

ALZHEIMER HASTALIğI TEDAVİSİ İÇİN EN KESTİRME YOL: İNTRANAZAL YAKLAŞIMLAR

Serap YEŐİLKİR BAYDAR

- ❖ İstanbul Gelişim Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi
Biyomedikal Mühendisliđi Pr., Yařam Bilimleri ve Biyomedikal
Mühendisliđi Uygulama ve Araştırma Merkezi İstanbul - TÜRKİYE
- ❖ ORCID: 0000-0001-6311-4302
- ❖ Mail: syesilkir@gelisim.edu.tr, serapybaydar@gmail.com

1. GİRİŞ

Günümüzde tıbbi teknolojinin gelişmesi ile daha fazla sayıda insan sağlık hizmetlerinden faydalanabilmekte ve böylece insan ömrü uzayabilmektedir. İnsan ömrünün uzaması ile toplumlardaki yaşlı nüfusun artışı da kaçınılmazdır (Mendiola-Precoma, Berumen, Padilla, & Garcia-Alcocer, 2016). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre, Dünyadaki yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı % 9,1'dir. Ülkemizde ise 65 yaş ve üzeri nüfus son 5 yılda % 21,9 oranında olup bu sayı 7 milyon 550 bin 727 kişiye yükselmiştir (İstatistiklerle Yaşlılar 2018, 2019).

Artış gösteren yaşlı nüfusun toplumdaki en belirgin sorunu nörodejeneratif hastalıkların gelişme olasılığıdır. Nörodejeneratif hastalıklar dünya çapında çok sayıda insanı etkileyen ve bununla birlikte onlara bakım ile sorumlu aile bireylerinin hayatını değiştiren bir hastalık grubudur (Reitz & Mayeux, 2014). İlerleyen yaş ile görülme sıklığı artan nörodejeneratif hastalıkların en yaygın olanı demanstır ve demans vakalarının %50'sinden fazlasını Alzheimer Hastalığı (AH) oluşturmaktadır (Cummings & Cole, 2002; Çat, 2019; Gümüşlü, 2016). 2015 verilerine göre Dünya'da 44 milyon insanın Alzheimer hastası olabileceği tahmin edilmiş olup 2050 yılında bu rakamın ikiye katlanması beklenmektedir (Mendiola-Precoma et al., 2016). Artan hasta sayısı ile birlikte bu hastalığa harcanan bütçe de oldukça yüksektir. 2019 Yılı Dünya Alzheimer Raporu dünya çapında demans için harcanan bütçenin 2015 yılı için 818 milyar dolar olduğunu açıklamıştır. Bu bütçenin 2030 yılında 2 trilyon dolar olacağı düşünülmektedir (International, 2019). Demans için ülkelerin sağlık alanında harcadığı kaynaklar, ülkelerin ekonomisinde önemli bir pay tutmaktadır (Reitz & Mayeux, 2014) ancak buna rağmen bu hastaların tedavisi çoğu zaman da tam anlamı ile mümkün olamamaktadır (Adnet et al., 2020).

1.1. Alzheimer Hastalığı ve Nedenleri:

AH yaşa bağlı olarak ilerleyen, hafıza kaybı, konuşmada zorluk, iletişim ve akıl yürütme ile ilgili sorunlar ile geri dönüşü olmayan, karmaşık bir hastalıktır. Bu hastalığın başlıca belirtileri bilişsel (kognitif) bozukluk, hafıza kaybı, konuşmada, iletişim kurmada ve akıl yürütmede zorluktur (Gümüşlü, 2016; Hardy, 2006; Mendiola-Precoma et al., 2016; Nordberg & Svensson, 1998). Sebep olduğu belirtiler ile günlük hayatı zorlaştıran bu hastalığın

nedenleri Sporadik ve Ailesel nedenler olmak üzere iki şekilde açıklanmaktadır.

1.1.1. Sporadik nedenler:

Sporadik AH tüm hastaların %90-95'ini oluşturmakta geri kalan %5-10 oranının ise ailesel olduğu ifade edilmektedir (Blennow, de Leon, & Zetterberg, 2006). Sporadik nedenlerin etkilediği yaşların %1 oranında 60-65 yaş grubunun %50 oranında da 85 yaş ve üstünü bir popülasyonu kapsadığı belirtilmektedir. Sporadik AH'nin genetik nedeni Apolipoprotein E'nin (ApoE) ε4 aleli ile karakterizedir. Eğer bir insanın ebeveyninden bir tanesinde bu gen var ise kişi AH riski taşır iken, her iki ebeveynde bulunması bu riski iki katına çıkarır. ApoE ε4 aleli'nin mutasyon geçirmesi hastalığın gelişme riskini 15 kat hızlandırmaktadır. Sporadik AH aynı zamanda 'Geç Başlangıçlı AH' olarak tanımlanmaktadır (Blennow et al., 2006; Campion et al., 1999; Çat, 2019).

1.1.2. Ailesel nedenler:

Daha nadir görülen ailesel AH ise 'Erken Başlangıçlı AH' olarak adlandırılıp 30-40 yaş arasında belirtiler göstermeye başlar. Erken Başlangıçlı AH otozomal dominant bir hastalık olup Presenilin-1 ya da Presenilin-2 (PSEN-1 ya da PSEN-2) mutasyonu söz konusudur. 21. kromozomda yer alan Psen-1 ve 1. kromozomdaki PSEN-2 genlerindeki mutasyon buna neden olmaktadır (Çat, 2019). Genlerde meydana gelen mutasyonlar sinir hücresi içinde nörofibriler yumakların (NFY) (Hardy, 2006) ve sinir hücreleri arasında, amiloid beta ($A\beta_{1-42}$) proteinlerini oluşturarak, amiloid plakların oluşmasına sebep olur. (Blennow et al., 2006; Campion et al., 1999; Çat, 2019). Bu yapılar hastalığın en önemli bulgularından olup sinir hücreleri arasında yer alarak iletimin bozulmasına neden olurlar. (Reddy & Beal, 2008).

Hastalığın patojenezinin altında yatan nedenlerin çok sayıda araştırmacı tarafından çalışıldığı AH için çeşitli hipotezler ortaya atılmaktadır (Zhao & Zhao, 2013). Hastalığa dair bulgular ve bunlara sebep olduğu ortaya koyulan hipotezler hastalığın teşhis ve tedavisi için oldukça önemlidir. Hastalığın klinik bulgularının neler olduğunu kısaca belirterek günümüzde hastalığı ortaya çıkaran hücresel mekanizmalara ait hipotezleri açıklayacak ve daha sonra da tedaviye yönelik yaklaşımları ele alacağız.

1.2. Hastalığın Klinik Bulguları

Klinik açıdan değerlendirildiğinde; hastalığın başlangıcında bellekte kısa süreli hafıza kaybının ardından uzun süreli hafızada bozulma meydana gelir ve hastalığın başlangıcından geç evresine geçiş ortalama on yıl sürmektedir (Law, Gauthier, & Quirion, 2001). AH'nin makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampus dokusunda küçülme yani diffüz atrofidir (Elmacı, 2012; Reddy & Beal, 2008). Hastalığın histopatolojisine bakıldığında ise hücre içinde biriken NFY, hücreler arası alanda amiloid nöritik plak birikimi, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ile hipokampus ve kortekte kolinerjik hücre kaybı karakterizedir (Elmacı, 2012; Kang, Lee, & Lee, 2017). Bu nörodejenerasyonlar ile impuls iletiminde rol oynayan asetilkolin ve glutamat nörotransmitterlerin salgılanması da önemli ölçüde azalmaktadır (Braak & Del Trecidi, 2015). AH patogenezinin mekanizmaları arasında antioksidan dengesindeki bozulma ile beraber mitokondriyal disfonksiyon ve artmış apoptoz da yer alır (Manoharan et al., 2016). Mitokondriyal fonksiyonun bozulması oksidatif hasarın artması ile birlikte inflamatuara, sinaptik fonksiyon bozukluğuna ve dolayısı ile hücresel enerjinin sağlanamamasının apoptoza neden olduğu şeklinde açıklanabilir (Elmacı, 2012). AH'na dair başka bulgular, Aβ peptidinin kan, beyin omurilik sıvısı ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilmesi ile elde edilebilir (Sperling et al., 2011). Ancak son yıllarda hastalığın erken tanısında kullanılan yöntemlerden burun akıntı testleri önemli bir yer tutmakta olup (Özkan, 2019) hastalığın tedavisine de yönelik nazal uygulamalar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

1.3. Alzheimer Hastalığına Dair Hipotezler

1.3.1. Kolinerjik Hipotez:

AH'nin nörotransmitter asetilkolin (ACh) sentezinin azaltılmasına dayalı hipoteze denir. Kolinerjik sinir iletiminin azalması söz konusudur. Art arda gelen doku bozulmaları ve artan toksisiteyle birlikte hafıza kaybı meydana gelir. Bu durum geri dönüşümsüz fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. Semptomlar serebral kortekste ve beynin farklı bölgelerinde kolinerjik transmisyonun kaybına da işaret eder (Mann, 1989). AH'de ilaç tedavisindeki asıl hedef, hastanın beyinde sürekli olarak artan hücre ölümü sonucunda azalan ACh miktarını arttırmaktır [8]. Günümüzde AH'nin semptomatik tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar asetilkolinesteraz

(AChE) inhibitörleridir. Bunun için uygulanan tedavi yöntemlerinden biri, AChE enzimini inhibe eden ilaçların kullanılmasıdır. AChE inhibitörleri, ACh'nin hidroliz reaksiyonunu durdurur ve ACh seviyesini artırır. Alzheimer'lı hastalarda seyreden düşük ACh seviyesi bu şekilde yükseltilmiş olur ve sinirler arasındaki geçişler kuvvetlenir.

1.3.2. Amiloid kaskad hipotezi:

Bu hipotez yaygın olarak bilinen bir yaklaşımdır. AH'de apoptoza kadar ilerleyen tüm bu sürece neden olan esas sorunun yanlış kesilmiş proteinlerin birikimi olduğu ifade edilmektedir. Bu proteinlere Amiloid Precursor Protein (APP) adı verilir. APP hücre zarında bulunan bir transmembran proteindir. Bu protein sinir hücrelerinin incinme sonrasında tamirinde ve büyümesinde etkilidir. Normal şartlarda APP zamanla yapısal olarak bozulur, proteolize uğrar ve yeniden yapılır. Proteolizis olayı APP'nin α , β , γ sekretazlar aracılığı ile farklı bölgelerinden kesilmesi ile meydana gelir (Murphy & LeVine, 2010). Bu durumda APP'yi ilk önce α -sekretaz amino ucundan ikiye keser (Goedert & Spillantini, 2006; D. S. Wang, Dickson, & Malter, 2006). Kesilen parça sAPP α olarak adlandırılır ve hücre dışı alana salınır. APP'den geriye, membran yapının içinde, C83 fragmanı olarak adlandırılan bir parça kalır. Bu parça daha sonra γ -sekretaz aracılığı ile ortadan ikiye kesilir. Oluşan bu yapılar solubl yani çözünebilir yapılardır. Ancak bazı durumlarda APP ilk önce β -sekretaz ile kesilir ve sAPP β olarak adlandırılan yapı hücre dışı alana salınır. Geride membran içerisinde kalan yapı C99 fragmanıdır ve bu sefer γ -sekretaz tarafından ikinci kez kesilmeye uğrar. Bu kesilim sonrasında 770 amino asitten oluşan ve 86.943 Da ağırlığında amiloid β ($A\beta$) peptidi meydana gelir (Kovacs, 2014; Velliquette, O'Connor, & Vassar, 2005; Yoshikai, Sasaki, Doh-ura, Furuya, & Sakaki, 1990). Bu oluşan peptidler 40 ($A\beta_{40}$) veya 42 ($A\beta_{42}$) aminoasit uzunluğunda peptidlerdir ve hücre dışına salındıklarında çözünmeden kalırlar. Yapışkan bir yapıya sahip bu peptidler beyin ekstraselüler kısmında (nöronlar arası bölgede) birikerek plaklar meydana getirir ve hücreler arası iletimi engellerler (Chen et al., 2017). Bu durumda $A\beta$ plakları ($A\beta_{1-42}$ peptidi) oksidatif stresi indükler ve de inflamasyona neden olur (Manoharan et al., 2016). Bu durum da nörodejeneratif bir faktör olarak kabul edilir. Şu anda AH'nin klinik öncesi evresinde en erken saptanabilir patolojik değişiktir (Sperling et al., 2011). $A\beta$ 'nin nörotoksitesinin önlenmesi için mitokondriyal işlev kaybı, enerji üretiminde azalma, oksidatif ürünlerde artış, hücre içi kalsiyum homeostazisinde değişiklik, inflamasyon, sinaps ve

nöron kaybına karşı tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Antioksidanlar da bunun için A β birikim yollarını engelleyebildiğinden, yeni tedavi arayışında potansiyel ajan olarak değerlendirilmektedirler (Ishrat et al., 2009; Lichtenthaler & Haass, 2004; Tanzi & Bertram, 2005).

1.3.3. Tau (τ) Protein Hipotezi:

Bu hipotez hücre içi iskeletin yapısında bulunan Tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu ile nöropatolojik NFY oluşumunu ifade eder (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012). Tau proteini nöronlardaki mikrotübüllerde gömülü şekilde bulunur ve hücre içi iskeletin sağlam bir şekilde olmasını sağlar. Mikrotübüller de nöronların aksonal transportunun sağlanmasında ve hücrenin büyümesinde rol alır. Ancak bazı durumlarda Tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu söz konusu olur (Kuret et al., 2005; Roberson et al., 2007). Mikrotübüller içerisindeki Tau proteinleri burayı terk eder ve iskelet yapısının bozulmasına neden olur. Hiperfosforile Tau proteinleri NFY oluşturur ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili nörodejenerasyon başlar (Sanabria-Castro, Alvarado-Echeverría, & Monge-Bonilla, 2017; H. Y. Wang, Li, Benedetti, & Lee, 2003).

1.3.4. Mitokondriyal Kaskad Hipotezi:

AH'ye neden olduğu düşünülen alternatif hipotezlerden bir tanesidir. Hücre içinde meydana gelen plaklar mitokondriyal membrana zarar verir. Yani A β kaynaklı, mitokondri aracılı patolojik kaskadların muhtemel varlığı söz konusudur. Bu durumun nöronal hasarın ilk basamağı olduğu düşünülmektedir (Mendiola-Precoma et al., 2016).

1.3.5. Oksidatif Stres Hipotezi:

A β plakların ve nörofibriler yumakların patolojisine ek olarak, oksidatif stresin varlığı Alzheimer tanısı konmuş kişilerin beyin dokusunun bir başka özelliğidir. Serbest radikal birikimi, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerindeki veya ekspresyonundaki değişiklikler de Alzheimer hastalarında gösterilmiştir. AH patogenezinde oksidatif stres önemli bir faktör olmasına rağmen, redoks denge değişikliğinin mekanizmaları ve serbest radikallerin kaynaklarının ne olduğu tam olarak bilinmemektedir (Praticò, 2008; Sanabria-Castro et al., 2017).

1.3.6. Kalsiyum Homeostazisi Hipotezi:

Hücre içi kalsiyum homeostazının bozulmasını ifade eden hipotezdir. Kalsiyum homeostazının düzenlenmesi karmaşık bir mekanizmadır. Bu düzenlenmede iki ana organel rol oynamaktadır: endoplazmik retikulum ve mitokondri. Kalsiyum sitoplazma ve endoplazmik retikulum lümeni arasında devamlı geçiş göstermektedir. İntrasellüler kalsiyumun aşırı birikmesi transport sistemini bloke etmekte, bazı proteinlerin parçalanmasına neden olmakta, A β ve Tau proteinlerinin üretilmesini indüklemektedir (Sanabria-Castro et al., 2017; Stutzmann, Caccamo, LaFerla, & Parker, 2004). Diğer taraftan artan kalsiyum miktarı mitokondri tarafından ATP üretimini düşürmektedir. Bu durum da nöronların subsellüler fonksiyonlarını bozmaktadır (Supnet & Bezprozvanny, 2010; J. M. Wang & Sun, 2010).

1.3.7. Metabolik Hipotez:

Kişinin metabolizmasında meydana gelen kronik hastalıkların Alzheimer hastalığına neden olduğu düşünülen hipotezdir. Obezite, diyabet ve hiperkolerastoleminin bu metabolik bozukluklar arasında yer aldığı belirtilmektedir (Mendiola-Precoma et al., 2016).

1.3.8. Vasküler Hipotez:

Beyine giden kan akışındaki sorunların Alzheimer hastalığına sebep olduğunu belirten hipotezdir (Mendiola-Precoma et al., 2016).

1.3.9. Nöroinflamasyon Hipotezi:

Bu hipoteze göre normal şartlarda beyin fizyolojisinin gereği olarak ortamda meydana gelen A β plakları ve NFY'lar mikroglialar aracılığı ile temizlenebilmektedir. Ancak yaşlanma ve bu sürece etki eden patolojik durumlar ile mikrogliaların disfonksiyonu söz konusu olmaktadır. Mikroglialar proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmakta ve hücreler arası oluşan plakların fagositozunu yapamamaktadırlar. Böylece artan plak miktarı, hücre iskeletinin bozulması, nörotoksik inflamatuvarın engellenememesi ile birlikte nörodejenerasyon meydana gelmektedir (Krstic & Knuesel, 2013).

1.4. Hastalığın Tedavisi

Alzheimer hastalığı, üzerinde çok sayıda araştırmacının çalıştığı, patogenezinin altında yatan nedenlerin araştırıldığı ve yukarıda da bahsi

geçen hipotezler temel alınarak tedavi edici yaklaşımların geliştirilmekte olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak hastalığın patolojisine dair ilk bulguların ortaya çıktığı zamandan günümüze kadar etkin şekilde tedavi edici bir yöntem geliştirilememiştir (Adnet et al., 2020; Zhao & Zhao, 2013). Mevcut tedavi yaklaşımları farmakolojik olmayan egzersiz temelli yaklaşımlar ve farmakolojik yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar bireyin sosyal yaşantısına eklenebilecek aktiviteler ile desteklenirken beslenme şeklinde bir düzenlemenin yapılmasının faydalı olabileceğine ışık tutmaktadır (Mendiola-Precoma et al., 2016). Alzheimer hastalığının seyrini yavaşlatmak ve semptomları azaltmak için farmakolojik yaklaşımlara dayalı tedaviler sıklıkla uygulanmaktadır. AH tedavisinde kullanılan ilaçlar merkezi kolinerjik etkili ilaçlar, Nörotoksik maddeleri inhibe eden ilaçlar ve diğerleri şeklinde sınıflandırılabilir. AH tedavisine yönelik mevcut ilaçlar Takrin, Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Memantin gibi AChE inhibitörleridir. Bu ilaçlar, AChE'nin etkisini inhibe ederek ve postsinaptik stimülasyon için mevcut olan asetilkolin seviyelerini optimize ederler (Fonseca-Santos, Gremião, & Chorilli, 2015). Ancak ağız yolu ile alınan AChE inhibitörlerinin, mide bulantısı, kusma, kabızlık gibi kimi zaman tedavinin kesilmesine neden olan gastrointestinal yan etkileri ve baş dönmesi, dengesizlik, düşme gibi kişiyi ve yakınlarını zorlayıcı durumlar mevcuttur (Colović, Krstić, Lazarević-Pašti, Bondžić, & Vasić, 2013; Keleş, 2018; Mehta, Adem, & Sabbagh, 2012). İlaçların kullanımı ile zaman zaman hepatoksisite de söz konusu olmaktadır (Raina et al., 2008; Watkins, Zimmerman, Knapp, Gracon, & Lewis, 1994). İlaç tedavilerinin etkinliği sıklıkla öngörülemez farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeni ile de başarısız olabilmektedir (Fonseca-Santos et al., 2015).

Tüm bu durumlar göz önüne alınarak AH tedavisi için mevcut uygulamaların iyileştirilmesine, yeni yaklaşımların araştırılmasına ve yeni formülasyonların geliştirilmesine devam edilmektedir. İlaçların uygulanma yolları, ilaçların yeni teknolojiler ile yeniden düzenlenmesi ve yeni etken maddelerin arayışı bunlardan bazılarıdır. Ancak bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı olan AH için günümüzde karşılaşılan en önemli engel beynin kendini koruma için kullandığı kan-beyin bariyeridir.

1.5. Alzheimer Tedavisinde Karşılaşılan Engel: Kan-Beyin Bariyeri

Beyin dokusunda yer alan kapiler damarlar, periferde bulunan damarlardan farklı bir yapıdadır. Beyin kapilerinde yer alan sürekli bazal membran yapısı, mitokondri sayısındaki fazlalık, hücreler arası trans kanalların çok az sayıda bulunması, yüksel elektriksel direnç ve endotel hücrelerinde vücuttaki diğer endotel hücrelerdekine oranla 100 kat daha fazla bulunan sıkı bağlantıların (tight-junction) var oluşu beyin kan damarlarının en önemli özelliğidir. Bu durum düşük membran permeabilitesine neden olur. Beyin damarlarının bu özellikleri MSS'yi korumak içindir ve buna Kan Beyin Bariyeri (KBB) adı verilmektedir. KBB hassas bir nörolojik homeostaz sağlar. Böylece beyine antibiyotikler, kimyasal maddeler ve bakteriyel zehirlerin geçmesine engel olur (Junqueira, 2003; Üzüm, 1999). Bu bariyer beyni yabancı maddelere (xenobiotik) karşı korumak isterken ilaç taşıma sistemlerini de bozguna uğratmaktadır (Adnet et al., 2020). MSS hastalıklarında farmakolojik yaklaşımların karşılaştığı en büyük ve en önemli engeldir. Son yıllarda edinilen bilgiler ve tecrübeler ışığında araştırmacılar kan yolu ile MSS'ne ilaç ulaştırılabilmesi için iki yol bulmuşlardır. İlki ağırlığı 400 Da altında olan moleküllerin serbest difüzyonu, ikincisi ise yağda çözünebilir özellikteki taşıyıcı sistemler sayesinde endositozun sağlanabilmesidir (Doğan, 2013). Yakın zamanda ise KBB'yi aşmak için bazı araştırmacılar nanoteknoloji kullanılarak hedeflendirilmiş ilaç tasarımları üzerine çalışmalar gerçekleştirmektedir (Fazil et al., 2012; Lockman, Mumper, Khan, & Allen, 2002).

1.6. İntranazal İlaç Uygulamaları

Her ne kadar KBB'yi aşmak için çeşitli çalışmalar yapılıyor olsa da MSS hastalıklarının tedavisi için günümüzde bilinen etkin maddelerin, sistemik uygulanmasının ardından, doz miktarının %98'inden fazlasının beyine ulaşmadığı bilinmektedir (Kahraman, 2011). Yani sanılanın aksine, kan yolu ile alınan küçük moleküllü ilaçların bile yalnızca % 2 gibi küçük bir miktarı KBB'yi aşabilmektedir. Bunun için de ilaçların hem yağda çözünebilen hem de 400 Da'dan hafif olması gerekmektedir (Doğan, 2013).

Kan-beyin bariyerinin kısıtlayıcı etkisinin üstesinden gelmek için kan yolu ile ilaç taşıma sistemlerinin dışında yeni uygulamaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut sistemler karşısında burundan beyne (intranazal)

doğrudan ilaç taşıma sistemleri KBB'yi aşmada çok önemli bir avantaja sahip çok önemli non-invaziv bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Beyne giden bu önemli ve direkt yol, olfaktör bölgedeki koku alma mukozası yoluyla doğrudan beyne ulaşan yoldur. Burada beyine ilaç taşınması mukozal yolak ya da ilacın difüzyonunun ile mümkün olabileceği söz konusudur (Adnet et al., 2020; Crowe, Greenlee, Kanthasamy, & Hsu, 2018). İntranazal ilaç uygulamaları ile ilacın taşınması sırasında hedeflenmeyen bölgelere ilaç dağılımını azaltabilir ve yukarıda bahsi geçen olumsuz yan etkileri en aza indirebilir. Bu nedenlerle son zamanlarda AH ve çeşitli MSS hastalıklarının tedavisi için intranazal uygulamalar umut verici iyi bir alternatif olarak ilgi görmektedir (Fonseca-Santos et al., 2015).

1.6.1. Nazal Yol

İntranazal ilaç uygulamalarında başarılı olabilmek için nazal yolun anatomik ve histolojik yapısının çok iyi bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Nazal yol vestibül (filtrasyonu bölgesi), solunum bölgesi (respiratör bölge) ve koku alma bölgesi (olfaktör bölge) olmak üzere üç kısımdır. Vestibül, burun boşluğunun en önde bulunan en geniş bölümüdür. Yüzeyindeki çok sayıda yağ ve ter bezi ile solunan havadaki iri parçacıkları tutan kısa burun kıllardan oluşur. Solunum bölgesine gelindiğinde ise burası tipik solunum epitelinden oluşur ve nazal ilaçların absorbe edilebildiği 100-150 cm²'lik bir alandır (Junqueira, 2003; Kahraman, 2011). Olfaktör bölge ise kafatası içinde, kemiksi bir yapı olan burun bölmesiyle ayrılmış iki kavernoöz odacıktan oluşan burun boşluğunun üst kısmında yer alır. Her bir odacığın yan duvarında konka denen raf şeklinde üç kemiksi çıkıntı (Üst, orta ve alt konka) vardır. Alt ve orta konkalar solunum epiteli ile döşeli iken üst konka özelleşmiş koku epiteli ile döşelidir. Bu koku reseptörleri olfaktör hücreleri olarak isimlendirilir ve bipolarlardır. Hücrelerin diğer ucu bulunduğu bölgeye adını veren olfaktör sinirine bağlıdır. Son yıllarda olfaktör bölgesindeki olfaktör sinir ve trigeminal sinir yolu aracılığı ile direkt olarak beyine bir yol olduğu fikri benimsenmiştir (Kahraman, 2011). Bu fikrin benimsenmesindeki en önemli nedenler nazal yolun sahip olduğu anatomik ve fizyolojik özelliklerdir. Bunlar; nazal epitel dokuda geniş bir absorpsiyon alanı sağlayan mikrovillerin varlığı, nazal dokunun ince membran yapısına sahip olması, damarlanma miktarının fazlalığı ile kan akışının hızlı olması, hızlı (kimi zaman 5-10 dakika) ve etkili absorpsiyon özelliğine sahip olması ve olfaktör-trigeminal bölge ile ilaçların beyine hedeflendirilebilmesidir. Ayrıca intranazal uygulamaların hastanın kendisi tarafından kolay

uygulanabilir invazif bir girişim olması, doz aşımı riskinin düşük olması, daha fazla etki elde edilmesi ve hepatik etkisinin söz konusu olmaması diğer bir tercih sebebidir (Gänger & Schindowski, 2018; Kahraman, 2011).

Nazal uygulamalarda da ilacın farmakolojik ve farmakodinamik etkinliğini etkileyen durumlar söz konusudur. Bunlar da bilinmeli ve ona göre çalışmalar şekillendirilmelidir. Örneğin etkin maddeye ve formülasyona ait faktörler, fizyolojik, patolojik, anatomik ve çevresel faktörler ilaç absorpsiyonunu etkileyen faktörlerdir.

Eldeki tüm bu bilgiler ışığında bakıldığında MSS'ye etki edebilecek etkin bir intranazal uygulama için sadece KBB'ni değil nazal epitelyal bariyer ve araknoid zarı da geçebilme özelliğine sahip yağda çözünebilir ve molekül ağırlığı 400 Da altında olan moleküller oldukça avantajlı görülmektedir. 1000 Da'dan büyük ilaçların ise nazal mukoza nedeni ile olfaktör bölge aracılığı ile beyne ulaşmadığı rapor edilmiştir. Nazal absorpsiyonun artırılması için formülasyonlara şelat oluşturucu maddeler, yüzey etkin maddeler, yağ asitleri ve siklodesktrinler eklenmektedir. Araştırmalar formüllerin muköz yapı tarafından yakalanıp farinks yolu ile gastrointestinal sisteme gönderilmemesi için mukoadezif jel veya toz sistemler ile hazırlanarak biyoyararlanımın artırılmasının mümkün olabileceğini belirtmektedir. Son yıllarda özellikle biyobozunur polimerlerle hazırlanabilen partiküler sistemler (nano/mikro) ile de ilaçların nazal absorpsiyonunun artırılması ve salınım yeteneğinin uzatılması sağlanabilmektedir (Kahraman, 2011).

Kimi zaman ise molekülün serbest difüzyon için gereken özellikleri taşımadığı durumlarda trans-nazal transportu sağlayabilmek için burundaki epitel hücre bariyerinin bozulması ve böylece burun içi yapıların etkisinden kurtularak ilacın taşınabileceği de belirtilmektedir. Bunun için insanda her bir burun deliğine 100 µl'den fazla hacimde trans-nazal taşıyıcı sistem uygulanarak lokal nazal bozulma oluşturulabilir ve böylece ilaç molekülünün nazal ve olfaktif beyin omurilik sıvısı arasında taşınmasına olanak sağlanabilmektedir (Doğan, 2013; Gänger & Schindowski, 2018; Pardridge, 2007).

1.6.2. Yapılan çalışmalara örnekler

İlaçların beyine hedeflendirilmesinde taşıyıcı sistemler olarak son zamanlarda nazal yoldan mukozaya afinitesi fazla olan polimerik yapılı

misellerin uygulanması söz konusudur. Polimerik miseller ile ilaçların yan etkilerini azaltmak, biyoyararlanımı arttırmak ve spesifik olarak dokuyu hedeflemek amaçlanmaktadır (Kahraman, 2011). Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan bir tanesi Kirchler ve arkadaşlarının polietileimin-PEG konjugatları ile gen salımmıdır (Kichler, Chillon, Leborgne, Danos, & Frisch, 2002). Diğer taraftan Jain ve arkadaşları migren ağrıları için kullanılan bir etken maddeyi (zolmitriptan) miseller şeklinde hazırlamış Wistar sıçanları üzerinde *in vivo* denenmiştir. Çalışmada intravenöz ve intranazal uygulamalar kıyaslandığında zolmitriptan yüklü misellerin beyine alınımının i.v. enjeksiyondan daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca nazal yol ile uygulamanın 28 gün sonunda yapılan biyokimyasal analizler ile güvenli olduğu ve hematolojik açıdan olumsuz bir durumun olmadığı toksisite deneyleri ile gösterilmiştir (Jain, Nabar, Dandekar, & Patravale, 2010).

Yapılan bir başka çalışmada AH tedavisi için kolinerjik hipoteze odaklanılmış ve asetil kolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan Rivastigmin (RHT) ilacının hem oral, hem intravenöz ve hem de intranasal uygulanması *in vitro* ve *in vivo* olarak karşılaştırılmıştır. İlacın ağız yolu ile verilmesinde hem beyine ulaşan dozun azlığı, hem de yan etkilerinin fazlalığı gözlenmiştir. İntravenöz uygulama için ise RHT poli-n-butil siyanoakrilit nanopartikülü içine yüklenmiş ve bu şekilde uygulanmıştır. Burada ilacın serbest uygulanmasına kıyasla daha fazla dozda RHT'nin beyin dokusuna ulaştığı ve yan etkilerin görüldüğü ancak beklenmeyen bölgelerde daha seyrek yan etkilerin olduğu rapor edilmiştir. RHT'nin intranazal uygulamasında ise diğer iki uygulamaya kıyasla ilacın hedeflenen bölgede en yüksek dozda bulunduğu (beyin/kan oranı sırası ile 0.235, 0.790 ve 1.712) ve 30 dakika gibi bir sürede KBB'yi aşarak diğer iki uygulamaya kıyasla daha üstün bir özellik gösterdiği görülmüştür. Ancak bu çalışmaların arttırılması ve kar/zarar oranının belirlenmesine ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Fazil et al., 2012).

Adnet ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise AH için intranazal uygulamayla kullanılmak üzere lipozom ve hidrojel birleştiren yenilikçi bir kompozit formülasyonu hazırlanmıştır. Aktif farmasötik bir bileşenin lipozomları aracılığıyla nazal yoldan kontrollü bir uygulamayı hedefleyen araştırmacılar başarılı farmakoteknik gelişim elde ettiklerini, ağız yolu ile tedavide kullanılan ilaçlarda karşılaşılan karaciğer ve kalpte meydana gelebilen yan etkilerin görülmediğini ancak çalışmanın *in vivo* çalışmalar ile iletileceğini rapor etmişlerdir (Adnet et al., 2020).

1.7. Tartışma

Günümüzde dünya genelinde kentleşme, ekonomik ve endüstriyel gelişme ile birlikte yükselen hayat kalitesi sebebiyle, yaşlı popülasyon gittikçe artmakta ve demans gibi kronik hastalıkların sayısında da artış olmaktadır (Kenche & Barnham, 2011). Demans hasta yakınları ve toplum açısından duygusal yük anlamına geldiği gibi aynı zamanda ülke ekonomisine büyük bir yük getirmektedir.

Alzheimer hastalığı, üzerinde çok sayıda araştırmacının çalıştığı, patojenezinin altında yatan nedenlerin araştırıldığı bir hastalıktır. Buna rağmen hastalığın patolojisine dair ilk bulguların ortaya çıktığı zamandan günümüze kadar, hastalığın nedeni net olarak açıklanamamış ve etkin şekilde tedavi edici bir yöntem geliştirilememiştir (Adnet et al., 2020; Zhao & Zhao, 2013). Kan yolu ile tedavi yöntemlerinde karşılaşılan KBB ve bunu aşmak için geliştirilen yöntemlerin yetersiz kalışı, kullanılan etken maddelerin sistemik yan etkileri nedenleri ile yeni yaklaşımlar araştırılmıştır. Bunun sonucu olarak intranazal yol sayesinde beyne ilaç taşınması üzerine çalışmalar başlatılmış ve *in vitro* / *in vivo* olumlu sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Her ne kadar henüz araştırma seviyesinde olup klinik uygulamalardan elde edilecek olan bilgilere ihtiyaç olursa da mevcut bilgiler etken maddelerin intranazal uygulanmasının, kan yoluna kıyasla, daha kolay uygulanabilen, ağrısız, daha hızlı ve daha fazla miktarda beyin dokusuna taşınabildiğini göstermektedir. AH tedavisi için son derece umut veren bu araştırmalar aynı zamanda diğer MSS hastalıkları için de ilgi çekmektedir.

Nörodejeneratif hastalıklar, farmakoloji ve biyoteknoloji alanındaki gelişmeler takip edilerek AH ve benzeri MSS hastalıklarının tedavisine yönelik çalışmaların sayısının artırılmasına ve böylece elde edilecek olan bilgi birikimine oldukça ihtiyaç duyulmaktadır. Dünyada ve ülkemizde hem yaşlı nüfusun refahı, sağlığı hem onlarla bakmakla sorumlu ailelerinin işlerinin kolaylaştırılması ve hem de ekonomik nedenlerle AH tedavisi için uygulaması kolay, hızlı etkiye sahip, düşük yan etkili ve tedavi edici formülasyonların geliştirilmesi oldukça büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

- Adnet, T., Groo, A. C., Picard, C., Davis, A., Corvaisier, S., Since, M., . . . Malzert-Fréon, A. (2020). Pharmacotechnical Development of a Nasal Drug Delivery Composite Nanosystem Intended for Alzheimer's Disease Treatment. *Pharmaceutics*, 12(3). doi:10.3390/pharmaceutics12030251
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368(9533), 387-403. doi:10.1016/s0140-6736(06)69113-7
- Braak, H., & Del Trecidi, K. (2015). Neuroanatomy and pathology of sporadic Alzheimer's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 215, 1-162.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., . . . Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 65(3), 664-670. doi:10.1086/302553
- Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*, 38(9), 1205-1235. doi:10.1038/aps.2017.28
- Colović, M. B., Krstić, D. Z., Lazarević-Pašti, T. D., Bondžić, A. M., & Vasić, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*, 11(3), 315-335. doi:10.2174/1570159x11311030006
- Crowe, T. P., Greenlee, M. H. W., Kanthasamy, A. G., & Hsu, W. H. (2018). Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci*, 195, 44-52. doi:10.1016/j.lfs.2017.12.025
- Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). Alzheimer disease. *Jama*, 287(18), 2335-2338. doi:10.1001/jama.287.18.2335
- Çat, M. (2019). *Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılabilir yeni sentezlenmiş bileşikler ile asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunun incelenmesi / Investigation of inhibition of acetylcholinesterase enzyme with new synthesis compounds used in the treatment of alzheimer*. (Master of Science MAster Thesis), Gazi University, Ankara. (545597)
- Doğan, S. S. Ç., S.; Çapan, Y. (2013). Brain Drug Targeting. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*(2), 231-250.
- Elmacı, N. T. (2012). Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal Neurol- Speical Topics*, 5(3), 7-10.

- Fazil, M., Md, S., Haque, S., Kumar, M., Baboota, S., Sahni, J. k., & Ali, J. (2012). Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(1), 6-15. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.04.013
- Fonseca-Santos, B., Gremião, M. P., & Chorilli, M. (2015). Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Nanomedicine*, 10, 4981-5003. doi:10.2147/ijn.s87148
- Gänger, S., & Schindowski, K. (2018). Tailoring Formulations for Intranasal Nose-to-Brain Delivery: A Review on Architecture, Physico-Chemical Characteristics and Mucociliary Clearance of the Nasal Olfactory Mucosa. *Pharmaceutics*, 10(3). doi:10.3390/pharmaceutics10030116
- Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, 314(5800), 777-781. doi:10.1126/science.1132814
- Gümüşlü, K. E. (2016). Alzheimer hastalığı: risk genler ve hastalığın teşhis ve patogenezinde kullanılan genetik belirleyiciler. *Türkiye Klinikleri Journal Pharmacology- Special Topics*, 4(1), 36-41.
- Hardy, J. (2006). A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*, 52(1), 3-13. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.016
- International, A. s. D. (2019). Attitudes to dementia. Retrieved from <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
- Ishrat, T., Parveen, K., Khan, M. M., Khuwaja, G., Khan, M. B., Yousuf, S., . . . Islam, F. (2009). Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Res*, 1281, 117-127. doi:10.1016/j.brainres.2009.04.010
- İstatistiklerle Yaşlılar 2018*. (2019). 2019.
- Jain, R., Nabar, S., Dandekar, P., & Patravale, V. (2010). Micellar nanocarriers: potential nose-to-brain delivery of zolmitriptan as novel migraine therapy. *Pharm Res*, 27(4), 655-664. doi:10.1007/s11095-009-0041-x
- Junqueira, L. C. C. J. (2003). Sinir Dokusu ve Sinir Sistemi (Y. S. AYTEKİN, S., Trans.) *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Press.
- Kahraman, E. Ö., Y. (2011). POLYMERIC MICELLES AND ITS NASAL APPLICATIONS. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 41, 121-139.

Alzheimer Hastalığı Tedavisi İçin En Kestirme Yol: İntranazal Yaklaşımlar

- Kang, S., Lee, Y. H., & Lee, J. E. (2017). Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Yonsei Med J*, 58(3), 479-488. doi:10.3349/ymj.2017.58.3.479
- Keleş, E. Ö. S. (2018). Alzheimer Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(2), 39-42.
- Kenche, V. B., & Barnham, K. J. (2011). Alzheimer's disease & metals: therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*, 163(2), 211-219. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01221.x
- Kichler, A., Chillon, M., Leborgne, C., Danos, O., & Frisch, B. (2002). Intranasal gene delivery with a polyethylenimine-PEG conjugate. *J Control Release*, 81(3), 379-388. doi:10.1016/s0168-3659(02)00080-9
- Kovacs, G. G. (2014). Introduction. In G. G. Kovacs (Ed.), *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases: A Practical Guide* (pp. 1-7). Cambridge: Cambridge University Press.
- Krstic, D., & Knuesel, I. (2013). Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 9(1), 25-34. doi:10.1038/nrneurol.2012.236
- Kuret, J., Congdon, E. E., Li, G., Yin, H., Yu, X., & Zhong, Q. (2005). Evaluating triggers and enhancers of tau fibrillization. *Microsc Res Tech*, 67(3-4), 141-155. doi:10.1002/jemt.20187
- Law, A., Gauthier, S., & Quirion, R. (2001). Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res Brain Res Rev*, 35(1), 73-96. doi:10.1016/s0165-0173(00)00051-5
- Lichtenthaler, S. F., & Haass, C. (2004). Amyloid at the cutting edge: activation of alpha-secretase prevents amyloidogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest*, 113(10), 1384-1387. doi:10.1172/jci21746
- Lockman, P. R., Mumper, R. J., Khan, M. A., & Allen, D. D. (2002). Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Dev Ind Pharm*, 28(1), 1-13. doi:10.1081/ddc-120001481
- Mann, D. M. (1989). The pathogenesis and progression of the pathological changes of Alzheimer's disease. *Ann Med*, 21(2), 133-136. doi:10.3109/07853898909149200
- Manoharan, S., Guillemin, G. J., Abiramasundari, R. S., Essa, M. M., Akbar, M., & Akbar, M. D. (2016). The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's

- Disease: A Mini Review. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 8590578. doi:10.1155/2016/8590578
- Mehta, M., Adem, A., & Sabbagh, M. (2012). New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2012, 728983. doi:10.1155/2012/728983
- Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & Garcia-Alcocer, G. (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*, 2016, 2589276. doi:10.1155/2016/2589276
- Murphy, M. P., & LeVine, H., 3rd. (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis*, 19(1), 311-323. doi:10.3233/jad-2010-1221
- Nordberg, A., & Svensson, A. L. (1998). Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf*, 19(6), 465-480. doi:10.2165/00002018-199819060-00004
- Özkan, K. E., O. (2019). Alzheimer hastalığı erken tanısında burun akıntısı testlerinin önemi *Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 5(2), 105-109.
- Pardridge, W. M. (2007). Drug targeting to the brain. *Pharm Res*, 24(9), 1733-1744. doi:10.1007/s11095-007-9324-2
- Praticò, D. (2008). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*, 29(12), 609-615. doi:10.1016/j.tips.2008.09.001
- Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A., Patterson, C., Cowan, D., Levine, M., . . . Oremus, M. (2008). Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 148(5), 379-397. doi:10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
- Reddy, P. H., & Beal, M. F. (2008). Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*, 14(2), 45-53. doi:10.1016/j.molmed.2007.12.002
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, 88(4), 640-651. doi:10.1016/j.bcp.2013.12.024
- Roberson, E. D., Scarce-Levie, K., Palop, J. J., Yan, F., Cheng, I. H., Wu, T., . . . Mucke, L. (2007). Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*, 316(5825), 750-754. doi:10.1126/science.1141736

- Sanabria-Castro, A., Alvarado-Echeverría, I., & Monge-Bonilla, C. (2017). Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Ann Neurosci*, 24(1), 46-54. doi:10.1159/000464422
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Stutzmann, G. E., Caccamo, A., LaFerla, F. M., & Parker, I. (2004). Dysregulated IP3 signaling in cortical neurons of knock-in mice expressing an Alzheimer's-linked mutation in presenilin1 results in exaggerated Ca²⁺ signals and altered membrane excitability. *J Neurosci*, 24(2), 508-513. doi:10.1523/jneurosci.4386-03.2004
- Supnet, C., & Bezprozvanny, I. (2010). The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease. *Cell Calcium*, 47(2), 183-189. doi:10.1016/j.ceca.2009.12.014
- Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, 120(4), 545-555. doi:10.1016/j.cell.2005.02.008
- Üzüm, G. (1999). Kronik Nikotin Tedavisinin Pentilentetrazol İle Oluşturulan Nöbetlerde Kan-Beyin Bariyeri Permeabilitesi Üzerine Etkisi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 62(3).
- Velliquette, R. A., O'Connor, T., & Vassar, R. (2005). Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*, 25(47), 10874-10883. doi:10.1523/jneurosci.2350-05.2005
- Wang, D. S., Dickson, D. W., & Malter, J. S. (2006). beta-Amyloid degradation and Alzheimer's disease. *J Biomed Biotechnol*, 2006(3), 58406. doi:10.1155/jbb/2006/58406
- Wang, H. Y., Li, W., Benedetti, N. J., & Lee, D. H. (2003). Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors mediate beta-amyloid peptide-induced tau protein phosphorylation. *J Biol Chem*, 278(34), 31547-31553. doi:10.1074/jbc.M212532200
- Wang, J. M., & Sun, C. (2010). Calcium and neurogenesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 4, 194. doi:10.3389/fnins.2010.00194

- Watkins, P. B., Zimmerman, H. J., Knapp, M. J., Gracon, S. I., & Lewis, K. W. (1994). Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 992-998.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(4), a006171. doi:10.1101/cshperspect.a006171
- Yoshikai, S., Sasaki, H., Doh-ura, K., Furuya, H., & Sakaki, Y. (1990). Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene*, 87(2), 257-263. doi:10.1016/0378-1119(90)90310-n
- Zhao, Y., & Zhao, B. (2013). Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 316523. doi:10.1155/2013/316523