeltisi ilave edilmesinin ardından 10 dakika içinde, 450 nm dalga boyuna ayarlanmış mikropılaka okuyucuyla hızlıca her bir kuyunun optik yoğunluğu ölçölmüştür.



Şekil 2.13. t-Tau ELISA çalışma örneği



Şekil 2.14. t-Tau ELISA çalışma örneği

Human β -site APP-Cleaving Enzyme 1 (BACE-1) ELISA Kit (NE010080201)

Deney prensibi:

Bu kit bir Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz Kitidir. Plaka, BACE-1 antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numune (kontrol/hasta grubu gönüllülerine ait plazma) kuyucuklara eklenir ve numunede var olduğu düşünülen BACE-1 kuyucuklar üzerinde önceden kaplanmış olan antikorlara bağlanır. Ardından biyotinlenmiş t-Tau antikoruna kuyucuklara ilave edilir ve numunede var olan BACE-1'e bağlanır. Takiben Streptavidin-HRP ilave edilir ve biyotinlenmiş BACE-1 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Ardından substrat çözeltisi ilave edilmesiyle BACE-1 miktarı ile paralel olarak renk gelişir. Asidik durdurma çözeltisi eklenmesi ile reaksiyon sonlandırılır. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

Çizelge 2.10. BACE-1 kitine dahil olan re ajanlar:

Bileşenler	Miktar
Standart çözeltisi (48ng/mL)	0,5 ml*1
Önceden kaplanmış ELISA plakası	12*8 kuyu dizisi *1
Standart dilüent	3 ml*1
Streptavidin-HRP	6 ml*1
Durdurma çözeltisi	6 ml*1
Substrat solüsyonu A	6 ml*1
Substrat solüsyonu B	6 ml*1
Yıkama tamponu konsantresi (25x)	20 ml*1
Biyotinlenmiş İnsan BACE-1 antikoruna	1 ml*1
Kullanıcı kılavuzu	1
Plaka örtücü	2 parça

Gerekli olan araç/gereçler:

- 37 °C±0,5 °C inkübatör
- Absorblayıcı kağıt
- Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet ucu
- Temiz tüpler
- Distile su
- 450±10 nm dalgaboyu filtreli mikrop laka okuyucu

Reaktif hazırlama

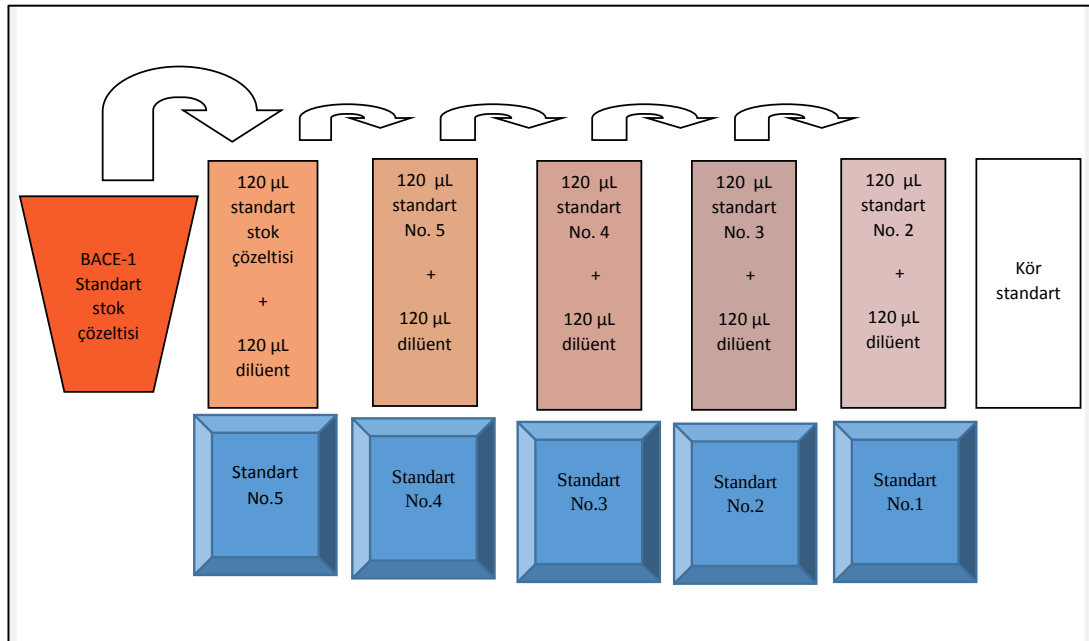
- Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.
- **Standart:** 24 ng/mL standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 µL standart (48 ng/mL) 120 µL standart dilüent ile rekonstitüye edilmiştir.

Seyreltme yapılmadan önce standart çözelti 15 dakika süreyle hafifçe çalkalanmıştır.

Standart stok solüsyonu (24 ng/mL) standart dilüent ile seri olarak, 1:2 oranında seyreltilerek 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL ve 1,5 ng/mL'lik çift standart noktalar hazırlanmıştır.

Çizelge 2.11. BACE-1 kitine ait standart çözeltilerin hazırlanması

Konsantrasyon	Standart No	Seyreltme Yöntemi
24 ng/mL	Standart No.5	120 µL orijinal standart + 120 µL standart dilüent
12 ng/mL	Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µL standart dilüent
6 ng/mL	Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µL standart dilüent
3 ng/mL	Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µL standart dilüent
1,5 ng/mL	Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µL standart dilüent



Şekil 2.15. BACE-1 dilüsyon serisi

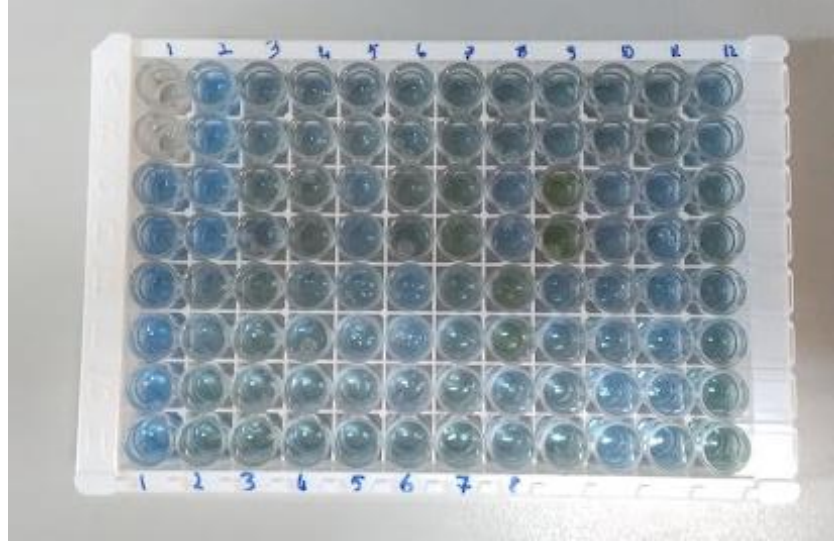
Çizelge 2.12. BACE-1 standartlarına ait konsantrasyonlar

Standart konsantrasyon	Standart No: 5	Standart No: 4	Standart No: 3	Standart No: 2	Standart No: 1
48 ng/mL	24 ng/mL	12 ng/mL	6 ng/mL	3 ng/mL	1,5 ng/mL

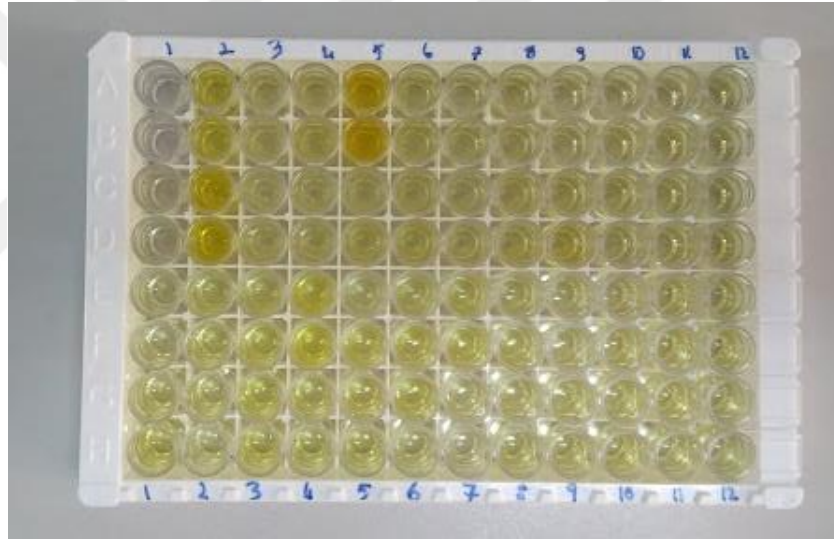
Yıkama tamponu: 500 mL'lik bir yıkama tamponu elde etmek için 20 mL'lik yıkama tamponu konsantresi 25 kere distile su ile seyreltilmiştir.

Deney prosedürü

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatta belirtildiği gibi hazırlanmıştır. Kullanılmadan önce bütün reaktifler oda sıcaklığına getirilmiş; çalışma oda sıcaklığında yapılmıştır.
2. Çalışma için gerekli olan strip sayısı belirlenmiş; kullanılmak üzere stripler çerçevelerin içine yerleştirilmiştir.
3. Standart kuyusuna 50 µL standart eklenmiştir.
4. Örnek kuyularına 40 µL numune ve ardından örnek içeren kuyulara 10 µL anti-BACE-1 antikoru eklenmiştir. Sonra 50 µL Streptavidin-HRP örnek kuyularına ve standart kuyularına eklenmiştir. Plaka çalkalanmış ve plakanın üzeri koruyucu örtü ile kaplanmıştır. 60 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
5. Plakanın üzerindeki örtücü çıkartılmış ve plaka 5 defa yıkama tamponu kullanılarak yıkanmıştır. Kuyular, her yıkamada en az 0,35 mL yıkama tamponu gelecek şekilde 30 saniye ila 1 dakika arasında yıkama tamponunda bırakılmıştır. Plakaların sertçe filtre kağıdına vurulması ile içerisindeki yıkama tamponu tamamen uzaklaştırılmıştır.
6. Her bir kuyuya 50 µL substrat solüsyonu A ve sonra her bir kuyuya substrat solüsyonu B eklenmiştir. Örtücü ile kapatılmış olan plaka karanlıkta 10 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
7. Her bir kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklenmiş; mavi rengin hızlıca sarıya dönüştüğü gözlemlenmiştir.
8. Durdurma çözeltisi ilavesinin ardından 10 dakika içinde, 450 nm dalga boyundaki spektrofotometre ile plakanın absorbanşı ölçülmüştür.



Şekil 2.16. BACE-1 ELISA çalışma örneği



Şekil 2.17. BACE-1 ELISA çalışma örneği



Şekil 2.18. BACE-1 ELISA kit çalışma paketi örneği

Human Phospho Tau (p-Tau) (p181) ELISA Kit (HUF103189)

Deney prensibi:

Bu tahlil kiti kantitatif bir sandviç ELISA tekniği kullanır ve her kit, 96 kuyucuklu bir mikrotitre plakası üzeri yüksek düzeyde spesifik antikorlarla önceden kaplanmıştır. Numuneler, körler ve standartlar hazırlanıp plaka kaplandıktan sonra, spesifik biotin konjuge primer antikor ve Avidin konjuge Yaban Turpu Peroksidaz (Horseradish Peroxidase, HRP) ile inkübe edilmesi yeterlidir. Plakanın yıkanması ve TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin) çözeltisinin eklenmesinden sonra, HRP tarafından katalize edilen bir enzimatik reaksiyon nedeniyle mavi bir rengin görünümü tespit edilir. Daha sonra durdurma çözeltisinin eklenmesi HRP reaksiyonunu sonlandırır ve mavi renk, 450 nm'de bir plaka okuyucusunda ölçülen sinyal yoğunluğuyla birlikte, sarıya döner. Bağlı analitin miktarı reaksiyon tarafından oluşturulan sinyalle orantılıdır, bu da kit tahlilinin numunelerdeki analitin kantitatif bir ölçümünü verdiği anlamına gelir.

Çizelge 2.13. p-Tau kitinin içeriği

No	Bileşen	96-kuyulu kit
1	ELISA Microplate (sökülebilir)	8x12
2	Liyofilize standart	2 flakon
3	Örnek dilüsyon tamponu (buffer)	20 mL
4	Biyotin etiketli antikor (konsantre)	120 µL
5	Antikor dilüsyon tamponu (buffer)	10 mL
6	HRP-Streptavidin Konjugatı (SABC)	120 µL
7	SABC Dilüsyon Tamponu	10 mL
8	TMB substratı	10 mL
9	Durdurma çözeltisi	10 mL
10	Yıkama tamponu (25x)	30 mL
11	Plaka örtücü	5 parça
12	El kılavuzu (kitapçık)	1

Her kit 96 analiz için reaktif içerir

Gereken ilave materyaller:

1. 37 °C inkübatör
2. 450 nm filtreli plaka okuyucu
3. Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları
4. Distile su
5. Örnek dilüsyonları için tek kullanımlık tüpler
6. Absorblayıcı kağıt

Standart ve reaktiflerin hazırlanması:

Manuel yıkama

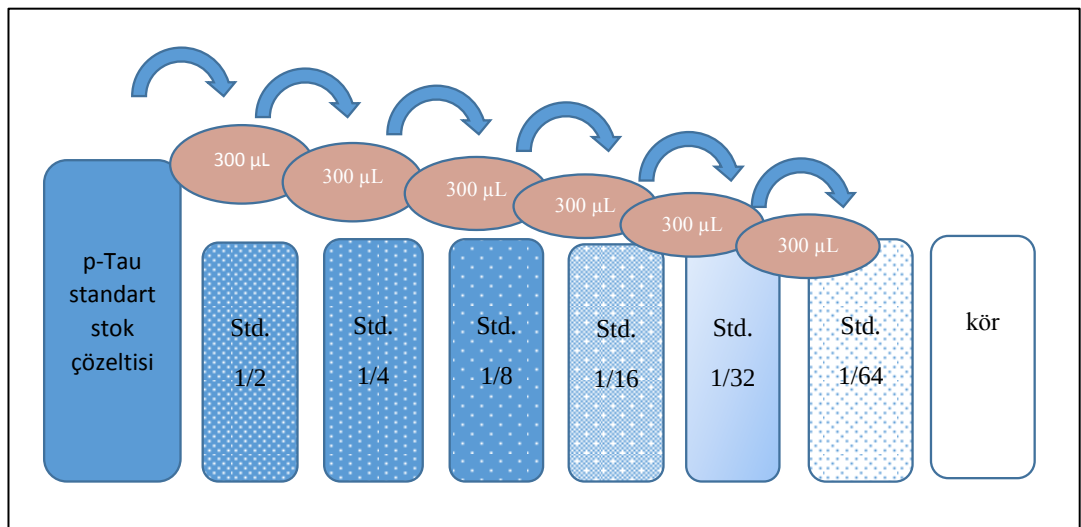
Çalışmaya plakadaki çalışılacak kuyuların yıkanması ile başlanır. Her bir kuyucuk 350 µL yıkama tamponu ile tamamen doldurulmuş ve 1 ila 2 dakika bekletilmiştir. Daha sonra içeriği plakadan aspire edilmiş; plaka emici filtre kağıdı veya diğer emici malzeme üzerine vurulmuştur. Belirtilen yıkama sayısı için bu prosedür tekrarlanmıştır.

Reaktif hazırlama

- Kullanılmadan 20 dakika önce tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirilmiştir.
- Yıkama tamponu: 30 mL konsantre yıkama tamponu distile su ile 750 mL yıkama tamponuna seyreltilmiştir.

Standart dilüsyonu

1. Bir standart tüpüne (stok solüsyonu olarak etiketlenmiş) 1 mL numune seyreltme tamponu eklenmiş, tüp 10 dakika süreyle oda sıcaklığında iyice karıştırılmıştır.
2. 7 eppendorf tüpü sırasıyla 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 ve Kör olarak etiketlenmiştir. Her tüpe standart seyreltme tamponundan 300 µL bölünmüştür. 1. tüpe yukarıda bahsedilen (stok solüsyon) standart solüsyondan 300 µL eklenmiş ve iyice karıştırılmıştır. 1. tüpten 2. tüpe 300 µL aktarılmış ve iyice karıştırılmıştır. 2. tüpten 3. tüpe 300 µL aktarılmış ve iyice karıştırılmış; bu doğrultuda tüm standartlar hazırlanmıştır. Numune seyreltme tamponu Kör olarak kullanılmıştır.



Şekil 2.19. p-Tau dilüsyon serisi

- Biotin etiketli antikor çalışma solüsyonunun hazırlanması:
- Talimat doğrultusunda deneyden 1 saat önce hazırlanmıştır.
- Biotin saptama antikoru 1:100 oranında antikor seyreltme tamponu ile seyreltilmiş ve iyice karıştırılmıştır.
- SABC çalışma solüsyonunun hazırlanması:
- Talimat doğrultusunda deneyden 30 dakika önce hazırlanmıştır.
- SABC 1:100 oranında SABC seyreltme tamponu ile seyreltilmiş ve iyice karıştırılmıştır.

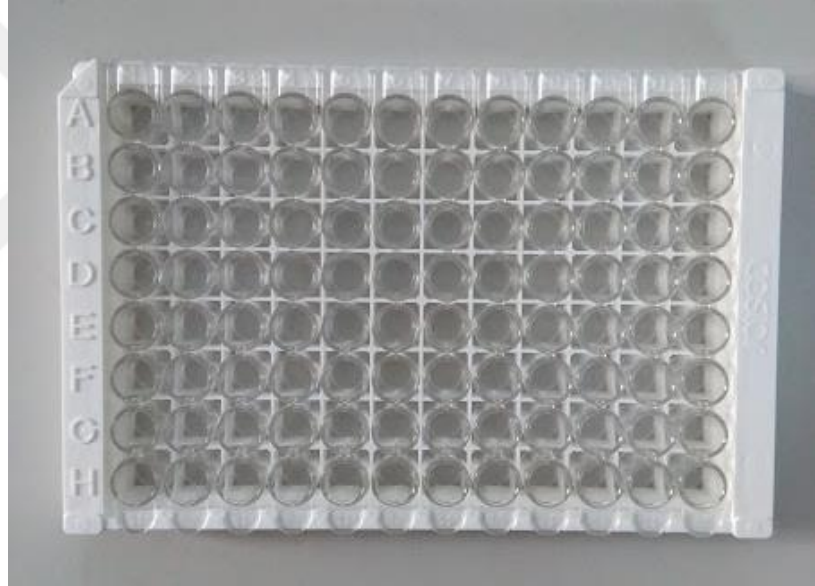
Deney prosedürü

Kuyulara eklenmeden önce SABC çalışma solüsyonu ve TMB substratı 37 °C'de 30 dakika dengelenmiştir. Numuneler ve reaktifler seyreltilirken, tamamen ve eşit şekilde karıştırılmıştır.

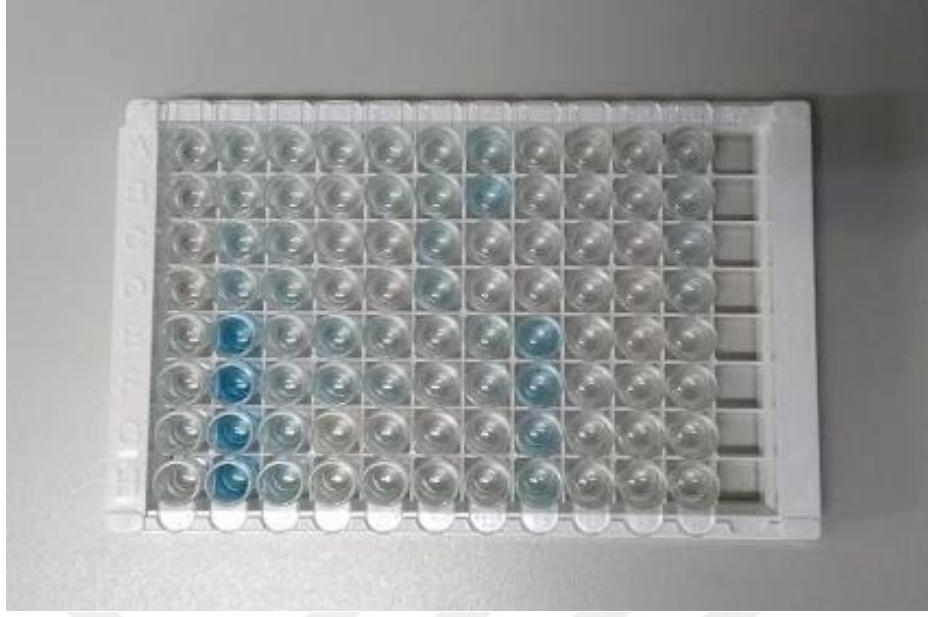
1. Standart, numune ve kontrol kuyularına (kör çözeltinin eklendiği kuyu) ekleme yapılmadan önce plak 2 defa yıkanmıştır.
2. Standart solüsyonlarından standart kuyularına 100 µL eklenmiştir.
3. Numune/standart dilüsyon tamponundan kontrol kuyularına 100 µL eklenmiştir.
4. 100 µL numune, numune kuyularına eklenmiştir.
5. Plaka, plaka örtücü ile kapatılmış ve 37 °C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.
6. Örtü kaldırılmış, plakadaki sıvı yıkama tamponu kullanılarak 2 defa yıkanmıştır.
7. Ardından her kuyuya 100 µL biotin etiketli antikor çalışma solüsyonu eklenmiştir.
8. Plaka tekrar diğer plaka örtücü ile kapatılmıştır ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
9. Örtü çıkartılmış ve plaka yıkama tamponu ile 3 kez yıkanmıştır.
10. Her kuyucuğa 100 µL SABC çalışma solüsyonu eklenmiş, plak örtülmüş ve 37 °C'de 30 dakika süreyle inkübe edilmiştir.
11. Örtü kaldırılmış ve plaka yıkama tamponu ile 5 defa yıkanmıştır.
12. Her kuyucuğa 90 µL TMB substratı eklenmiş, plaka tekrar örtücü ile kapatılmıştır ve 37 °C'de karanlıkta 15 dakika inkübe edilmiştir.
13. Her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklenmiş ve iyice çalkalanmıştır.
14. Durdurma çözeltisi eklendikten hemen sonra kuyucukların renginin sarıya dönmesinin ardından mikroparka okuyucuda 450 nm'de absorbans ölçülmüştür.



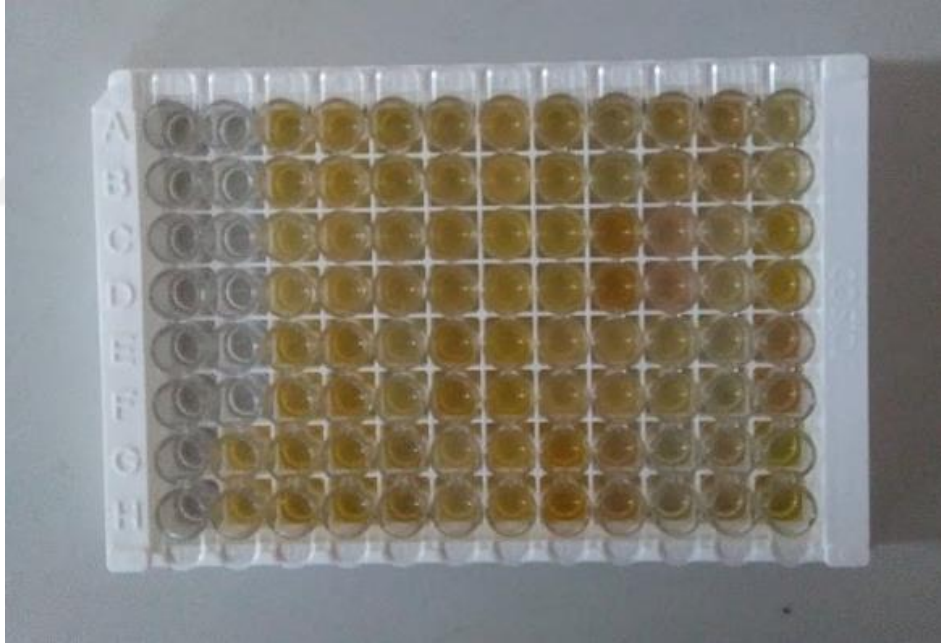
Şekil 2.20. p-Tau ELISA kit örneği



Şekil 2.21. p-Tau ELISA kit örneği



Şekil 2.22. p-Tau ELISA çalışma örneği



Şekil 2.23. p-Tau ELISA çalışma örneği

2.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testiyle, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli sayısal değişkenler için medyan (minimum-maksimum) veya medyan (25. yüzdelik-75. yüzdelik) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde sunulmuştur.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkinin büyüklüğü ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırılmıştır.

Kontrol grubu ile Alzheimer grubunu ayırt etmede A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir belirleyiciliğe sahip olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak değerlendirilmiştir.

Kategorik verilerin analizinde, 2x2'lik çapraz tablolarda hücrelerin en az ¼'ünde beklenen frekans 5'in altındaysa Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testi uygulanmıştır. Beklenen frekansın 5 ile 25 arasında olduğu durumlarda ise Süreklilik Düzeltmeli χ^2 testi tercih edilmiştir. RxC çapraz tablolarda (satır ya da sütundaki kategorik değişkenlerden en az birinin iki kategoriden fazla olması durumunda), hücrelerin en az ¼'ünde beklenen frekans 5'in altındaysa kategorik veriler Fisher-Freeman-Halton testi ile değerlendirilmiştir.

Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede etkili olabileceği düşünülen tüm faktörlerin bir arada değerlendirilmesi, çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,10$ olarak belirlenen tüm değişkenler, aday risk faktörleri olarak kabul edilip regresyon modeline dahil edilmiştir. Kahve tüketimi ile çay içme alışkanlığı arasında çoklu bağlantı problemi bulunduğu için, bu faktörlerden yalnızca biri modele eklenmiştir. Ayrıca, her bir değişken için odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplanmıştır.

Verilerin analizi, IBM SPSS Statistics versiyon 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aksi belirtilmedikçe, $p < 0,05$ değeri

istatistiksel anlamlılık kriteri olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hata riskini kontrol altına almak amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.



3. BULGULAR

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Yaşlı Bakımevi'nde hayatını geçirmekte olan ve konusunda uzman hekimler tarafından her türlü tahlil ve tetkik ile AH tanısı almış 65 yaş üstü 5 erkek ve 19 kadın toplam 24 Alzheimer hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Kıyaslama yapılabilmesi için ise gönüllü olarak rızaları alınan, sağlık ocağı ve hastane aracılığıyla belirlenmiş, herhangi bir şekilde AH teşhisi bulunmayan, 65 yaş üzeri 18 erkek 19 kadın kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çizelge 3.1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol (n=37)	Alzheimer (n=24)	p-değeri
Yaş (yıl) *	70,0 (66,0-75,0)	83,0 (73,5-88,0)	<0,001 ^a
Cinsiyet			0,055 ^b
Kadın	19 (%51,4)	19 (%79,2)	
Erkek	18 (%48,6)	5 (%20,8)	
Öğrenim durumu			0,074 ^c
Okur yazar değil	7 (%20,0)	1 (%4,2)	
İlkokul	14 (%40,0)	7 (%29,2)	
Ortaokul	3 (%8,6)	2 (%8,3)	
Lise	2 (%5,7)	7 (%29,2)	
Önlisans	0 (%0,0)	1 (%4,2)	
Lisans	9 (%25,7)	6 (%25,0)	
Çalışma öyküsü			0,938 ^b
Yok	13 (%37,1)	10 (%41,7)	
Var	22 (%62,9)	14 (%58,3)	
Eşlik eden hastalıklar			
HT	14 (%37,8)	14 (%58,3)	0,191 ^b
Kalp hastalıkları	20 (%54,1)	8 (%33,3)	0,186 ^b
DM	10 (%27,0)	6 (%25,0)	>0,999 ^b
HPL	3 (%8,1)	3 (%12,5)	0,672 ^d
KOAH	5 (%13,5)	1 (%4,2)	0,388 ^d
Astım	4 (%10,8)	0 (%0,0)	0,147 ^d
Herhangi bir ilaç kullanımı			0,635 ^b
Yok	3 (%8,8)	1 (%4,2)	
Var	31 (%91,2)	23 (%95,8)	
Kafa travması öyküsü	5 (%13,5)	0 (%0,0)	0,146 ^d

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^a Mann Whitney U testi,

^b Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ^c Fisher Freeman Halton testi, ^d Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Toplam 61 katılımcının yer aldığı çalışmada 37 kişiden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 70, 24 kişiden oluşan Alzheimer hastası grubun ise yaş ortalaması 83'tür. Kontrol grubuna göre Alzheimer grubunun yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

AH'ye sahip olmayan 37 kişilik kontrol grubunun %51,4'ünü 19 kadın; %48,6'sını ise 18 erkek oluşturmaktadır. 24 Alzheimer hastasından oluşan grubun ise %79,2 sini 19 kadın, %20,8'ini 5 erkek oluşturmaktadır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında Alzheimer grubunda erkeklerin oranı daha düşük, kadınların oranı daha yüksek olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p=0,055$).

Öğrenim durumları göz önünde bulundurulduğunda ise kontrol grubunda yer alan bireylerden 7'sinin, Alzheimer grubunda ise 24 kişiden 1 tanesinin okuryazar olmadığı görülmektedir. Kontrol grubunda ilkokul mezunu olanlar 14 kişi ile %40'ı oluştururken, hasta grubunda 7 kişi ile %29,2'lik bir dilim oluşturmaktadır. Kontrol grubunda ortaokul mezunu 3, Alzheimer grubunda ise ortaokul mezunu 2 kişi; lise mezunu ise kontrol grubunda 2, Alzheimer grubunda ise 7 kişidir. 37 kişilik kontrol grubunda önlisans mezunu birey bulunmazken, 24 kişilik Alzheimer grubunda ise sadece 1 kişi önlisans mezunudur. Kontrol grubundaki bireylerin %25,7'si (9 kişi) lisans mezunu iken, hasta grubunda yer alanların %25'i (6 kişi) lisans mezunudur. Cinsiyet faktörüne benzer şekilde eğitim durumunda da kontrol grubuna göre Alzheimer grubunun öğrenim düzeyi daha yüksek olmasına karşın söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,074$).

Eğitim düzeyleriyle bağlantılı olarak, kontrol grubunun %37'1'inin çalışma öyküsü yokken, %62,9'unun geçmişinde çalışma öyküsü mevcuttur. Alzheimer grubunda ise %41,7'lik kesim çalışmamışken, %58,3'lük kesimin geçmişinde çalışma hayatı öyküsü mevcuttur.

Kontrol grubunda yer alan bireylerde hipertansiyon, kalp hastalıkları, T2D, hiperlipidemi, KOAH ve astım mevcutken; Alzheimer grubunda kontrol grubundan farklı olarak astım hastası mevcut değildir. Hipertansiyon, kalp hastalıkları, T2D, hiperlipidemi ve KOAH Alzheimer grubunda da görülmektedir.

Bu bilgi paralelinde kontrol grubunun %91,2'si vitaminler de dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar kullanırken, %8,8'i herhangi bir ilaç kullanmamakta; Alzheimer grubunda ise benzer

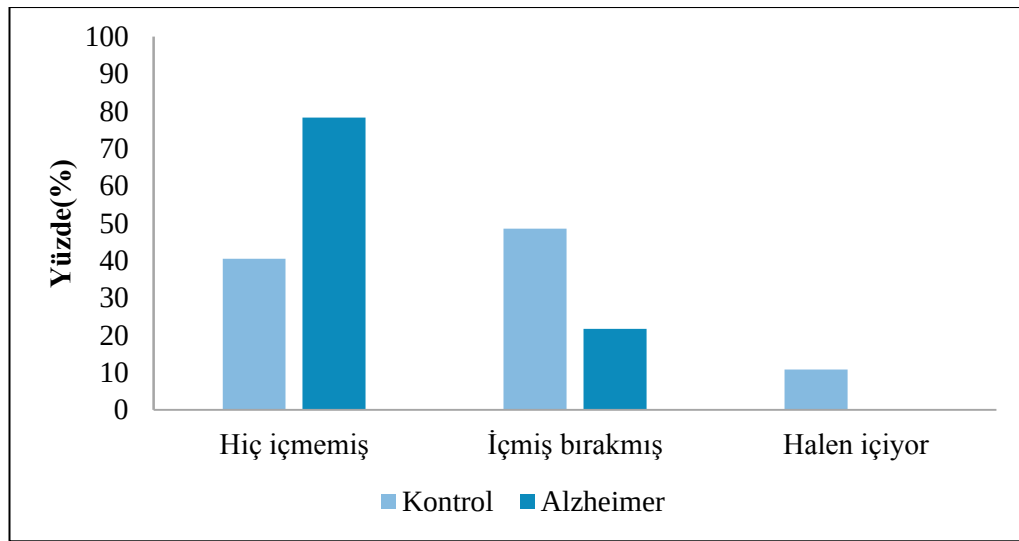
şekilde %95,8'i ilaç kullanmakta, %4,2'si ise herhangi bir ilaç ya da takviye kullanmamaktadır.

Kafa travması öyküsü kontrol grubunda 5 kişide mevcutken, Alzheimer grubu üyelerinin hiçbirinde geçmişte kafa travması öyküsü yoktur.

Sıralanan tüm bu demografik veriler Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında sırasıyla; daha önce herhangi bir işte çalışmış olmak, eşlik eden hastalıklar, herhangi bir ilaç kullanımı ve kafa travması öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Yapılan anketlerin değerlendirilmesi sonucunda: Çizelge 3.2'de de gösterildiği üzere, kontrol ve hasta grubunun sigara içme alışkanlıkları karşılaştırılmış, kontrol grubunda yer alan 4 kişinin bu çalışma esnasında aktif olarak sigara kullanıcısı olduğu, 18 kişinin hayatının önceki dönemlerinde sigara kullanıcısı olduğu fakat sonrasında sigarayı bıraktığı, 15'inin ise hiç sigara içmemiş olduğu görülmüştür. Hasta grubunda ise 5 kişinin geçmişinde sigara öyküsü bulunduğu, 18 kişinin ise hiç sigara içmemiş olduğu tespit edilmiştir.

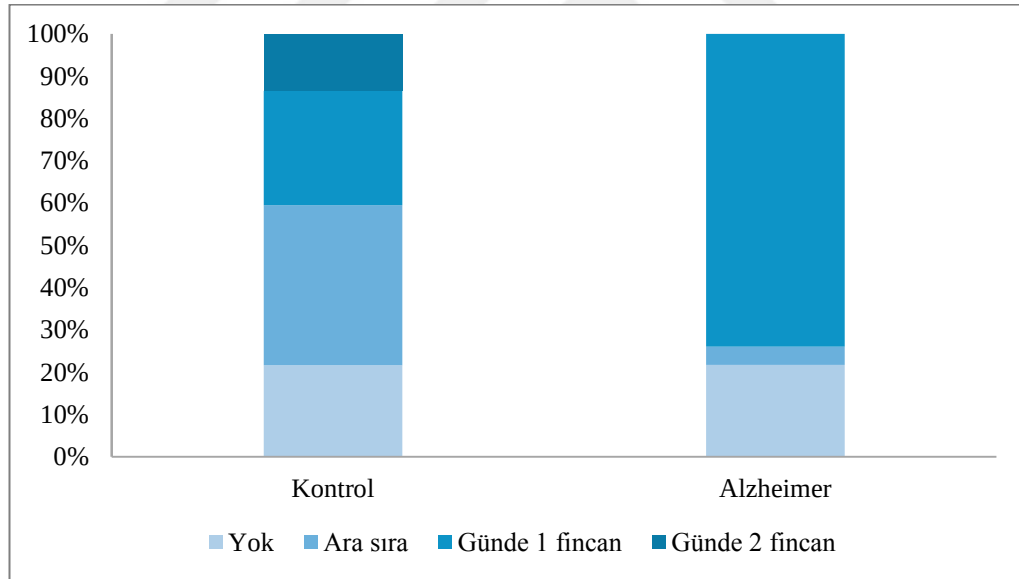
Gruplar arasında sigara öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,010$) söz konusu farka neden olan durum; kontrol grubuna göre Alzheimer grubunda sigara öyküsüne sahip olmayanların oranlarının daha yüksek olmasıdır ($p=0,010$) (bkz Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kontrol ve hasta gruplarına ait sigara içme alışkanlığının yüzdelik dağılımı

Alkol tüketimi ise, tüketilen alkolün cinsi belirtilmeksizin, kontrol grubunun %11,1'inde mevcutken, %88,9'unda görülmemiştir. Alzheimer grubunda ise alkol tüketimine rastlanmamıştır (%0,00). Gruplar arasında alkol öyküsü yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,149$).

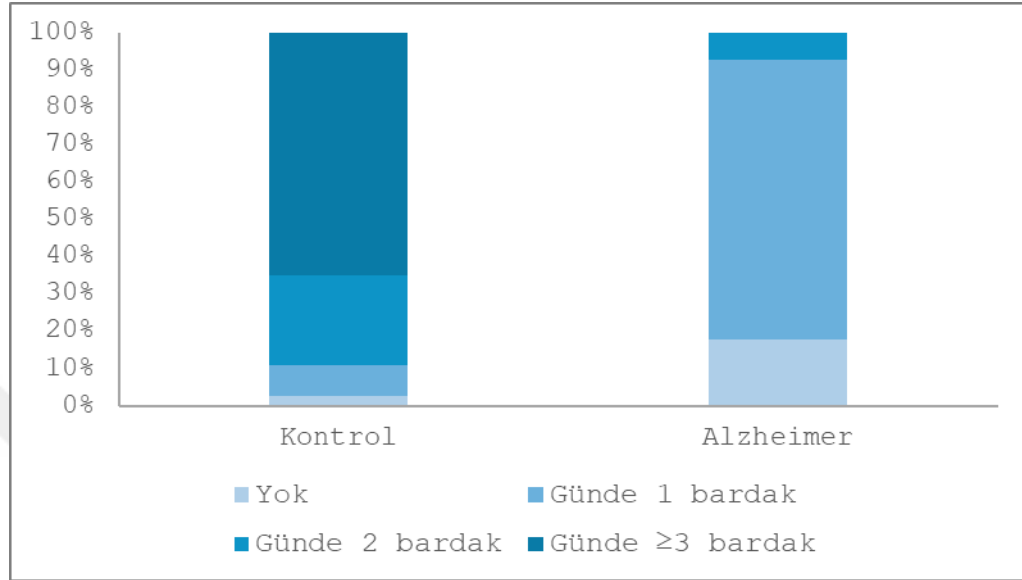
Yapılan anket çalışmasında kahve tüketimi sorgulanmış, kontrol grubunda 8 kişinin kahve içme alışkanlığının olmadığı, 14 kişinin ara sıra kahve tükettiği, 10 kişinin günde 1 fincan kahve içme alışkanlığına sahip olduğu, 5 kişinin ise günde 2 fincan kahve içen grupta yer aldığı görülmüştür. 24 kişiden oluşan hasta grubunda ise 5 kişinin kahve içme alışkanlığının olmadığı, 1 kişinin ara sıra kahve tükettiği, 17 kişinin ise günde 1 fincan kahve içtiği belirlenmiştir. Gruplar arasında kahve tüketimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$) söz konusu farka neden olan durum; kontrol grubuna göre Alzheimer grubunda ara sıra kahve tükettiğini belirtenlerin oranlarının daha düşük ($p=0,009$), günde 1 fincan olarak yanıt verenlerin ise oranlarının daha yüksek olmasıdır ($p<0,001$) (bkz Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kontrol ve hasta gruplarına ait kahve tüketim alışkanlığının yüzdelik dağılımı

Toplumumuzda sıklıkla görülen çay içme alışkanlığı ankete de dahil edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan sadece 1 kişinin çay tüketmediği, 3 kişinin günde 1 bardak çay tükettiği, 9 kişinin günde 2 bardak çay tüketicisi olduğu, 24 kişinin de günde 3 bardak ve üzerinde çay içen tüketiciler olduğu görülmektedir. Alzheimer grubunda ise günde sadece 1 bardak çay içenlerin sayısı 21, günde 2 bardak çay içenlerin sayısı ise 2'dir. Gruplar arasında çay içme alışkanlığı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$) söz konusu

farka neden olan durum; Kontrol grubuna göre Alzheimer grubunda günde 1 bardak çay tükettiğini belirtenlerin oranlarının daha yüksek, günde 3 bardak ve daha fazla yanıtı verenlerin ise oranlarının daha düşük olmasıdır ($p<0,001$) (bkz Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kontrol ve hasta gruplarına ait çay tüketim miktarının yüzdelik dağılımı

Sağlıklı yaşam parametrelerinden bir diğeri kabul edilen beslenme alışkanlığı araştırıldığında ise kontrol grubunun %61,1'inin (22 kişi) sebze ağırlıklı, %30,6'sının (11 kişi) et ağırlıklı, %8,3'ünün ise sebze ve etin dengeli bir şekilde yer aldığı beslenme tarzı sürdürdüğü görülmektedir. Hasta grubunda ise %52,2'lik bir oranla 12 kişinin sebze ağırlıklı, %26,1 oranla 6 kişinin et ağırlıklı, %21,7 oranla da 5 kişinin dengeli bir beslenme programı içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Kontrol ve Alzheimer grubu arasında beslenme alışkanlığının sebze ağırlıklı, et ağırlıklı veya dengeli olması açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,389$).

Egzersiz yapma alışkanlığı söz konusu olduğunda kontrol grubunda 15 kişinin egzersiz yapmadığı, 8 kişinin 1 yıldan az bir süredir egzersiz yaptığı, 2 kişinin 1 yıllık bir süredir egzersiz yaptığı ve 12 kişinin ise 1 yıldan uzun bir süredir egzersiz yaptığı görülmüştür. Alzheimer grubunda ise sadece 12 kişinin 1 yıldan az bir süredir egzersiz yaptığı bilgisine ulaşılmıştır. Gruplar arasında egzersiz yapma süresi yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$) söz konusu farka neden olan durum; hiç egzersiz yapmayan ve 1 yıldan uzun süredir egzersiz yapan olguların oranının kontrol grubuna göre Alzheimer grubunda daha düşük ($p=0,010$ ve $p<0,001$), 1 yıldan kısa süredir egzersiz yaptığını belirtenlerin oranlarının ise Alzheimer grubunda daha yüksek olmasıdır

($p<0,001$). Alzheimer grubundaki olguların yarısından bu soru için yanıt alınamadığından dolayı mevcut sonucun istatistiksel açıdan konfirme edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çizelge 3.2. Gruplara göre olguların sigara ve alkol öyküleri, çay ve kahve tüketimleri, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları yönünden frekans dağılımları

	Kontrol (n=37)	Alzheimer (n=24)	p-değeri
Sigara öyküsü			0,010^a
Yok	15 (%40,5) ^A	18 (%78,3) ^A	
İçmiş bırakmış	18 (%48,6)	5 (%21,7)	
Halen içiyor	4 (%10,8)	0 (%0,0)	
Alkol öyküsü			0,149^b
Yok	32 (%88,9)	23 (%100,0)	
Var	4 (%11,1)	0 (%0,0)	
Kahve tüketimi			<0,001^a
Yok	8 (%21,6)	5 (%21,7)	
Ara sıra	14 (%37,8) ^B	1 (%4,3) ^B	
Günde 1 fincan	10 (%27,0) ^C	17 (%73,9) ^C	
Günde 2 fincan	5 (%13,5)	0 (%0,0)	
Çay içme alışkanlığı			<0,001^a
Yok	1 (%2,7)	0 (%0,0)	
Günde 1 bardak	3 (%8,1) ^C	21 (%91,3) ^C	
Günde 2 bardak	9 (%24,3)	2 (%8,7)	
Günde 3 bardak ve üzeri	24 (%64,9) ^C	0 (%0,0) ^C	
Beslenme alışkanlığı			0,389^a
Sebze ağırlıklı	22 (%61,1)	12 (%52,2)	
Et ağırlıklı	11 (%30,6)	6 (%26,1)	
Sebze ve et dengeli	3 (%8,3)	5 (%21,7)	
Düzenli egzersiz yapma			<0,001^a
Yapmıyor	15 (%40,5) ^A	0 (%0,0) ^A	
<1 yıl	8 (%21,6) ^C	12 (%100,0) ^C	
1 yıldır	2 (%5,4)	0 (%0,0)	
>1 yıl	12 (%32,4) ^D	0 (%0,0) ^D	

^a Fisher Freeman Halton testi, ^b Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. ^A Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,010$), ^B Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$), ^C Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), ^D Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,024$).

Alzheimer grubundaki klinik olgular anket sonuçlarına göre sınıflandırıldığında ise hasta grubunun %29,2'sinin hastalığın henüz başlangıç seviyesinde olduğu, %37,5'inin orta evrede, %33,3'ünün ise son evrede olduğu görülmektedir. Ayrıca hastaların %79,2'sinde

ailede Alzheimer öyküsü yer almazken %12,5’inde aile öyküsü olduğu beyan edilmiştir. Beyan edilen aile öyküsünde geçmişe gidildiğinde %8,3’ünün eşinde Alzheimer hastalığı olduğu, %4,2’sinin ise kardeşinde Alzheimer hastalığının mevcut olduğu görülmektedir. Eğer ki akraba evliliği gibi bir durum söz konusu değilse, eşte görülen Alzheimer vakası aile öyküsü olarak değerlendirilmemektedir.

Hastaların Alzheimer tanısı almadan evvel yaşamını geçirdiği bölgenin ise 19 hastada şehir içi olarak kayıtlı olduğu, 3 hastanın kırsal bölgelerde ikamet etmiş olduğu, 2 hastada ise bilginin mevcut olmadığı Çizelge 3.3’te görülmektedir.

Çizelge 3.3. Alzheimer grubundaki olguların diğer klinik bulguları

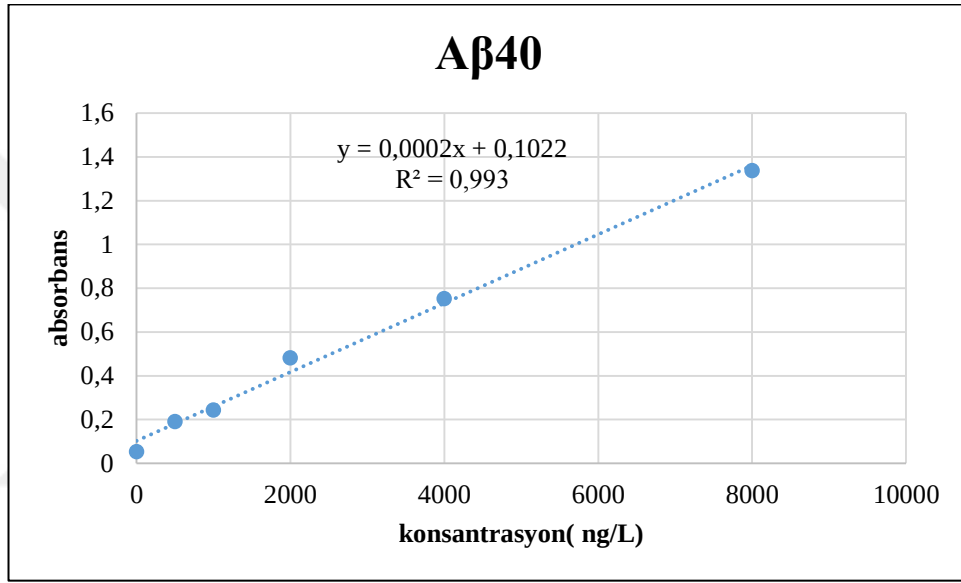
	n=24
Hastalık süresi (yıl) *	4 (0-10)
Hastalığın evresi	
Başlangıç	7 (%29,2)
Orta	9 (%37,5)
Son	8 (%33,3)
Ailede alzheimer öyküsü	
Yok	19 (%79,2)
Var	3 (%12,5)
Belirtilmemiş	2 (%8,3)
Kimde?	
Eşi	2 (%8,3)
Kardeşi	1 (%4,2)
Tanı almadan önce yaşadığı yer	
Şehir içi	19 (%79,2)
Diğer	3 (%12,5)
Belirtilmemiş	2 (%8,3)

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

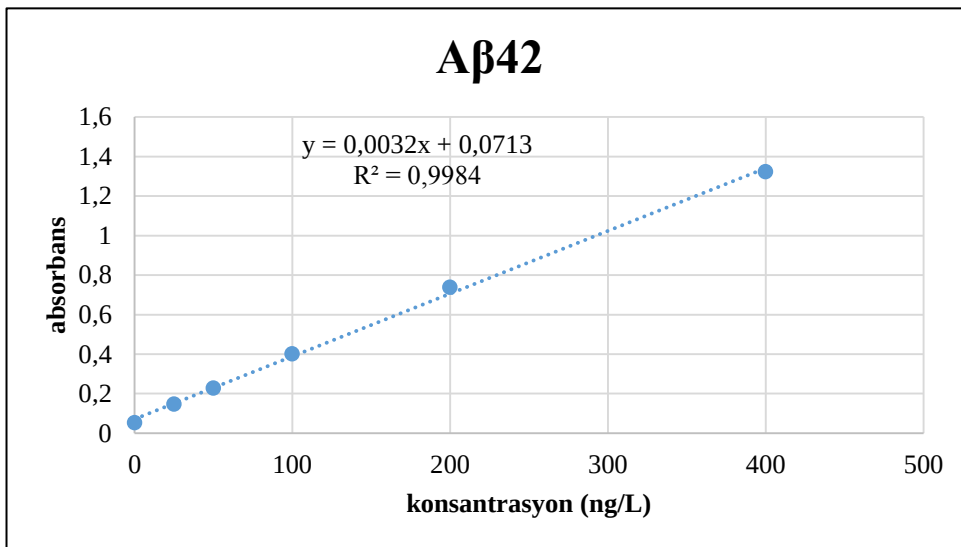
3.2. Protein Konsantrasyonlarının ELISA Yöntemiyle Ölçümü ve Karşılaştırılması

3.2.1. Protein Konsantrasyon Tayini

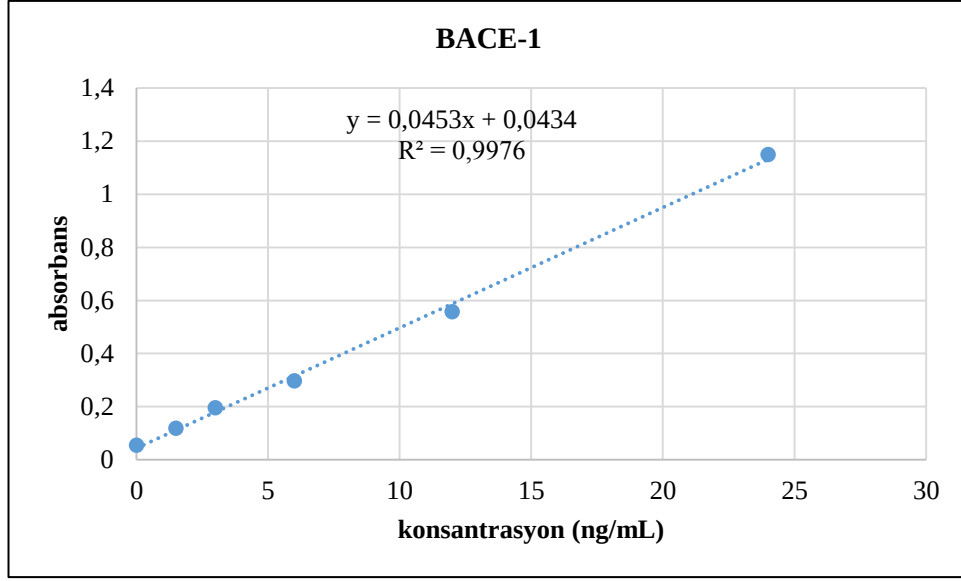
ELISA yöntemi kullanılarak absorbans ölçümü ile stansarttan hareketle konsantrasyonlar hesaplanmış ve tüm proteinlere (A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau) ait lineer regresyon eğrileri oluşturulmuştur.



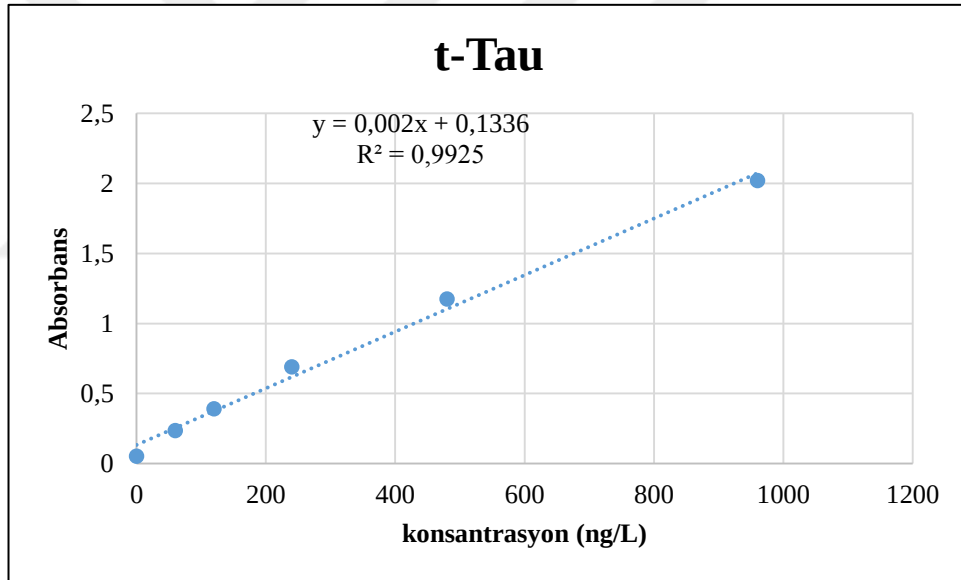
Şekil 3.4. Standart A β 40 eğrisi



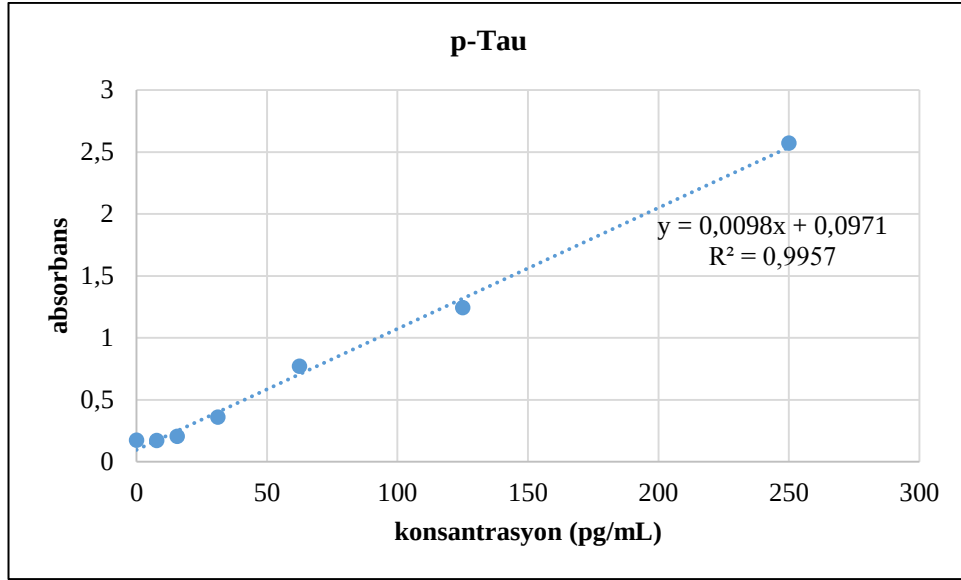
Şekil 3.5. Standart A β 42 eğrisi



Şekil 3.6. Standart BACE-1 eğrisi



Şekil 3.7. Standart t-Tau eğrisi



Şekil 3.8. Standart p-Tau eğrisi

3.2.2. Protein Konsantrasyonlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Yapılan ELISA çalışması sonuçlarına göre kontrol ve Alzheimer grubunda yer alan bireylerin plazmasında mevcut Aβ40, Aβ42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau protein konsantrasyonları ve p değeri hesaplanmıştır (Çizelge 3.4). Kontrol ve Alzheimer grupları arasında sırasıyla; Aβ40, Aβ42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonları yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.4. Kontrol ve Alzheimer gruplarına göre olguların protein miktarları

	Kontrol (n=37)	Alzheimer (n=24)	p-değeri ^a
Aβ40 (ng/L)	1492,00 (965,75 - 1749,50)	1224,50 (884,63 - 1818,25)	0,535
Aβ42 (ng/L)	84,70 (72,20 - 100,77)	80,24 (69,75 - 105,89)	0,859
BACE-1 (ng/mL)	5,19 (4,30 - 6,24)	4,41 (3,95 - 6,10)	0,226
t-Tau (ng/L)	261,44 (195,32 - 323,51)	197,38 (177,38 - 324,39)	0,138
p-Tau (pg/mL)	25,38 (14,62 - 52,18)	29,49 (15,33 - 59,12)	0,585

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^a Mann Whitney U testi.

Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede, bireylerin plazmasında mevcut Aβ40, Aβ42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau protein miktarlarının ölçümlerine ait ROC eğrisi altında kalan alanlar ve p değeri hesaplanmıştır (Çizelge 3.5). Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede Aβ40, Aβ42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümlerine ait ROC eğrisi altında kalan alanların hiçbirisi istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.5. Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede protein ölçümlerine ait ROC analizi sonuçları

	EAKA	%95 Güven Aralığı	p-değeri
A β 40 (ng/L)	0,547	0,398-0,697	0,535
A β 42 (ng/L)	0,514	0,363-0,664	0,859
BACE-1 (ng/mL)	0,592	0,440-0,745	0,226
t-Tau (ng/L)	0,613	0,458-0,768	0,138
p-Tau (pg/mL)	0,542	0,392-0,691	0,585

EAKA: Eğri altında kalan alan.

3.3. Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabileceği Düşünülen Faktörlerin Karşılaştırılması

Çizelge 3.6'da kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet faktörü, öğrenim durumu, sigara içme alışkanlığı ve kahve tüketim sıklığının birlikte etkilerinin incelendiği çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları verilmiştir.

Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak kabul edilerek regresyon modeline dahil edilmişlerdir. Kahve tüketimi ile çay içme alışkanlığı arasında çoklu bağlantı problemi olduğundan (genel kanı olarak ekseriyetle çay içenler daha az miktarda kahve, ekseriyetle kahve tüketenler ise daha az miktarda çay içtikleri kabul edildiği için) mevcut modele çay içme alışkanlığı dahil edilmemiştir.

Diğer olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında Alzheimer üzerinde sırasıyla; yaş ve öğrenim durumunun bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Yaş ilerledikçe [Odd oranı=1,346 (%95 Güven Aralığı: 1,122-1,614) ve $p < 0,001$] ve öğrenim derecesi arttıkça [Odds oranı= 1,795 (%95 Güven Aralığı: 1,157-2,784) ve $p = 0,009$] Alzheimer gelişme ihtimali de istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir.

Çizelge 3.6. Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi – çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	Wald	p-değeri
Yaş	1,346	1,122-1,614	10,250	<0,001
Kadın faktör	7,483	0,630-88,846	2,542	0,111
Öğrenim durumu	1,795	1,157-2,784	6,815	0,009
Sigara öyküsü	0,478	0,065-3,490	0,530	0,467
Kahve tüketimi	3,402	0,566-20,464	1,789	0,181

Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkilerinin incelendiği çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarının bulunduğu alternatif model Çizelge 3.7’de gösterilmiştir.

Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak kabul edilerek regresyon modeline dahil edilmişlerdir. Kahve tüketimi ile çay içme alışkanlığı arasında çoklu bağlantı problemi olduğundan (genel kanı olarak ekseriyetle çay içenlerin daha az miktarda kahve, ekseriyetle kahve tüketenlerin ise daha az miktarda çay içtikleri kabul edildiğinden) mevcut modele kahve tüketimi dahil edilmemiştir.

Diğer olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında Alzheimer üzerinde sırasıyla; çay içme alışkanlığı, yaş ve öğrenim durumunun bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Sık çay tüketimi ile Alzheimer gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü birliktelik söz konusudur [Odds oranı=0,094 (%95 Güven Aralığı: 0,020-0,452) ve $p=0,003$]. Öte yandan yaş ilerledikçe [Odd oranı=1,256 (%95 Güven Aralığı: 1,027-1,536) ve $p=0,026$] ve öğrenim derecesi arttıkça [Odds oranı= 2,101 (%95 Güven Aralığı: 1,050-4,202) ve $p=0,036$] Alzheimer gelişme ihtimalinin de istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği sonucu çıkmaktadır.

Çizelge 3.7. Kontrol ve Alzheimer gruplarını ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi – çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları (alternatif model)

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	Wald	p-değeri
Yaş	1,256	1,027-1,536	4,929	0,026
Kadın faktör	2,021	0,053-76,636	0,144	0,704
Öğrenim durumu	2,101	1,050-4,202	4,404	0,036
Sigara öyküsü	0,404	0,024-6,756	0,398	0,528
Çay içme alışkanlığı	0,094	0,020-0,452	8,721	0,003

3.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında Mevcut Proteinlerin Birbiri ile Korelasyonu

Tüm olgular içerisinde protein ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri Çizelge 3.8’de yer almaktadır.

Tüm olgular içerisinde A β 40, A β 42, BACE-1 ve t-Tau ölçümlerinin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon gösterdiği görülmüştür ($p < 0,001$). Öte yandan A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ölçümleri ile p-Tau arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.8. Tüm olgular içerisinde protein ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

		A β 42	BACE	Total Tau	Fosfo-Tau
Aβ40	Korelasyon katsayısı	0,640	0,543	0,695	0,084
	p-değeri ^a	<0,001	<0,001	<0,001	0,518
Aβ42	Korelasyon katsayısı		0,696	0,775	0,120
	p-değeri ^a		<0,001	<0,001	0,355
BACE-1	Korelasyon katsayısı			0,798	0,080
	p-değeri ^a			<0,001	0,542
t-Tau	Korelasyon katsayısı				0,001
	p-değeri ^a				0,999

^a Spearman’ın sıra sayıları korelasyon testi.

Çizelge 3.9’da kontrol ve Alzheimer grupları içerisinde protein ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri verilmiştir.

Kontrol grubu içerisinde A β 40, A β 42, BACE-1 ve t-Tau ölçümlerinin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon gözlenmiştir ($p<0,01$). A β 40 ile BACE-1 arasında ise korelasyon görülmemiştir. Öte yandan A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ölçümleri ile p-Tau arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Alzheimer grubu içerisinde ise A β 40, A β 42, BACE-1 ve t-Tau ölçümlerinin birbirleri arasında Bonferroni düzeltilmesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon gözlenmiştir ($p<0,025$). Öte yandan A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ölçümleri ile p-Tau arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.9. Kontrol ve Alzheimer grupları içerisinde protein ölçümlerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

		Aβ42	BACE	Total Tau	Fosfo-Tau	
Kontrol	Aβ40	Korelasyon katsayısı	0,590	0,481	0,807	0,045
		p-değeri ^a	<0,001	0,003	<0,001	0,793
	Aβ42	Korelasyon katsayısı		0,720	0,800	0,039
		p-değeri ^a		<0,001	<0,001	0,819
	BACE-1	Korelasyon katsayısı			0,754	-0,007
		p-değeri ^a			<0,001	0,967
	t-Tau	Korelasyon katsayısı				-0,064
		p-değeri ^a				0,708
Alzheimer	Aβ40	Korelasyon katsayısı	0,668	0,448	0,465	0,185
		p-değeri ^a	<0,001	0,028	0,022	0,386
	Aβ42	Korelasyon katsayısı		0,567	0,654	0,323
		p-değeri ^a		<0,001	<0,001	0,123
	BACE-1	Korelasyon katsayısı			0,760	0,203
		p-değeri ^a			<0,001	0,342
	t-Tau	Korelasyon katsayısı				0,029
		p-değeri ^a				0,894

^a Spearman’ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni düzeltilmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Hastalıkta Etkisi Kanıtlanmış Olan Yaş Faktörünün Hastalığın Patolojisinde Yer Alan Proteinlerle İlişkisi

Çizelge 3.10'da tüm olgular içerisinde yaş ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri bulunmaktadır.

Tüm olgular içerisinde yaş ile sırasıyla; A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.10. Tüm olgular içerisinde yaş ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Korelasyon katsayısı	p-değeri ^a
A β 40 (ng/L)	0,021	0,872
A β 42 (ng/L)	-0,074	0,571
BACE-1 (ng/mL)	-0,101	0,441
t-Tau (ng/L)	-0,139	0,284
p-Tau (pg/mL)	0,070	0,594

^a Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi

Çizelge 3.11'de tüm olgular içerisinde cinsiyete göre olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir.

Kadın ve erkekler arasında sırasıyla; A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.11. Tüm olgular içerisinde cinsiyete göre olguların protein miktarları

	Kadın (n=38)	Erkek (n=23)	p-değeri ^a
A β 40 (ng/L)	1525,75 (996,88 - 2012,63)	1224,50 (884,50 - 1724,50)	0,341
A β 42 (ng/L)	83,87 (72,84 - 112,12)	80,51 (69,03 - 99,30)	0,396
BACE-1 (ng/mL)	5,08 (4,34 - 6,68)	4,92 (4,01 - 6,07)	0,413
t-Tau (ng/L)	250,66 (184,05 - 345,50)	225,50 (191,44 - 301,13)	0,405
p-Tau (pg/mL)	26,23 (14,56 - 52,16)	35,24 (15,19 - 69,84)	0,466

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^a Mann Whitney U testi.

Tüm olgular içerisinde sigara öyküsüne sahip olanlar ile sigara öyküsüne sahip olmayanlar arasında olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar Çizelge 3.12’de yer almaktadır.

Sigara öyküsü olanlar ile sigara öyküsü olmayanlar arasında sırasıyla; A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Çizelge 3.12. Tüm olgular içerisinde sigara öyküsüne sahip olanlar ile sigara öyküsüne sahip olmayanlar arasında olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar

	Sigara öyküsü yok (n=33)	Sigara öyküsü var (n=27)	p-değeri ^a
Aβ40 (ng/L)	1487,00 (797,75 - 2015,75)	1399,50 (894,00 - 1709,50)	0,683
Aβ42 (ng/L)	83,22 (72,33 - 109,03)	85,78 (69,70 - 99,57)	0,853
BACE (ng/mL)	5,05 (4,28 - 6,73)	5,14 (4,13 - 6,14)	0,864
Total Tau (ng/L)	265,81 (178,70 - 374,09)	225,50 (193,00 - 302,06)	0,688
Fosfo-Tau (pg/mL)	27,69 (17,67 - 56,38)	32,44 (13,25 - 47,71)	0,672

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^a Mann Whitney U testi.

Çizelge 3.13’te ise tüm olgular içerisinde alkol öyküsü olan ve olmayanlar arasında olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Alkol öyküsü olanlar ile alkol öyküsü olmayanlar arasında sırasıyla; A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Çizelge 3.13. Tüm olgular içerisinde alkol öyküsüne sahip olanlar ile alkol öyküsüne sahip olmayanlar arasında olguların protein miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar

	Alkol öyküsü yok (n=55)	Alkol öyküsü var (n=4)	p-değeri ^a
Aβ40 (ng/L)	1492,00 (894,00 - 1854,50)	1168,00 (397,13 - 1415,75)	0,198
Aβ42 (ng/L)	83,62 (71,32 - 107,41)	81,11 (53,05 - 97,77)	0,439
BACE-1 (ng/mL)	5,11 (4,26 - 6,34)	5,22 (2,90 - 5,92)	0,673
t-Tau (ng/L)	234,56 (188,00 - 336,75)	230,57 (116,45 - 291,20)	0,493
p-Tau (pg/mL)	27,69 (14,73 - 52,23)	37,54 (17,33 - 152,30)	0,512

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^a Mann Whitney U testi

Ayrıca tüm olgular içerisinde kahve tüketimi ve çay içme alışkanlığı ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri belirtilmiştir (Çizelge 3.14).

Tüm olgular içerisinde kahve tüketimi ve çay içme alışkanlığı ile sırasıyla; A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.14. Tüm olgular içerisinde kahve tüketimi ve çay içme alışkanlığı ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Kahve tüketimi		Çay içme alışkanlığı	
	Korelasyon katsayısı	p-değeri ^a	Korelasyon katsayısı	p-değeri ^a
Aβ40 (ng/L)	-0,112	0,395	-0,019	0,884
Aβ42 (ng/L)	0,018	0,894	-0,059	0,652
BACE (ng/mL)	-0,019	0,886	0,131	0,318
Total Tau (ng/L)	-0,007	0,958	0,051	0,696
Fosfo-Tau (pg/mL)	-0,021	0,875	-0,023	0,864

^a Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Son olarak Çizelge 3.15'te Alzheimer grubu içerisinde hastalık süresi ve evresi ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Alzheimer grubu içerisinde hastalık süresi ve evresi ile sırasıyla; A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon yoktur ($p>0,05$).

Çizelge 3.15. Alzheimer grubu içerisinde hastalık süresi ve evresi ile protein ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Hastalık süresi		Hastalık evresi	
	Korelasyon katsayısı	p-değeri ^a	Korelasyon katsayısı	p-değeri ^a
Aβ40 (ng/L)	-0,027	0,901	0,170	0,427
Aβ42 (ng/L)	-0,109	0,613	0,176	0,410
BACE-1 (ng/mL)	-0,178	0,405	0,056	0,794
t-Tau (ng/L)	0,019	0,930	0,367	0,078
p-Tau (pg/mL)	0,014	0,947	0,211	0,321

^a Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi

4. TARTIŞMA

Keşfi 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından yapılmış olan AH, tanımlanmasının üzerinden yüzyılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen hala tam olarak anlaşılamamış, anlaşılamadığı için de önlenememiş ve tedavi edilemez bir hastalıktır (Mendez, 2019). Tüm dünyada çok yaygındır ve demansın en çok görülen türü olmaya devam etmektedir (Seath vd., 2023). Belirtileri arasında, gözlem yapılarak fark edilebilir hale geldiğinde, hafızada bozukluk, kognisyonda azalma, oryantasyon sorunları; ilerlediği durumlarda konuşma ve hareket kabiliyetinde zorluklar, kendi işlerini halledememe ve günlük hayat aktivitelerinde zorlanma, en ileri safhasında da hayati fonksiyonları gerçekleştirmeyi dahi hastaya unutturacak kadar ağır nörolojik patolojiler yer almaktadır (Villemagne vd., 2011).

Hasta bireyleri bu kadar çok etkileyen bir hastalığın teşhisinin sadece PET scan, elektroensefalografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile yapılması hem hasta için zorluk, hem hasta yakınları için daha fazla zaman kaybı hem de bakım sağlayan ülkelerin ekonomisi açısından ağır sorumluluklar oluşturmaktadır. Bu tanı yöntemlerinin bu kadar maliyetli ve meşakkatli olması, sendromlar başlamadan seneler evvel patolojik oluşumları başlayan bu hastalığın teşhis edilmesini ve hastalığa müdahale şansını çok zorlaştırmaktadır (Jack Jr vd., 2018).

Hastalığın patogenezi incelendiğinde, temelde yatan mekanizmanın öncelikle iki majör kavramı ele aldığı görülmektedir. Bunlar amiloid kaskat hipotezi ve tau hipotezidir. Amiloid proteini, beyin dokusunda yer alan hücreler arası boşlukta birikerek plaklar oluşturma kabiliyetine sahip olan, çok büyük molekül yapısında olmamakla birlikte, kolaylıkla agrege olabilen ve agregatlarının çözünmesi zor olan bir peptit yapısıdır. Temel olarak insan metabolizmasında amiloid proteini ile ilgili en bilindik kaynak APP'dir. APP'nin insan organizmasında iki temel yolla parçalandığı yapılan pek çok araştırmada gösterilmiştir. Bunlar: α -sekretaz enziminin başlattığı non-amiloidojenik yolak ve β -sekretaz enzimi ile aktive olan amiloidojenik yolaaktır. Non-amiloidojenik yolağın sonunda nörotoksik olmayan AICD fragmanı ve c99 peptidi oluşurken; amiloidojenik yolağın sonunda AICD fragmanı ve A β oluşur. A β 'nin pek çok birbirinden farklı amino asit sayısına sahip türü olmasına karşın nörotoksik özelliği en yüksek olanı ve plak oluşumundan sorumlu olduğu kabul edilen formu A β 42'dir (Ricciarelli ve Fedele, 2017).

Yapılan çalışmalarda, beyinlerinde amiloid plakların (senil plakların) gözlemlendiği bireylerin plazmasından hareketle yapılan ölçümlerde A β 42/A β 40 oranının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeninin ise atrofik alanlarda A β 42'nin agregre olması, plakların çözünmemesi ve bu nedenle A β 42'nin dolaşıma katılmaması olduğu düşünülmektedir. A β 42'nin dolaşımda olmaması demek, plazmada A β 40 konsantrasyonunun artmış olması; bunun da A β 42/A β 40 oranının düşmesine neden olması demektir (Briggs vd., 2016).

A β 42'nin oluşmasında en büyük etkenlerden biri amiloidojenik yolağı başlatan BACE-1'dir. Günümüzde onaylı olan ve sadece semptomatik tedaviye yarayan ilaçların (galantamin, rivastigmin, donepezil, memantin ve kombinasyon tedavileri) dışında bir molekül keşfi tasarlandığında pek çok çalışma BACE-1'i hedeflemiş fakat klinik çalışmalarda henüz son aşamaya gelip onay alabilen bir molekül olmamıştır (Bazzari ve Bazzari, 2022; Hampel vd., 2021).

İki majör patolojik bulgudan bir diğeri ise yine beyin dokusunda hücre içinde kümelenmiş olan tau proteinidir. Bu protein hücre iskeletini sağlam tutmaya yarayan bir peptitken, çeşitli mekanizmalarla hiperfosforile olması ile birlikte artan kümeleşme eğilimi nedeniyle nöronlar içerisinde iplikler ve yumaklar oluşturur. Hücre içerisinde oluşan bu yapıya nörofibriler yumaklar (NFT) denmekte; bu yumakların oluşumu sadece AH'ye değil, farklı nörodejeneratif pek çok hastalığa neden olmaktadır. Bu hastalıklar genel olarak "tauopatiler" olarak bilinir (Ballatore vd., 2007; Chen ve Yu, 2023).

NFT'lerin oluşumunun altında yatan mekanizmalardan birinin de A β 'nin, hem beyinde hem BOS'ta artan miktarı ile birlikte, taunun hiperfosforilasyonuna katkıda bulunan CDK-5 ve GSK3 β enzimlerini aktive etmesi olduğu son dönem araştırmalara konu olmakta ve bulgular bu yönde desteklenmektedir (H. Zhang vd., 2021).

AH patolojisinin altında yatan mekanizma hala aydınlatılamamışken risk faktörleri de her zaman araştırma konusu olmaya devam etmektedir. AH'ye neden olduğu da, AH oluşumu riskini azalttığı da düşünülen birbirinden bağımsız, ya da dolaylı olarak birbirine bağlı pek çok risk faktörü vardır (Baumgart vd., 2015; Povova vd., 2012).

Yapılan bu çalışmanın temel amacı plazmada mevcut olan, ölçülebilir düzeyde yer alan ve AH patolojisinde yeri olan proteinlerden hareketle, PET scan ve benzeri maliyeti

yüksek görüntüleme yöntemlerine alternatif geliştirilip geliştirilemeyeceğinin araştırılması; yeni tanı/teşhis yöntemlerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

Bu bağlamda, çalışmaya 61 kişi dahil edilmiştir. Bunlardan 37'si kontrol grubunu; 24'ü Alzheimer grubunu oluşturmaktadır. Yapılan anket çalışmasından elde edilen demografik verilerin değerlendirilmesi ve olgulara ait plazmadan ELISA yöntemi ile elde edilen protein konsantrasyonlarının (Mehta vd., 2020; J. Yang vd., 2023) tespitinin ardından: Yaş ile doğrudan bağlantılı olduğu bilinen AH'nin, yaptığımız çalışmada da yaşa bağlı olarak riskte artışı doğrulamış olması diğer çalışmalarla paralellik göstermiştir (Fleisher vd., 2015; Yaakov Stern, 2012).

Kadın olmanın AH açısından bir risk faktörü olduğu bilinse de (Nebel vd., 2018; Riedel vd., 2016); çalışmamızda Alzheimer grubunda yer alan kadın ve erkek cinsiyeti arasında sayıca homojen bir dağılım olmaması nedeniyle (19 kadın, 5 erkek) çıkan istatistiksel sonucun anlam teşkil etmemesi anlaşılabilir bir sonuçtur.

Yapılan uzun soluklu çalışmalarda her ne kadar eğitim düzeyinin artmasının AH riskini azalttığı yönünde bulgular mevcut olsa da (Caamaño-Isorna vd., 2006; Fratiglioni vd., 2000), bu konuda kesin bir yargıda bulunmak günümüzde mümkün değildir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlardan biri de, artan eğitim seviyesi ile birlikte AH riskinin artmış olmasıdır. Çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun nedeninin, yine yapılan uzun soluklu çalışmaların nihayetinde, eğitim düzeyinin artması ile birlikte insanoğlunun şehirleşmeye geçişinin artması; bununla birlikte stres faktörünün artış göstermesi, fiziksel aktivitenin azalarak sedanter hayat tarzına geçilmesi, modern toplumun ihtiyaçlarına binaen sağlıksız beslenme alışkanlığının her geçen gün artması, şehir hayatında maruz kalınan hava kirliliğinin nörolojik sistem üzerinde bilinen negatif etkileri gibi faktörlerin olduğu düşünülebilir (Mohammadi vd., 2022; Veselov vd., 2023). Bunların yanı sıra yapılan çalışmaların yüksek oranda büyük popülasyonlar üzerinde yapılması, ulaşılan gönüllülerin daha çok şehir hayatında yer almasına, kırsal alanda yaşayan topluluklar üzerinde modern topluluklara kıyasla daha az çalışma olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle eğitim seviyesinin ve çalışma hayatı öyküsünün, modern hayat veya doğal koşullarda sürdürülen yaşam arasında AH açısından nasıl bir fark yarattığı konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

AH'ye eşlik eden pek çok hastalığın (hipertansiyon, T2D, KVH, hiperlipidemi, KOAH, astım gibi) AH kaynaklı mı oluştuğu, yoksa bu hastalıkların temelinde yatan patolojiler nedeniyle mi bireylerde AH geliştiği konusu hala netleştirilememiştir (de Bruijn ve Ikram, 2014; X. X. Zhang vd., 2021). Bu çalışmada da kontrol ve hasta grubu arasında, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda, anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunca karışık patolojik mekanizma varken ve aydınlatılamazken, bilim camiasının buna çözüm üretmesi zor görünmektedir. Benzer bir durum da eşlikçi hastalıklarla birlikte ilaç kullanma durumlarıdır. Bireylerde AH dışında görülen hastalıklar iki grupta da nasıl benzerse, ilaç kullanma gereksinimi de o ölçüde benzer çıkmıştır ve herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

Katılımcı sayısının yüksek olduğu çalışmalarda kafa travmasının bir risk faktörü olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar yer alsa da (Fleminger vd., 2003; Mehta vd., 1999); bizim çalışmamızda kafa travması mağduriyeti yaşayan gönüllü sayısının azlığı, bu konuda bir yargı oluşturmamanın önüne geçmektedir. Bu kadar az kafa travması öyküsü ile sağlıklı bir sonuç elde edilemeyeceğinden bu konuda yapılacak daha fazla özel çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Sigaranın AH üzerindeki etkisi çok uzun yıllardır araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Sigaranın içeriğindeki nikotinin AH üzerinde olumsuz değil olumlu etkilerinin olması nedeniyle (beyin damarlarında oluşan dilatasyon ve beyin kanlanmasıyla) (Salomon vd., 1996; Swan ve Lessov-Schlaggar, 2007) bir grup araştırmacı sigarayı risk faktörü olarak saymazken; bir grup çalışma da sigaranın içerisinde yer alan pek çok kimyasalın nikotinin pozitif etkisini tamamen ortadan kaldırdığını, sigaranın AH mekanizmaları üzerinde tetikleyici bir potansiyel olduğunu ve sigara içiciliğinin mevcut AH'yi daha da kötüleştirdiğini ifade etmektedir (Abner vd., 2018; Kalmijn vd., 2002; Richards vd., 2003). Çalışmamızda ise kontrol ve hasta grubu arasında sigaranın oluşturduğu anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hastalığın evrelerinin üçe ayrıldığı sistem esas alındığında, çalışmamızdaki hasta grubu oluşturan bireylerin hastalığın evrelerini homojen bir şekilde yansıttığı görülmektedir (başlangıç evresi %29,2, orta evre %37,5 ve son evre %33,3). Tıpkı diğer çalışmalardan elde edilen veriler gibi (Villemagne vd., 2013), bu çalışmanın sonuçlarına göre de SAH, genetik yatkınlıktan kaynaklanan AH'den daha sık görülmektedir.

Çalışmanın primer amacı olan, plazmadaki biyobelirteçlerden hareketle AH tanısı konulabilmesinin araştırılması, gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Kontrol ve hasta gruplarının plazması kullanılarak ELISA yöntemiyle yaptığımız çalışma sonucunda: A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Mann Whitney U testi ile yapılan analiz sonucu). Yapılan geniş spektrumlu çalışmalar da hem plazmada hem de BOS'ta mevcut biyobelirteçlerle teşhisin ne kadar kıymetli fakat bir o kadar da zor olduğunu doğrulamaktadır (Jack vd., 2024). Plazmadan hareketle A β 40, A β 42, BACE-1 ve t-Tau yardımıyla teşhis edilebilirlik ihtimali bizim çalışmamızda görülme de; p-Taunun fizyokimyasal olarak kararsız olan ve bozunmaya meyilli olan yapısı nedeniyle teşhiste kullanılmasının zorluğu yapılan diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (Ashton vd., 2021; Janelidze vd., 2020).

Aynı biyobelirteçlerden elde edilen sonuçlarla yapılan ROC analizlerine göre de A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau proteinlerine ait eğri altında kalan alanlar arasında da fark tespit edilmemiştir.

Singapore Longitudinal Aging Study, the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey ve the Cardiovascular Health Study'nin, çay içmenin bilişsel iyileşmeye katkısı olduğunu destekleyen uzun dönemli çalışmaları bulunmaktadır. Çayın bilişsel işlev üzerindeki pozitif etkisinin yüksek antioksidan kapasitesi ile ilgili olduğu fikri kabul görmüştür (Feng vd., 2015; Li vd., 2024). Bu çalışmamızda da sık çay tüketimi ile Alzheimer gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Yani çay tüketme alışkanlığı ne kadar yüksekse AH riski o kadar düşük bulunmuştur (Bkz Çizelge 3.7).

Kahve tüketimi konusunda yapılan çalışmaların sonuçları ise çayınkinden farklıdır. Bunun da nedeninin, kafeinin sadece antioksidan kapasitesinin yüksek olmadığı, başka pek çok mekanizmayı da, çayın ihtiva ettiği teine kıyasla, güçlü bir şekilde aktive etmesi olduğu söylenebilir (Li vd., 2024; Mirzaei vd., 2024). Bizim çalışmamızda iki grup arasında kahve tüketiciliği konusunda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kahve ile ilgili literatürde yer alan “nöroprotektif mi yoksa nörodejeneratif mi?” tartışması konunun hala bilinmezlerle dolu olması nedeniyle daha çok çalışma gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın hedeflerinden biri de kontrol ve hasta grupları arasında A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau açısından bir korelasyon olup olmadığının tespiti ve bunun bize

plazmadan hareketle teşhis imkanı sunup sunmayacağı idi. Söz konusu biyobelirteçlerin konsantrasyonunun gruplar arasında anlamlı bir farka sahip olmadığı tespit edilmişken, A β 40, A β 42, BACE-1 ve t-Tau arasında iki grup arasında bir korelasyon söz konusudur. p-Tau ise diğer dört protein ile korelasyon göstermekten çok uzaktır. Lakin yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki plazmada p-Tau konsantrasyonunun ölçümü kütle spektrometresi, BOS ölçümü ve PET görüntüleme ile desteklendiğinde önümüzdeki zamanlar için umut vaat etmektedir. Yine de daha fazla katılımcı ile daha çok çalışma yapılması gerektiği umut vaat eden çalışmaların da ortak sonucudur (Janelidze vd., 2023).

Aynı zamanda A β 40, A β 42, BACE-1 ve t-Tau proteinleri kontrol grubunda kendi içinde ve Alzheimer grubunda kendi içinde korelasyon göstermiştir. p-Tau ise ne kontrol grubunda diğer proteinlerle ne de Alzheimer grubunda diğer proteinlerle korelasyon göstermemiştir. Literatürde yer alan çalışmaların bazılarının sonuçları p-Tau'yu amiloid hipotezinde spesifik bir biyobelirteç olarak görmezken (Barthélemy vd., 2020) bazı çalışmaların sonuçları da p-Tauyu vazgeçilmez biyobelirteç olarak nitelemektedir (Therriault vd., 2023). Literatürdeki bu çelişki daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu doğrulamaktadır.

Aynı zamanda literatür çalışmaları tarandığında Alzheimer hastalarında A β 42/A β 40 oranının düştüğü görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise A β 42 ve A β 40 korelasyon göstermektedir. Bu durumun, AH'de plazmada A β 42/A β 40 oranının düştüğünü destekleyen çok uluslu/çok merkezli çalışmalarda yer alan gönüllü sayılarının, bizim çalışmamızdaki gönüllü sayısından kat be kat fazla olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünebiliriz (Nakamura vd., 2018).

Aynı zamanda çalışmamızda yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve alkol tüketiminin her iki gruptaki proteinler üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görülmüştür. Protein konsantrasyonlarını etkileyen daha farklı mekanizmaların ve risk faktörlerinin varlığı daha büyük popülasyonlar üzerinde araştırılmalıdır (Kaarin J Anstey vd., 2007; Messner ve Bernhard, 2014; Topart vd., 2020; Xu vd., 2017).

Çay ve kahve tüketiminin, hastalık süresi ve hastalık evresinin plazmadaki A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonları üzerinde her iki grupta da anlamlı farklılıklar yaratmadığı görülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etiyopatogenezi günümüzde hala belirsizliklerle dolu olan AH, pek çok karmaşık mekanizmayı barındırmaktadır. Çok uzun yıllar boyu sessiz kalabilen bir patolojik gelişime sahip olan hastalık, sadece genetik faktörlerden kaynak almaz, sosyal ve çevresel faktörlerden de etkilenir.

Yapılan çalışmaların temelinde yer alan ve mekanizması kesin olarak bilinmese de varlığı şüphe götürmez olan iki nörotoksik protein A β ve tau'dur. A β hücre dışında agreg olarak senil plakları oluşturur, tau da hiperfosforile olarak yanlış katlanma sonucu patolojik hale gelen ve hücre içinde lokalize olan NFT'leri oluşturur.

Hastalığın patogenezinin altında yatan mekanizmalar tümüyle aydınlatılamadığı için, aydınlatılan kısmının da karışık olması nedeniyle maalesef günümüzde, yukarı yönlü ve hastalığı engellemeye yönelik bir tedavi örüntüsü bulunamamıştır. Uzun yıllardır onaylı olan tedaviler sadece semptomatik fayda sağlamış, hastalığı iyileştirmeye ve patolojik mekanizmayı tersine çevirerek nörodejenerasyonu önlemeye katkı sağlamamıştır. Çok yakın zamanda ise tedavi için onaylanan iki pasif immunoterapi ajanı olmuştur: Aducanumab ve lecanemab. Bu iki monoklonal antikor da A β plaklarının oluşmasının önüne geçmek ve oluşmaya başlayan oligomerleri çözünür hale getirmek üzere etki sağlamaktadır. İki molekül için de ruhsat sonrası faz çalışmaları devam etmekte, klinikte uzun dönemde fayda sağlayıp sağlayamayacağı konusunda ilgi uyandırmaktadır. İki molekülün de negatif yanı, hastalık ilerlemeden, yoğun plaklar ve yumaklar oluşmadan klinikte fayda göstermesi, ilerlemiş Alzheimer için herhangi pozitif bir katkı sunamamasıdır.

Tedavideki bu gelişme bizi hastalık ilerlemeden, plaklar ve yumaklar oluşmadan önce önlem alınması gerekliliğine götürmektedir. Fakat AH'nin, doğası gereği sessiz bir şekilde ilerleyen ve semptomlar gözlenmeye başladığında mevcut tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı bir hastalık olduğu görülmektedir.

Bu nedenle alınacak önlemlerden biri de nispeten erken ve ne hastayı ne de ülkelerin ekonomisini yormayacak tanı, teşhis ve tedavi yöntemlerinin bulunması, geliştirilmesidir.

Yaptığımız bu çalışmada kontrol grubu (37 kişi) ve Alzheimer hastalarından (24 kişi) iki grup oluşturulmuş, demografik verilerin analizi yapılmış ve AH’de bilinen biyobelirteçler olan A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau konsantrasyonları plazmalarından hareketle ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Olgulara ait veriler değerlendirildiğinde artan yaştan AH için risk faktörü olduğu, eğitim düzeyi arttıkça AH riskinin arttığı ve çay tüketim alışkanlığı ile AH arasında ters yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yaş faktörü zaten bilinen bir risk faktörü olmakla birlikte, eğitim düzeyinin artmasıyla AH riskinin artması da çay tüketiminin AH gelişimini nispeten azaltması da literatürle desteklenebilen bulgulardır.

A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau düzeyleri değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Dünya genelinde hem sosyal hem ekonomik olarak çok büyük bir sorun olmaya devam eden AH’nin erken teşhis edilebilmesine katkı sağlamak için yapılan bu araştırma A β 40, A β 42, BACE-1, t-Tau ve p-Tau proteinlerinin ELISA yöntemiyle plazmadan hareketle ölçüldüğü, ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Literatür taraması yapıldığında varılan sonuç: Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, plazmadan hareketle AH teşhisine gidilebilmesinin yollarının arandığı ve bazı çalışmalarda konu ile ilgili pozitif sonuçlar elde edildiğidir. Bu bağlamda, daha basit ve daha ucuz yöntemlerle erken tanı yollarının keşfi için dünya genelinde ve de ülkemizde, daha çok katılımcı ile daha çok merkezli ve daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerektiği, tasarlanmış ve gelecekte tasarlanacak olan moleküllerden faydalanabilirliğin artırılması adına aşıkardır.

KAYNAKLAR

- Abdallah, A. E. (2024). Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC Adv*, 14(16), 11057-11088. <https://doi.org/10.1039/d3ra08333k>
- Abner, E. L.vd. (2018). P2-610: CIGARETTE SMOKING AND RISK OF DEMENTIA IN A KENTUCKY COHORT: A COMPETING RISK ANALYSIS. *Alzheimer's & dementia*, 14(7S_Part_18), P973-P973. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1306>
- Air, E. L.Kissela, B. M. (2007). Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*, 30(12), 3131-3140. <https://doi.org/10.2337/dc06-1537>
- Althobaiti, N. A. (2025). Heavy metals exposure and Alzheimer's disease: Underlying mechanisms and advancing therapeutic approaches. *Behav Brain Res*, 476, 115212. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115212>
- Anstey, K. J.vd. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*, 166(4), 367-378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
- Anstey, K. J.vd. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*, 166(4), 367-378. https://watermark.silverchair.com/kwm116.pdf?token=AOECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485yvgAAA0swggNHBgkqhkiG9w0BBwagggM4MIIDNAIBADCC_Ay0GCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMB5-Xj5F1g2dBLhteAgEQgIIC_rLCvcEp4jnFcrf7Q4fGxJgPW7KhOH5Sq6Rzvs41EnjECEkmy3xs6Df3DOZ1TC_3h83SiMBKwC4Edw-6K7GBC8OhqGGZRDmHA7drUMnZmx-si6mT-WyiPo_xL4UB-OBfhizKoNX9NEPEdhsNjHS2uMfG1brGvqCpcZ-FYSW0EJH0aeFMwgPK4wevgucD8_kOKyIsoGzHc4-R3_p0mzwEgBzAo0Xh4zNdFsons1Ltkh6O3UqWPhQ-2wtw15juTvudO5wEZhnvCqDfw3ydJa1GmKnozx3AMedKZEZQ09ZEaoeZnkBtWro57OwIPTzBh_hkH4ypNN3AcgcKasvstL3pzCRk8BN4eTuW9EDKlkoweV1tulrMVuyKL3Sqi203oZHm4QS6NG995WlvgX50MVor3uFgORODWK9gSf_YsrcAv08n_P4M2KAY89U4UUT63iJfHlM1W8n_BbYYnVJwP1hLTAFFypbHuD7oS2L7cHRzkEVH-NEqKo61FOje73QBpVDN4K_-eynO52vhui5k7HFiWWLG5zmwoqEpFywgQF_QeaZoYnBnF3G1FnNJHa8GDF-AETCk-p-ObAILfezmiPx1U96ezZTMmHiX0500yZE7Z6MagZ6fWz1TewbBIIJrEdp-RK54Vw2y3Ffki4_7rmKN_KpCETXdneySZdKxufMLxQkBKrlhzJgqZXzhruIVedcpPBEZyyt7C7Qvh39FF8coElfZQ8Wihjk1VJAvk1hK-g1RQmfs5-OzWtMR9IEMCHyUr1rYfO47BrDSbRnBo1kda_XS8--WiNfKVNaE37ySLfY-irq9ymL0GNmqF3f_sFqMkY4u46PaEjdYFKu1EISK5LrUKsltXklOigHVoKolexnv9spFSsWYwNPCwV7T9E_E-CU0_N4vAiK4yfQYl_Kz6cW6PrJK16cgEARjN0aiY-g2UoOkDSifsOhea_3Mtb1MShigAEG8vIO_AGvYo46w-gHv-FwAXQRdile0k0shEnlVo-8YohFwmUpxbdSDM
- Arsenault-Lapierre, G.vd. (2010). Seasonal effects on cortisol secretion in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 31(6), 1051-1054. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.011>

- Ashton, N. J.vd. (2021). Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*, 141(5), 709-724. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>
- Atri, A. (2019). Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*, 39(2), 227-240. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678581>
- Atwood, C. S.vd. (2003). Amyloid-beta: a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid-beta. *Brain Res Brain Res Rev*, 43(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00174-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00174-7)
- Baglietto-Vargas, D.vd. (2016). Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci Biobehav Rev*, 64, 272-287. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.005>
- Ballatore, C.vd. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 663-672. <https://www.nature.com/articles/nrn2194>
- Barthélemy, N. R.vd. (2020). Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *J Exp Med*, 217(11). <https://doi.org/10.1084/jem.20200861>
- Basheer, N.vd. (2023). Does modulation of tau hyperphosphorylation represent a reasonable therapeutic strategy for Alzheimer's disease? From preclinical studies to the clinical trials. *Mol Psychiatry*, 28(6), 2197-2214. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02113-z>
- Baumgart, M.vd. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's & dementia*, 11(6), 718-726.
- Bazzari, F. H.Bazzari, A. H. (2022). BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease: The Past, Present and Any Future? *Molecules*, 27(24). <https://doi.org/10.3390/molecules27248823>
- Bejanin, A.vd. (2021). Effect of APOE-4 on clinical and multimodal biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Jama Neurol*, 78, 937-947. https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/179302/3/jamaneurology_bejanin_2021_oi_210_031_1624466704.66179.pdf
- Bellou, V.vd. (2017). Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement*, 13(4), 406-418. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.152>
- Bianchetti, A.vd. (2023). The NIA-AA revised clinical criteria for Alzheimer's disease: are they too advanced? *Int Psychogeriatr*, 35(12), 679-681. <https://doi.org/10.1017/s1041610223000868>
- Biddle, K. D.vd. (2020). Associations of Widowhood and β -Amyloid With Cognitive Decline in Cognitively Unimpaired Older Adults. *JAMA Netw Open*, 3(2), e200121. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0121>
- Birks, J. S.Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 6(6), Cd001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>

- Björklund, G.vd. (2024). Metal-induced autoimmunity in neurological disorders: A review of current understanding and future directions. *Autoimmun Rev*, 23(3), 103509. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103509>
- Breijyeh, Z.Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Brenner, D. E.vd. (1993). Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology*, 43(2), 293-300. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.2.293>
- Brenowitz, W. D.vd. (2017). Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. *Alzheimers Dement*, 13(6), 654-662. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.015>
- Briggs, R.vd. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine*, 16(3), 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922703/pdf/clinmed-16-3-247.pdf>
- Bu, X. L.vd. (2015). A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 22(12), 1519-1525. <https://doi.org/10.1111/ene.12477>
- Buchman, A. S.vd. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78(17), 1323-1329. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d35>
- Caamaño-Isorna, F.vd. (2006). Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*, 26(4), 226-232. <https://doi.org/10.1159/000093378>
- Chatterjee, S.vd. (2016). Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*, 39(2), 300-307. <https://doi.org/10.2337/dc15-1588>
- Chen, Y.Yu, Y. (2023). Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation*, 20(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>
- Chew, H.vd. (2020). Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. *Front Physiol*, 11, 598. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00598>
- Chovatiya, R.Medzhitov, R. (2014). Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*, 54(2), 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.030>
- Clarkson, T. W. (1987). Metal toxicity in the central nervous system. *Environ Health Perspect*, 75, 59-64. <https://doi.org/10.1289/ehp.877559>
- Conti Filho, C. E.vd. (2023). Advances in Alzheimer's disease's pharmacological treatment. *Front Pharmacol*, 14, 1101452. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1101452>

- Cummings, J. L.vd. (2019). Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*, 67(3), 779-794. <https://doi.org/10.3233/jad-180766>
- Da Mesquita, S.vd. (2021). Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy. *Nature*, 593(7858), 255-260. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03489-0>
- de Bruijn, R. F.Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC medicine*, 12, 1-9.
- de la Torre, J. (2018). The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimers Dis*, 63(1), 35-52. <https://doi.org/10.3233/jad-180004>
- deKoning, L.Anand, S. S. (2004). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608. *Vasc Med*, 9(2), 145-146. <https://doi.org/10.1191/1358863x04vm552xx>
- Deng, J.vd. (2006). A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. *Clin Neurol Neurosurg*, 108(4), 378-383. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.06.005>
- Devanand, D. P.vd. (2022). Low Dose Lithium Treatment of Behavioral Complications in Alzheimer's Disease: Lit-AD Randomized Clinical Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 30(1), 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.04.014>
- Dhouafli, Z.vd. (2018). Inhibition of protein misfolding and aggregation by natural phenolic compounds. *Cell Mol Life Sci*, 75(19), 3521-3538. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2872-2>
- Dickerson, T. J.Janda, K. D. (2002). A previously undescribed chemical link between smoking and metabolic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(23), 15084-15088. <https://doi.org/10.1073/pnas.222561699>
- Dickstein, D. L.vd. (2010). Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*, 77(1), 82-102. <https://doi.org/10.1002/msj.20155>
- Donley, G. A. R.vd. (2018). Association of childhood stress with late-life dementia and Alzheimer's disease: the KIID study. *Eur J Public Health*, 28(6), 1069-1073. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky134>
- Durazzo, T. C.vd. (2010). Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int J Environ Res Public Health*, 7(10), 3760-3791. <https://doi.org/10.3390/ijerph7103760>
- Edwards III, G. A.vd. (2019). Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease [Review]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>
- Ewa Hellström-Lindhv. (2004). Nicotine reduces A β in the brain and cerebral vessels of APPsw mice. *European Journal of Neuroscience*, 19(10), 2703-2710.

- Fancourt, D.vd. (2020). Community engagement and dementia risk: time-to-event analyses from a national cohort study. *J Epidemiol Community Health*, 74(1), 71-77. <https://doi.org/10.1136/jech-2019-213029>
- Farlow, M.vd. (2000). A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 44(4), 236-241. <https://doi.org/10.1159/000008243>
- FDA. LECANEMAB.
www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761269
- FDA. (2023). FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/our-perspective/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
- Feng, L.vd. (2015). Tea for Alzheimer Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*, 2(2), 136-141. <https://doi.org/10.14283/jpad.2015.57>
- Fish, P. V.vd. (2019). New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem Lett*, 29(2), 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.034>
- Fleisher, A. S.vd. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study. *JAMA neurology*, 72(3), 316-324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355261/pdf/nihms-657689.pdf>
- Fleminger, S.vd. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(7), 857. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1738550/pdf/v074p00857.pdf>
- Fortea, J.vd. (2021). Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol*, 20(11), 930-942. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00245-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00245-3)
- Fratiglioni, L.vd. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, 355(9212), 1315-1319. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02113-9)
- Frisardi, V.vd. (2010). Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis*, 22(3), 715-740. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-100942>
- Frodl, T.O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*, 52, 24-37. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.012>
- Garcia-Alloza, M.vd. (2011). Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition. *Brain*, 134(Pt 12), 3697-3707. <https://doi.org/10.1093/brain/awr300>

- Gholami, A. (2023). Alzheimer's disease: The role of proteins in formation, mechanisms, and new therapeutic approaches. *Neurosci Lett*, 817, 137532. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137532>
- Gottesman, R. F.vd. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Jama Neurol*, 74(10), 1246-1254. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>
- Gouilly, D.vd. (2023). Beyond the amyloid cascade: An update of Alzheimer's disease pathophysiology. *Rev Neurol (Paris)*, 179(8), 812-830. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.006>
- Håkansson, K.vd. (2009). Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *Bmj*, 339, b2462. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2462>
- Hamer, M.Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, 39(1), 3-11. <https://doi.org/10.1017/s0033291708003681>
- Hampel, H.vd. (2021). The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*, 89(8), 745-756. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>
- Hebert, L. E.vd. (2010). Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology*, 75(9), 786-791. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f0754f>
- Helmer, C.vd. (1999). Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology*, 53(9), 1953-1958. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1953>
- Helmrich, S. P.vd. (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 325(3), 147-152. <https://doi.org/10.1056/nejm199107183250302>
- Hemming, M. L.Selkoe, D. J. (2005). Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem*, 280(45), 37644-37650. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508460200>
- Hemming, M. L.vd. (2007). Effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on amyloid beta-protein metabolism in mouse models of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 26(1), 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.01.004>
- Henderson, A. S. (1988). The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*, 78(3), 257-275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06336.x>
- Hernández, M.vd. (1993). Different muscarinic receptor subtypes mediating the phasic activity and basal tone of pig isolated intravesical ureter. *Br J Pharmacol*, 110(4), 1413-1420. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1993.tb13978.x>
- Heymann, D.vd. (2016). The Association Between Alcohol Use and the Progression of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 13(12), 1356-1362. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160603005035>

- Hongpaisan, J.vd. (2011). PKC ϵ activation prevents synaptic loss, A β elevation, and cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci*, 31(2), 630-643. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5209-10.2011>
- Howard, R.vd. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 366(10), 893-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106668>
- Howard, R.vd. (2015). Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*, 14(12), 1171-1181. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00258-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00258-6)
- Hoy, S. M. (2023). Lecanemab: First Approval. *Drugs*, 83(4), 359-365. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01851-2>
- Huang, Y.Mahley, R. W. (2014). Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis*, 72 Pt A, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.025>
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(5), 347-360. <https://www.nature.com/articles/nrn1387>
- Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
- Irizarry, M. C. (2004). Biomarkers of Alzheimer Disease in Plasma. *NeuroRX*, 1(2), 226-234. <https://doi.org/https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.226>
- Jack, C. R., Jr.vd. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*, 20(8), 5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Jack Jr, C. R.vd. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 14(4), 535-562.
- Janelidze, S.vd. (2023). Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*, 146(4), 1592-1601. <https://doi.org/10.1093/brain/awac333>
- Janelidze, S.vd. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*, 26(3), 379-386. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1>
- Jia, J.vd. (2024). Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 390(8), 712-722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310168>
- Kalmijn, S.vd. (2002). Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *Am J Epidemiol*, 156(10), 936-944. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf135>

- Karch, C. M. Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*, 77(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- Karp, A. vd. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21(2), 65-73. <https://doi.org/10.1159/000089919>
- Karran, E. De Strooper, B. (2022). The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 21(4), 306-318. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00391-w>
- Karri, V. vd. (2016). Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ Toxicol Pharmacol*, 48, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.016>
- Katzman, R. vd. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*, 23(2), 138-144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
- Kishita, N. vd. (2020). Nonpharmacological Interventions to Improve Depression, Anxiety, and Quality of Life (QoL) in People With Dementia: An Overview of Systematic Reviews. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 33(1), 28-41. <https://doi.org/10.1177/0891988719856690>
- Knopman, D. S. vd. (2021). Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement*, 17(4), 696-701. <https://doi.org/10.1002/alz.12213>
- Ko, Y. Chye, S. M. (2020). Lifestyle intervention to prevent Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0072>
- Koszewicz, M. vd. (2021). The impact of chronic co-exposure to different heavy metals on small fibers of peripheral nerves. A study of metal industry workers. *J Occup Med Toxicol*, 16(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12995-021-00302-6>
- Lahiri, D. K. vd. (2002). Nicotine reduces the secretion of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein containing beta-amyloid peptide in the rat without altering synaptic proteins. *Ann N Y Acad Sci*, 965, 364-372. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04178.x>
- Lambert, J. C. vd. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 45(12), 1452-1458. <https://doi.org/10.1038/ng.2802>
- Larsson, S. C. Markus, H. S. (2018). Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 64(2), 657-668. <https://doi.org/10.3233/jad-180288>
- Launer, L. J. vd. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 21(1), 49-55. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00096-8)

- Li, F.vd. (2024). Tea, coffee, and caffeine intake and risk of dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct*, 15(16), 8330-8344. <https://doi.org/10.1039/d4fo01750a>
- Li, J.vd. (2011). Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76(17), 1485-1491. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7a4>
- Li, X.vd. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*, 10, 549-560. <https://doi.org/10.2147/cia.S74042>
- Li, Z.vd. (2017). Xanomeline derivative EUK1001 attenuates Alzheimer's disease pathology in a triple transgenic mouse model. *Mol Med Rep*, 16(5), 7835-7840. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7502>
- Lim, S. L.vd. (2015). Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect*, 17(8), 549-556. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.04.004>
- Liu, C. C.vd. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*, 9(2), 106-118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Liu, Y.vd. (2015). APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(2), 127-134. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307719>
- Liu, Z.vd. (2023). Deep brain stimulation of fornix in Alzheimer's disease: From basic research to clinical practice. *Eur J Clin Invest*, 53(8), e13995. <https://doi.org/10.1111/eci.13995>
- Lopez, O. L.vd. (1992). Serum autoantibodies in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and in nondemented control subjects. *Stroke*, 23(8), 1078-1083. <https://doi.org/10.1161/01.str.23.8.1078>
- Love, S.Miners, J. S. (2016). Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 131(5), 645-658. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1522-0>
- Lucassen, P. J.vd. (2014). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*, 127(1), 109-135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1223-5>
- Luchsinger, J. A.Gustafson, D. R. (2009). Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 16(4), 693-704. <https://doi.org/10.3233/jad-2009-1022>
- Luchsinger, J. A.vd. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4), 545-551. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc>
- Luchsinger, J. A.vd. (2004). Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 52(4), 540-546. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52159.x>

- Lundgaard, I.vd. (2018). Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep*, 8(1), 2246. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20424-y>
- Maisam, M.vd. (2023). Alzheimer's Disease; Mechanism, Mutations, and Applications of Nano-Medicine. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 28(10), 258. <https://doi.org/10.31083/j.fb12810258>
- Manning, F. C. (1994). Tacrine therapy for the dementia of Alzheimer's disease. *Am Fam Physician*, 50(4), 819-826.
- Masliah, E.vd. (2005). Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology*, 64(1), 129-131. <https://doi.org/10.1212/01.Wnl.0000148590.39911.Df>
- Massoud, F.Léger, G. C. (2011). Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*, 56(10), 579-588. <https://doi.org/10.1177/070674371105601003>
- McDade, E.vd. (2022). Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther*, 14(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01124-2>
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 Suppl 2(Suppl 2), 17180-17185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121254109>
- McGrath, E. R.vd. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447-2454. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004741>
- McShane, R.vd. (2019). Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), Cd003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- Mehta, K.vd. (1999). Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1959-1959.
- Mehta, P. D.vd. (2020). A Sensitive and Cost-Effective Chemiluminescence ELISA for Measurement of Amyloid- β 1-42 Peptide in Human Plasma. *J Alzheimers Dis*, 78(3), 1237-1244. <https://doi.org/10.3233/jad-200861>
- Mendez, M. F. (2017). Early-onset Alzheimer disease. *Neurologic clinics*, 35(2), 263-281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407192/pdf/nihms842354.pdf>
- Mendez, M. F. (2019). Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneap Minn)*, 25(1), 34-51. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000687>
- Messner, B.Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(3), 509-515.

- Middleton, L. E.vd. (2011). Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med*, 171(14), 1251-1257. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.277>
- Middleton, L. E.Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*, 66(10), 1210-1215. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.201>
- Mirzaei, F.vd. (2024). Coffee and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 289, 21-55. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2024.06.002>
- Mohammadi, S.vd. (2022). Chronic stress and Alzheimer's disease. *Biotechnol Appl Biochem*, 69(4), 1451-1458. <https://doi.org/10.1002/bab.2216>
- Morató, X.vd. (2022). Symptomatic and Disease-Modifying Therapy Pipeline for Alzheimer's Disease: Towards a Personalized Polypharmacology Patient-Centered Approach. *Int J Mol Sci*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169305>
- Moreno-Gonzalez, I.vd. (2013). Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 4, 1495. <https://doi.org/10.1038/ncomms2494>
- Morgan, G. S.vd. (2012). Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 31(3), 569-580. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-112171>
- Mudher, A.vd. (2017). What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropathol Commun*, 5(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0488-7>
- Mufson, E. J.vd. (2008). Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother*, 8(11), 1703-1718. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.11.1703>
- Muñoz, G.vd. (2015). Low concentrations of ethanol protect against synaptotoxicity induced by A β in hippocampal neurons. *Neurobiol Aging*, 36(2), 845-856. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.017>
- Na, R.vd. (2019). A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for Moderate to Severe Dementia. *Psychiatry Investig*, 16(5), 325-335. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.02.11.2>
- Nabi, M.Tabassum, N. (2022). Role of Environmental Toxicants on Neurodegenerative Disorders. *Front Toxicol*, 4, 837579. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.837579>
- Nakamura, A.vd. (2018). High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554(7691), 249-254. <https://doi.org/10.1038/nature25456>
- Nebel, R. A.vd. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement*, 14(9), 1171-1183. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.008>

NICE. (23 March 2011). *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease* (Technology appraisal guidance, Reference number:TA217, Published:, 23 March 2011, Last updated:

20 June 2018) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217/chapter/3-The-technologies>

Nigam, S. M.vd. (2017). Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. *J Neurochem*, 142(2), 286-296. <https://doi.org/10.1111/jnc.14034>

Nordberg, A.vd. (2002). Chronic nicotine treatment reduces β -amyloidosis in the brain of a mouse model of Alzheimer's disease (APPsw). *Journal of neurochemistry*, 81(3), 655-658.

Oddo, S.vd. (2005). Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(8), 3046-3051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408500102>

Oishi, E.vd. (2017). Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation*, 136(6), 516-525. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.025667>

Orobets, K. S.Karamyshev, A. L. (2023). Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, 24(19). <https://doi.org/10.3390/ijms241914794>

Ott, A.vd. (1998). Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*, 351(9119), 1840-1843. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07541-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07541-7)

Ott, A.vd. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937-1942. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1937>

Panpalli Ates, M.vd. (2016). Analysis of genetics and risk factors of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, 325, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.051>

Passeri, E.vd. (2022). Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>

Passeri, E.vd. (2022). Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations. *International journal of molecular sciences*, 23(22), 13954. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697769/pdf/ijms-23-13954.pdf>

Patton, R. L.vd. (2006). Amyloid-beta peptide remnants in AN-1792-immunized Alzheimer's disease patients: a biochemical analysis. *Am J Pathol*, 169(3), 1048-1063. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060269>

Pendlebury, S. T.Rothwell, P. M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 8(11), 1006-1018. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70236-4)

- Pereira, A. C.vd. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(13), 5638-5643. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104>
- Pérez-González, R.vd. (2011). Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 24 Suppl 2, 17-25. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-102070>
- Peters, R.vd. (2008). Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*, 7(8), 683-689. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70143-1)
- Petersen, R. C.vd. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Petersen, R. C.vd. (2021). NIA-AA Alzheimer's Disease Framework: Clinical Characterization of Stages. *Ann Neurol*, 89(6), 1145-1156. <https://doi.org/10.1002/ana.26071>
- Petrovitch, H.vd. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*, 21(1), 57-62. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00106-8)
- Piazza-Gardner, A. K.vd. (2013). The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health*, 17(2), 133-146. <https://doi.org/10.1080/13607863.2012.742488>
- Povova, J.vd. (2012). Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 156(2), 108-114. <https://doi.org/10.5507/bp.2012.055>
- Psaltopoulou, T.vd. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*, 74(4), 580-591. <https://doi.org/10.1002/ana.23944>
- Purdy, J. (2013). Chronic physical illness: a psychophysiological approach for chronic physical illness. *Yale J Biol Med*, 86(1), 15-28. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3584492/pdf/yjbm_86_1_15.pdf
- R, A. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, 57(2), 87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Rasmussen, J.Langerman, H. (2019). Alzheimer's Disease - Why We Need Early Diagnosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 9, 123-130. <https://doi.org/10.2147/dnnd.S228939>
- Rehm, J. (2011). The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*, 34(2), 135-143. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3307043/pdf/arh-34-2-135.pdf>
- Reitz, C.vd. (2007). Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*, 69(10), 998-1005. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271395.29695.9a>

- Revi, M. (2020). Alzheimer's Disease Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol*, 1195, 105-116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_15
- Ricciarelli, R.Fedele, E. (2017). The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: it's time to change our mind. *Current neuropharmacology*, 15(6), 926-935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652035/pdf/CN-15-926.pdf>
- Richards, M.vd. (2003). Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Public Health*, 93(6), 994-998. <https://doi.org/10.2105/ajph.93.6.994>
- Riedel, B. C.vd. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 160, 134-147. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.012>
- Ries, M.Sastre, M. (2016). Mechanisms of A β Clearance and Degradation by Glial Cells. *Front Aging Neurosci*, 8, 160. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00160>
- Riordan, K. C.vd. (2011). Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: a critically appraised topic. *Neurologist*, 17(2), 121-123. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31820aa383>
- Robinson, D. M.Keating, G. M. (2006). Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 66(11), 1515-1534. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666110-00015>
- Rountree, S. D.vd. (2013). Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement*, 9(3), 338-345. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.002>
- Rovio, S.vd. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4(11), 705-711. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70198-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70198-8)
- Salomon, A. R.vd. (1996). Nicotine inhibits amyloid formation by the β -peptide. *Biochemistry*, 35(42), 13568-13578.
- Salomone, S.vd. (2012). New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 73(4), 504-517. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04134.x>
- Sanders, O.Rajagopal, L. (2020). Phosphodiesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials and Epidemiology with a Mechanistic Rationale. *J Alzheimers Dis Rep*, 4(1), 185-215. <https://doi.org/10.3233/adr-200191>
- Sasner, M.vd. (2023). In vivo validation of late-onset Alzheimer's disease genetic risk factors. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.12.21.572849>
- Scheltens, P.vd. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*, 388(10043), 505-517. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01124-1)

- Schilling, S.vd. (2017). Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. *PLoS Med*, 14(3), e1002265. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002265>
- Seath, P.vd. (2023). Clinical characteristics of early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*, 1-17. <https://doi.org/10.1017/s1041610223000509>
- Senevirathne, D. K. L.vd. (2023). Deep Brain Stimulation beyond the Clinic: Navigating the Future of Parkinson's and Alzheimer's Disease Therapy. *Cells*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/cells12111478>
- Serpente, M.vd. (2014). Innate immune system and inflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to treatment. *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 79-87. <https://doi.org/10.1159/000356529>
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep*, 20(2), 1479-1487. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>
- Silva, M. V. F.vd. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*, 26, 1-11.
- Singh, B.vd. (2014). Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 39(2), 271-282. <https://doi.org/10.3233/jad-130830>
- Sochocka, M.vd. (2017). The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuroparmacol*, 15(7), 996-1009. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170313122937>
- Sommerlad, A.vd. (2019). Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med*, 16(8), e1002862. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002862>
- Srivastava, S.vd. (2021). Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *Eur J Med Chem*, 216, 113320. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113320>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507991/pdf/nihms416640.pdf>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70191-6)
- Stringhini, S.vd. (2010). Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *Jama*, 303(12), 1159-1166. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.297>
- Sun, M. K.vd. (2008). Poststroke neuronal rescue and synaptogenesis mediated in vivo by protein kinase C in adult brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(36), 13620-13625. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805952105>

- Sun, X.vd. (2006). Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(49), 18727-18732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606298103>
- Sun, Z.vd. (2020). Late-life obesity is a protective factor for prodromal Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Aging (Albany NY)*, 12(2), 2005-2017. <https://doi.org/10.18632/aging.102738>
- Svensson, T.vd. (2019). The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up. *Transl Psychiatry*, 9(1), 26. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0336-y>
- Swan, G. E.Lessov-Schlaggar, C. N. (2007). The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev*, 17(3), 259-273. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9035-9>
- Tagliapietra, M. (2022). Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 58(10), 465-477. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.10.3422314>
- Tanzi, R. E.Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, 120(4), 545-555. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.008>
- Therriault, J.vd. (2023). Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 19(11), 4967-4977. <https://doi.org/10.1002/alz.13026>
- Toda, A.vd. (2013). Changes in Mini-Mental State Examination score in Alzheimer's disease patients after stopping habitual drinking. *Psychogeriatrics*, 13(2), 94-98. <https://doi.org/10.1111/psyg.12008>
- Tolppanen, A. M.vd. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis*, 38(1), 201-209. <https://doi.org/10.3233/jad-130698>
- Topart, C.vd. (2020). Wandering along the epigenetic timeline. *Clin Epigenetics*, 12(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00893-7>
- Tricco, A. C.vd. (2018). Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*, 66(1), 170-178. <https://doi.org/10.1111/jgs.15069>
- Uddin, M. S.vd. (2020). Revisiting the role of brain and peripheral A β in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 416, 116974. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116974>
- van Dyck, C. H.vd. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>

- van Praag, H.vd. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(23), 13427-13431. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427>
- Veselov, I. M.vd. (2023). Mitochondria and Oxidative Stress as a Link between Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 24(19). <https://doi.org/10.3390/ijms241914450>
- Vijayan, M.Reddy, P. H. (2016). Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links. *J Alzheimers Dis*, 54(2), 427-443. <https://doi.org/10.3233/jad-160527>
- Villemagne, V. L.vd. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4), 357-367.
- Villemagne, V. L.vd. (2011). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 69(1), 181-192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045039/pdf/nihms269846.pdf>
- Vitek, G. E.vd. (2023). Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 32(2), 89-94. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2178414>
- Wang, J.vd. (2006). Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Faseb j*, 20(13), 2313-2320. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6281com>
- Weissenborn, R.Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology (Berl)*, 165(3), 306-312. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1281-1>
- Wilson, R. S.vd. (2006). Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology*, 27(3), 143-153. <https://doi.org/10.1159/000095761>
- Wilson, R. S.vd. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 69(20), 1911-1920. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb>
- Wiseman, F. K.vd. (2018). Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid- β deposition independently of an extra copy of APP. *Brain*, 141(8), 2457-2474. <https://doi.org/10.1093/brain/awy159>
- Wolk, D. A.vd. (2023). A Step Forward in the Fight Against Dementia-Are We There Yet? *Jama Neurol*, 80(5), 429-430. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0123>
- Wu, L.vd. (2012). Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci*, 39(4), 436-445. <https://doi.org/10.1017/s0317167100013949>
- Xu, W.vd. (2017). Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*, 32(1), 31-42. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0225-3>

- Yang, J.vd. (2023). Amyloid beta-correlated plasma metabolite dysregulation in Alzheimer's disease: an untargeted metabolism exploration using high-resolution mass spectrometry toward future clinical diagnosis. *Front Aging Neurosci*, 15, 1189659. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1189659>
- Yang, L. G.vd. (2023). Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease. *Trends Endocrinol Metab*, 34(8), 430-445. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.05.002>
- Yiannopoulou, K. G.Papageorgiou, S. G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 6(1), 19-33. <https://doi.org/10.1177/1756285612461679>
- Yiannopoulou, K. G.Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*, 12, 1179573520907397. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Yu, T. W.vd. (2021). Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Int J Mol Sci*, 22(15). <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>
- Zhang, H.vd. (2021). Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Biol Sci*, 17(9), 2181-2192. <https://doi.org/10.7150/ijbs.57078>
- Zhang, X. X.vd. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*, 8(3), 313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- Zhao, X.vd. (2022). The role and therapeutic implication of protein tyrosine phosphatases in Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*, 151, 113188. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113188>
- Zhou, S.vd. (2014). Association of smoking and alcohol drinking with dementia risk among elderly men in China. *Curr Alzheimer Res*, 11(9), 899-907. <https://doi.org/10.2174/1567205011666141001123356>

EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU			
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU		
ACIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhırye/ANKARA		
TELEFON	0312 595 82 27		
FAKS	0312 310 63 70		
E-POSTA	spis@tcu@ankara.edu.tr		

BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ACIK ADI	Alzheimer Hastalığında Rolü Olan Proteinler	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI (BAVAMBAŞI/DOYAN)	Prof.Dr.Binay EKE	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmasötik Toksikoloji	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: EA-148-30	Tarih: 12 Mart 2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya ilişkin ilgili belgeleri incelemesi/uygulaması projesi, amacı, yöntemi ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırması/uygulaması başvuruya dayalı olarak belirlenen merkezlere gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ilişkin karar etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESAMI	1. Etik Kurul Uygulaması Kararı
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı	Prof.Dr. Sinan YAZIRAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Karar	Araştırma Etik Kurulu Üyesi
Prof.Dr. Sinan YAZIRAN	Fizyopatoloji	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Sinan BALÇI	Tıbbi Biyokimya	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Haluk ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Fatma E. GENİŞLİ	Tıbbi Genetik	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Serdar AYDIN	Klinik ve Radyasyon	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Berra SAĞAS	Tıbbi Patoloji	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Tamer TAYYAR	Biyokimya	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Prof.Dr. Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Doç.Dr. Yakup ÇELİK	Tıbbi Onkoloji	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Doç.Dr. İsmet CİVİT BOZDAĞ	Neuroloji	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Doç.Dr. Çiğdem AKYOL	Genel Cerrahi	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Doç.Dr. Recep Ceyhan MİÇİ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Doç.Dr. Razi ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Volkan KAYAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.O. Tıp Fakültesi	☒ E ☒ H ☒ B

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalarında Bazı Biyogöstergelerin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Benay Can EKE			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmasötik Toksikoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Anabilim Dalı			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz:	Deneyisel Araştırma		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/AdıSoyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalarında Bazı Biyogöstergelerin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER	☐			
KARAR NİHAZİLERİ	Karar No:18-929-16	Tarih: 28 Kasım 2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof Dr Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *
Prof Dr Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A Ü Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A Ü Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A Ü Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr Seher DEMİREK	Genel Cerrahi	A Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr Zerrin ŞENOCAK	Hukuk	A Ü Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof Dr Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç Dr Suha YAGCIOĞLU	Biyofizik	H Ü Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç Dr Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç Dr Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A Ü Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Yrd Doç Dr Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A Ü Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒
Yrd Doç Dr Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H Ü Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Nejla YILDIRIM

1. Öğrenim Durumu

2016-Halen	Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı (Lise Eğitimi)
2009-2013	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Yüksek Lisans Eğitimi)
2004-2008	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans Eğitimi)
1999-2003	Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (Lise Eğitimi)

2. Unvanları

2013	Uzman Eczacı (Bilim Uzmanı)
2008	Eczacı

3. Mesleki Deneyim

2013-halen	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
2011-2013	Kırçiçeği Eczanesi (Sahibi ve mesul müdürü)
2009-2011	Eczacı (Özel Ankara Güven Hastanesi)

4. Yayınları

Derlemeler

YILDIRIM N., CAN EKE B. (2024). Alzheimer Hastalığı, Risk Faktörleri ve Tedavi (Alzheimer's disease, risk factors and therapy). Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, Volume: 48 Issue: 2, 766 - 790, 20.05.2024.

Posterler

YILDIRIM N., CAN EKE B. (2024). Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. 15. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi (UTSAK), Ankara, Türkiye, 23-24 Mart 2024-Poster

Makaleler

BABACANOGLU C., YILDIRIM N., SADİ G., PEKTAS M.B., AKAR F. (2013). Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 60 (2013), ss.160-167.

