

# Alzheimer hastalığında kolinomimetik tedavisi

Int. Dr. Çay Yalın  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul, Ekim 200

## Alzheimer hastalığı

**TANIM.**— Alzheimer hastalığı (AH), birden çok bilişsel işlevin kaybı ile giden ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın kökeninde birçok gende mutasyon defisitleri ve bunlara bağlı olarak da amiloid öncü proteini geninde, presenilin 1 ve 2’de, ApoE, düşük dansiteli lipoprotein reseptöre bağlı proteinde mutasyonel gen değişiklikleri bulunmaktadır.

AH, demansın en sık sebebidir, bütün demans olgularının % 50-60’ı, huzurevinde bakımı yapılan kişilerin % 50’den fazlası AH tanısı almıştır. AH bir yaşlılık hastalığıdır, 65 yaşın üstündeki kişilerde görülür. Hastalığın prevalansı, 65 yaşının üzerindeki her 5 yıllık grupta ikiye katlanır, 85 yaşına erişenlerin % 15-25’inde, bu yaşın üzerindeki popülasyonun % 47’sinde AH mevcuttur.

AH için yaş, ailede AH hikâyesi ve apolipoprotein E4 durumu majör risk faktörleri; Down sendromu, kafa travması hikâyesi, myokard enfarktı hikâyesi, hipotiroidi, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, toksinlere maruziyet, düşük eğitim düzey ve dişi cinsiyet minör risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Sigara tüketiminin ise AH’ ye yakalanma olasılığını düşürdüğü saptanmıştır.

AH; etiyolojik, klinik ve patolojik olarak son derece farklı tablolarla karşımıza gelebilmektedir, bu nedenle demansın ayırıcı tanısı önem taşımaktadır. Demansın AH’ den sonraki en sık sebebi vasküler demans olmakla birlikte, günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi nedeniyle bu demans grubu AH ile daha az karışmakta olduğundan ayırıcı tanıdaki yerini Parkinson hastalığına bırakmıştır. AH dışındaki demans nedenlerinin bir özeti *Tablo-1*’de verilmiştir.

AH tanısının konmasında üç farklı sınıflandırmanın ölçütlerinden yararlanılabilmektedir: (1) ICD-10 , (2) DSM IV ve (3) NINCDS-ADRDA. Bunlardan DSM IV yüksek oranda tanı doğruluğu sağlamaktadır; bu sınıflandırmaya göre tanı kriterleri *Tablo-2*’de verilmiştir. Bunların yanı sıra normal beyin-omurilik sıvısının bulunması, normal sınırlarda EEG elde edilmesi, bilgisayarlı tomografide ya da manyetik rezonans görüntülemesinde belirgin atrofinin saptanması, AH tanısını destekleyici bulgulardır.

**Tablo-1. — AH dışındaki demans nedenleri**

- ▶ Vasküler demanslar: *Binswanger hastalığı, talamik demans, amiloid anjiyopatisi*
- ▶ Lewy cisimciği demansı
- ▶ Frontal lob demansları: *Pick hastalığı, frontotemporal demans*
- ▶ Normal basınçlı hidrosefali
- ▶ Subkortikal dejeneratif demanslar: *Progresif supranükleer paraliz, Huntington hastalığı, kortikobazal ganglion demansı, ALS-Parkinson kompleksi, Hallervorden-Spatz hastalığı, progresif subkortikal gliyozis*
- ▶ Priyon hastalıkları
- ▶ Fokal korteks atrofi sendromları: *Progresif afazi, progresif apraksi sendromları*
- ▶ Metabolik-toksik ansefalopati: *B12 vitamini yetmezliği, hipotiroidi, alkolik demans, organik çözücüler*
- ▶ Enfeksiyonlar: *Nörosifiliz, kronik menenjit, herpes simpleks ansefaliti, AIDS demansı, Whipple hastalığı*
- ▶ Tümörler, subdural kanama, travma, normal basınçlı hidrosefali, multipl skleroz
- ▶ Çeşitli dejeneratif hastalıklar

**Tablo-2. — Alzheimer tipi demansın DSM-IV'e göre tanı ölçütleri**

- B.** Aşağıdakilerden her ikisinin de bulunması ile belirli çoğul bilişsel defisit gelişmesi.
1. Bellek bozukluğu (yeni bilgileri öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri hatırlama yetisinde bozulma)
  2. Aşağıdaki bilişsel bozukluklardan birinin ya da daha fazlasının bulunması
    - a. Afazi (dil becerisinde bozulma)
    - b. Apraksi (motor işlevlerde bozukluk olmamasına karşın motor etkinlikleri yerine getirememe)
    - c. Agnozi (duyu işlevlerinde bozukluk olmamasına karşın nesnelere tanıyamama ya da tanımlayamama)
    - d. Yönelimsel işlevlerde (yani tasarlama, organize etme, sıralama, soyutlama) bozukluk
- C.** A1 ve A2 tanı ölçütlerinde sözü edilen bilişsel bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevlerde belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.
- D.** Adım adım gider ve sürekli bir bozulma görülür.
- E.** A1 ve A2 tanı ölçütlerinde sözü edilen bilişsel bozukluklar aşağıdakilerden birine bağlı değildir.
1. Bellekte ya da bilişte ilerleyici bozulmalara neden olan, merkezi sinir sistemini ilgilendiren diğer durumlar (serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü gibi)
  2. Demansa neden olduğu bilinen sistemik durumlar (hipotiroidi, B<sub>12</sub> vitamini ve folat eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)
  3. Madde kullanımının yol açtığı durumlar
- F.** Bu bozukluklar yalnızca deliryum gidişi esnasında ortaya çıkmamalıdır.
- G.** Bozukluk başka bir I. eksen bozukluğuyla açıklanamıyor olmalıdır.

**ALZHEIMER HASTALIĞININ PATOLOJİSİ VE PATOGENEZİ.**— Alzheimer hastalığının patolojisindeki özellikler kısaca, (1) özellikle asosiyasyon alanlarındaki ve bazı nükleuslardaki büyük nöronların kaybı, (2) A $\beta$  proteinin özellikle korteks ve leptomeninkslerde 'plâk' adı verilen noktalarda ve arter duvarlarında birikimi, (3) 'tau'nun nöron içi yumaklar halinde birikimi ve (4) astrosit ve mikroglia çoğalması olarak sıralanabilir.

*Makroskopik görüntüde* yaygın olmayıp beyin frontal, parietal ve temporal bölgelerinde yoğunlaşan belirgin atrofi göze çarpar. Atrofi özellikle asosiyasyon alanlarını kapsar, tipik olarak presantral ve postsantral giruslar korunmuştur. Girusların küçülmesi sonucu sulkuslar büyümüş görünür. Alzheimer hastalığında beyin ventrikülleri de büyümüştür.

*Beta-amiloid (A $\beta$ )*, 40 ya da 42 amino asitten oluşur ve *amiloid öncü proteini (APP)* adı verilen büyük bir transmembran molekülün 21 numaralı kromozomda kodlanmış küçük bir parçasıdır (Down sendromlu bireylerin, özellikle erken yaşta AH'ye yakalanıyor olmasında bunun rolü olduğu düşünülmektedir). A $\beta$ 'nin 40 amino asitten oluşan şekli (A $\beta$  1-40) normal beyinlerde de bulunmaktadır, 42 amino asitten oluşan şekli (A $\beta$  1-42) ise patolojiktir. AH tanısı almış hastaların beyinlerindeki plâklarda her iki A $\beta$  şekli de bulunmaktadır. A $\beta$ , bunun haricinde Alzheimer hastalarının vücut sıvılarında da bulunur.

APP ise hücre zarını bir kere geçen büyük bir moleküldür, enzim etkinliği ile parçalanmaktadır. Alfa-sekretaz enzimi etkinliği ile APP, A $\beta$  molekülünün ortasından bölünür (meydana gelen protein parçalarına 'neksin' adı verilmektedir), beta-sekretaz ve gama-sekretaz enzimlerinin etkinliğiyle ise A $\beta$  molekülü APP molekülünden sırasıyla amino terminalinden (hücre dışı) ve karboksi terminalinden (zar içi) ayrılmaktadır.

AH'de beyinde A $\beta$  miktarı artmış olarak bulunduğu için bu proteini parçalayan alfa-sekretaz enziminin ve meydana gelen neksinlerin AH'nin patogenezinde rol oynamadığı düşünülmektedir.

AH patogenezinde katkısı olduğu düşünülen diğer bir madde ise hücre içinde mikrotubulus ve hücre iskeleti oluşumunda rol oynayan *tau* proteinidir. Bu proteinin altı izoformu mevcuttur ve beyinlerde yaş ile nöron subpopülasyonuna bağlı olarak değişik izoformlardan biri veya birkaçı bulunabilir; ancak AH'li beyinlerde bütün izoformlar hiperfosforiledirler, bu durumda mikrotubuluslara bağlanma yetenekleri azalmıştır ve çift sarmal iplikçikleri halinde bulunurlar. Beyindeki tau miktarı, şu ana kadar sözü geçen maddeler içinde AH'nin klinik durumuyla en çok orantı gösteren maddedir. Tau patolojisi, AH'de üç yere lokalizasyon gösterir: (1) Nörofibriler yumaklar, (2) senil plâkları saran dismorfik nöritler ve (3) nöropil iplikleri.

İntranöronal sitoplazmik liflerin yığınları olan *nörofibriler yumaklar (NFY'ler)* AH'nin iki patolojik özelliğinden biridir. Ne var ki NFY, AH'ye özgü değildir, hastalıklı olmayan beyinde de bulunabilir. AH'li beyin, NFY'lerden normal beyine kıyasla çok daha yaygın etkilenir, NFY'lerin sayısı da bu beyinlerde normalden fazladır. Bundan başka yaşlanmada ve diğer dejeneratif beyin hastalıklarında da NFY'ler gözlenmektedir. NFY'ler tau proteininin translyon sonrası hiperfosforile şeklini içerirler, bunlar yukarıda belirtildiği gibi çift sarmal iplikçikleri halinde bulunurlar. Alüminyumun tau fosforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir ancak NFY'lerin gözleendiği diğer hastalıklarda da NFY içinde atmış bulunması nedeniyle alüminyumun AH'de özgün bir rol üstlenmekten çok NFY'lerin yapısına katkısı olduğu düşünülmektedir. Tau ve amiloidin bir arada bulduklarında NFY'lere sebep olduğunun bildirildiği iki deney sonucunda bu iki maddenin iç etkileşiminin NFY oluşumunda rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür.

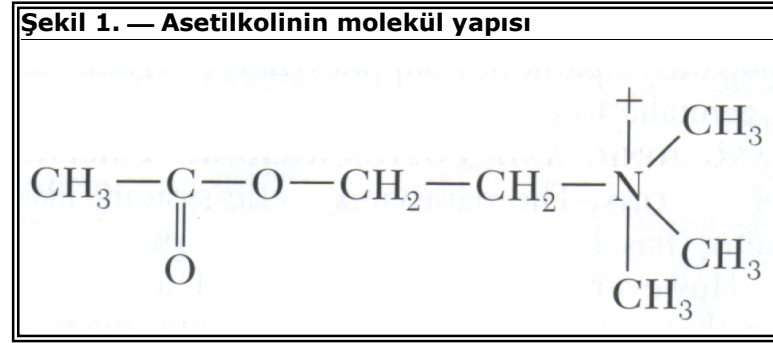
AH patolojisinin iki ana lezyonundan diğeri olan *senil plâklar*, 50 – 200  $\mu$ m boyutunda, çekirdeğinde yoğun olarak (hücre dışı) A $\beta$  1-40 ve A $\beta$  1-42 ile bu çekirdeği çevreleyen glia lifleri, dismorfik nöritler ve mikroglia bulunan lezyonlardır. Bundan başka, *diffüz plâklar* adı verilen ve Kongo kırmızısı ile hiç boyanamayan, HE boyasıyla da zayıfça boyanan, varlığı güçlü anti-A $\beta$  1-42 boyanması sayesinde gösterilebilen lezyonlar, klinik bulguların gelişmesinden önce dahi AH'nin gelişimini gösteren en erken patolojik bulguyu oluştururlar.

AH patolojisinde saptanmış birtakım değişiklikler hastalığın etiolojisinde genetiğin rolü olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın en yaygın formu olan *sporadik geç başlangıçlı AH*li bireylerde apolipoprotein E'nin 19'uncu kromozom üzerindeki geninin üç farklı alelinden  $\epsilon$ 4'e sahip olanların oranı Alzheimer hastalarında diğerlerine oranla üç kat fazladır ve bu alele sahip olanlar olmayanlara oranla sekiz kat daha fazla AH'ye yakalanmaktadır. Hastalığın çok daha az rastlanan erken başlangıçlı şeklinde de (1) APP geninin A $\beta$  kodlayan bölümünde ya da buraya yakın meydana gelen mutasyonlar, (2) 14'üncü kromozomda presenilin-1 bölgesinde ve (3) 1'inci kromozomda presenilin-2 bölgesinde mutasyonlar saptanmıştır. Presenilin-1 ve 2 proteinlerinin gama-sekretaz enzimiyle özdeş olduğu düşünülmektedir. Ne var ki bu örnekler tüm AH olgularının

%2'sinden azını meydana getirmektedir, ailesel olguların dahi çoğunluğunu oluşturmamaktadır. Bu nedenle daha başka genlerin ve gen değişimlerinin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Genetik ve genetik olmayan etkenlerin APP metabolizmasında meydana getirdiği değişikliklerle başlayan AH patogenezi, fibriler olmayan A $\beta$  kümelenmesi ve daha sonra fibriler A $\beta$  kümelenmesi ile devam eder. Bu fibriler A $\beta$  kümelerinin çok düşük derişimlerde dahi doğrudan nörotoksik olmalarının yanısıra klasik kompleman aktivasyonu yolu ile bir kronik enflamatuvar süreci başlattığı ve bu sürecin de nörofibriller dejenerasyon, sinaps kaybı ve nöron kaybı ile sona erdiği, bu sonuçların da hastalığın semptomatolojisine yansıdığı öne sürülmektedir.

**AH'NİN KOLİNERJİK HİPOTEZİ.**— AH semptomlarının oluşmasındaki ana mekanizma ise nörotransmitter değişimleridir. Alzheimer hastalarında başta kolinergik sistem olmak üzere kimi nörotransmitter sistemleri seçici olarak etkilenmişlerdir.



Asetilkolinin sinaptaki varlığı, *kolin asetiltransferaz* ve *asetilkolinesteraz* enzimlerinin etkinliğine bağlıdır. Presinaptik nöronda kolin asetiltransferaz enzimi, bir asetil parçasını asetil koenzim-A'dan koline aktararak asetilkolinin

oluşmasını sağlar. Böylelikle üretilen asetilkolin molekülleri presinaptik terminallerdeki özelleşmiş kofullarda depolanır ve bu kofullar, nörona bir sinir uyarıtısı geldiğinde içeriğini sinaps aralığına döker. Sinaps aralığına bırakılan asetilkolin moleküllerinin çoğu hemen postsinaptik reseptörlere bağlanır ve uyarıtıyı iletirken reseptörlere bağlanamayan moleküller asetilkolinesteraz tarafından etkisiz hale getirilirler. Postsinaptik reseptörlere bağlanan asetilkolin molekülleri, sinir uyarıtısının diğer nörona iletilmesinin ardından reseptörden ayrılır, asetilkolinesteraz tarafından yıkılır ve molekülden arta kalan kolin yeniden kullanılmak üzere presinaptik nörona döndürülür.

AH'li beyinlerin korteks ve hipokampüsünde asetilkolin miktarı ve asetilkolinesteraz etkinliği ciddi biçimde düşmüştür. Yine neokorteks ve hipokampüste kolin asetiltransferaz etkinliği azalmıştır, bu beyin bölgeleriyle birlikte amigdala da büyük oranda nöron kaybı mevcuttur. Bu bölgedeki nöronlar medyal septum, Meynet'in bazal nükleusu ve Broca'nın diagonal bandı gibi kolinergik bazal önbeyin sistemlerinden köken alırlar ve bu bölgelerde de, özellikle Meynert'in bazal nükleusunda aşırı nöron kaybı bulunur. Bununla birlikte normal beyinlerde ancak çok düşük derişimlerde bulunan *bütirilkolinesteraz* enziminin ise AH'li beyinlerde hem miktarı artmıştır hem de bu enzim bu beyinlerde daha yaygın bulunur. Enzimin senil plâklarda daha yüksek derişimlerde bulunması bu yapıların oluşumunda rolü olabileceği düşüncesini doğurmuştur.

## Alzheimer hastalığında kolinomimetik tedavisi

**ALZHEIMER HASTALIĞINDA TEDAVİYE CEVABIN ÖLÇÜLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER.**— AH'nin tedavisinde kullanılmaya aday ilâçların klinik etkinliğinin ölçülmesinin ve ilâçların üçüncü ve dördüncü evre denemelerine geçilmesi kararlarında kullanılacak ölçüt arayışlarının sonucunda hastalığın aşamasını belirtecek birtakım ölçekler belirlenmiştir. Bunlar, klinik çalışmalarda sınırlı olarak kullanıldığı ve yalnızca bu ilâçların tedavilerine cevabın araştırılması deneylerinde kullanıldıkları için hekimlere yabancı kalmaktadır. Alzheimer hastasının bilişim yeteneğinin araştırılmasında kullanılan testler, *ADAS-Cog* (*Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale*), *CIBIC* (*clinicians' interview-based impression of change*), *CGIC* (*clinical global impression of change*), *CDR* (*clinical demantia rating scale*) olarak sıralanabilir. Bunlardan *ADAS-Cog*, son klinik deneylerde bilişsel işlev değerlendirilmesindeki ana araç haline gelmiştir, hastanın hafıza, dil, dikkat, yönelim, praxis ve mantık yeteneklerini 11 veya 12 bölümlük ve 30 dakikalık bir test ile sınar. Testin sonunda hastaya sıfırdan yetmiş kadar değişen bir skor verilir, daha yüksek skor daha ciddi hastalığı gösterir. Orta safhadaki bir Alzheimer hastasında *ADAS-Cog*'a göre yılda 7-11 puan bilişsel kayıp olduğu hesaplanmıştır. *CIBIC* ise hastanın kendisi ve bakıcısından elde edilen bilgiler ışığında hastanın genel durumu, bilişsel yeteneği, davranışları ve günlük hayat etkinliklerini (ADL) değerlendiren bir skor oluşturur, önceki hali olan *CGIC*'den geliştirilerek hazırlanmıştır. Son olarak, altı ana işlev alanı (hafıza, yönelim, karar verme, toplumla ilişkiler, ev ile hobiler, şahsi bakım) değerlendirmelerini birleştirici nitelgi bulunan *CDR*, demansın hafif, orta ya da şiddetli olarak tanımlanmasını mümkün kılar.

Bilişim işlevlerini çeşitli açılardan değerlendiren standartlaşmış testlerin varlığının aksine kişinin günlük hayat işlerini ne derece görebildiğini ve hayat kalitesini ne ölçüde sağlayabildiğini değerlendiren ve hangisinin kullanılacağına dair bir konsensüse ulaşamamış birçok test mevcuttur; *MMSE* (*mini mental state examination*), *ADL* (*activities of daily living*), *GERRI* (*geriatric evaluation by relatives rating instrument*) ve *PDS* (*progressive deterioration scale*) örnek gösterilebilir. Davranış durumunun değerlendirilmesinde de anlaşma sağlanamamıştır ve aralarında *ADAS non-cognitive score*, *NPI* (*neuropsychiatric inventory*), *BEHAVE-AD* (*behavioral pathology in Alzheimer's disease*) bulunan çeşitli ölçekler kullanılmaktadır.

<b>AH tedavisi için kullanımı ABD Gıda ve İlâç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilâçlar:</b>	<b>AH tedavisi için III. evre deneyde bulunan ilâçlar:</b>	<b>AH tedavisi için II. evre deneyde bulunan ilâçlar:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Donepezil (Aricept™)</li><li>▶ Rivastigmin (Exelon™)</li><li>▶ Galantamin (Reminyl™)</li><li>▶ Takrin (Cognex™)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ ALCAR</li><li>▶ Östrojen replasmanı tedavisi</li><li>▶ İbuprofen</li><li>▶ Memantin</li><li>▶ Naproksen</li><li>▶ Selegiline</li><li>▶ Valproat</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ AF-102B (Evoxac)</li><li>▶ AIT-082 (NeoTrofin)</li><li>▶ Ampaleks (CX-516)</li><li>▶ AN-1792 (AIP-001)</li><li>▶ Serebrolizin</li><li>▶ Dapson</li><li>▶ Lipitor</li><li>▶ Nefirasetam</li><li>▶ Fenserin</li><li>▶ Rofekoksib</li><li>▶ Ksanomelin deri bandı</li></ul>
<b>FDA başvurusu geri çekilen ilâç:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Metrifonat</li></ul>		

İlaçların 3. ve 4. safha klinik deneylerde kullanılabilmesi için aranan ölçüt ise Avrupa Tıp Değerlendirmesi Ajansı (EMA) tarafından, dikkate değer klinik etkinin araştırılması için düzenlenmiş bir klinik deneyinde ADAS-Cog skorunda 4 puanlık ya da daha fazla artış olarak belirlenmiştir; bu, beyin işlevlerindeki düşüşün 6 ay ertelenmesine denktir. Hastalığın heterojenliği nedeniyle 6 aylık zaman farkı, önemli klinik farklara denk gelebilir. Ne var ki tedavi ölçütü olarak ADAS-Cog'un seçilmiş olması, tedavi esnasındaki ruh durumu, davranış ve işlev değişimlerinin hesaba katılmamasına neden olmuştur.

**KOLINOMİMETİK TEDAVİSİNİN ESASLARI.**— Sinapstaki asetilkolin etkinliğinin azalmasının AH'nin semptomlarına yol açması şeklinde özetlenebilecek AH'nin kolinerjik hipotezi, AH'nin semptomatik tedavisine yönelik zemini oluşturmuştur. Öncelikle denenen tedavi stratejileri olan (1) korunmuş postsinaptik muskarinik reseptörlere yönelik arekolin, pilokarpin gibi agonistler, yan etkileri nedeniyle, (2) kolin, fosfatidilkolin, lesitin gibi asetilkolin metabolizmasındaki öncü moleküllerin kullanılması da deney sonuçlarının olumlu olmaması nedeniyle işe yaramamıştır. Daha seçici muskarinik reseptör agonistleri (ksanomelin, milamelin, sivimelin) henüz deney aşamasındadır. Bugün, ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onay da almış bulunan *asetilkolinesteraz inhibitörlerinin* kullanımı, en etkin kolinomimetik tedavi yöntemidir (AH tedavisine aday ilaçlardan FDA tarafından onaylanmış ya da inceleme altına alınmış olanlar *Tablo-3*'te verilmiştir.). Bu gruba üye ilaçlar, sinaps aralığına salınan asetilkolinin hidrolizini önlemek yolu ile sinaps aralığındaki asetilkolin miktarını artırır. *Donepezil* ve *takin* gibi tersiyer amino bileşikler asetilkolinesterazın yüzeyine yakın  $\alpha$  ya da  $\beta$  bölgelerindeki hidrofobik yerlere bağlanarak allosterik inhibisyona neden olurken *rivastigmin* gibi karbamat grubu bileşikler enzimin bir serin parçası ile bir kompleks oluşturarak etkisini kaybetmesini sağlarlar.

Böyle sürdürülen AH tedavisinin amacı, hafıza, bilişim, duygudurum ve davranış düzelmesi ve bunun getirdiği günlük hayat etkinliklerinde düzelmedir. Daha fazla enzim inhibisyonunu daha çok klinik yarar getirmektedir, ne var ki bunun sonucu olarak içgörünün kişinin hastalığının daha çok farkında olmasıyla onu depresyona sürükleyebildiği de düşünülmektedir. Bunun yanı sıra bu ilaçların etkinliği, yan etkilerinin varlığı nedeniyle sınırlıdır. Bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, bradikardi, kas krampları ya da güçsüzlüğü, yüz kızarması ve rinore gibi periferik yan etkilerinin yanı sıra uykusuzluk, kâbuslar, sinirlilik ve panik hali gibi merkezi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkilerle yüksek dozlarda, vücut ağırlığı düşük hastalarda ve ilaç dozunun yükseltildiği sıralarda daha sık karşılaşılmaktadır, ilaç dozunun daha yavaş yükseltilmesinin daha az yan etkilere sebep olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler genelde geçicidir. Bu ilaçların astım, gastrik/peptik ülser, kronik diyare, bradikardi ve/veya dal bloğu hallerinde dikkatle kullanılması, tüm hastaların tedavi esnasında yakından izlenmesi, yan etkilerin oluşması ya da 3-6 ay gibi yeterli bir deneme süresi içinde ilaç etkisinin oluşmadığının gözlenmesi hallerinde bırakılması tavsiye olunmaktadır. İlacın etkisinin oluşup oluşmadığı genelde hekimlerce mini mental durum muayenesi (MMSE) ve hastanın bakıcılarının ifadesinden anlaşılmaktadır.

## Alzheimer Hastalığında Kolinomimetik Tedavisi

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinde genel olarak ilaç etkileşimlerine rastlanmamaktadır. Takrinin sitokrom P450 mekanizması üzerinden teofilin yıkımını önlediği, anestezide kullanılan süksinilkolin kas gevşeticilerinin etkilerini artırdığı bilinmektedir. Simetidin ile kullanıldığında takrinin plazma düzeyinin normalden %50 fazla olduğu saptanmıştır.

**TAKRİN (COGNEX™).**— “Birinci kuşak asetilkolinesteraz inhibitörü” olarak bilinen takrin, bu grup ilaçların AH tedavisinde kullanılmak üzere ilk FDA onayı alanıdır. Günlük dozu 50-100 mg’dır. Yurt dışında üreticisinin artık ısrarla pazarlamadığı bu ürün Türkiye’de bulunmamaktadır. ABD’de aylık maliyeti 125 ABD dolarıdır.

**Tablo-4. — FDA onaylı kolinesteraz inhibitörlerinin farmakolojik ve doz özelliklerinin karşılaştırılması.**

	<b>Takrin</b>	<b>Donepezil</b>	<b>Rivastigmin</b>	<b>Galantamin</b>
<b>Piyasaya sürüldüğü yıl</b>	1993	1997	2000	2001
<b>Kimyasal sınıf</b>	Akridin	Piperidin	Karbamat	Fenantren alkaloidi
<b>Plazma yarı ömrü (saat)</b>	2-4	~70	~1,5	~6
<b>Biyoyararlanım (%)</b>	17-37	100	40	100
<b>t<sub>maks</sub> (saat)</b>	0,5-3	3-4	0,8-1,2	~1-2
<b>Eliminasyon yolu</b>	Karaciğer	Karaciğer	Böbrek	%50 karaciğer, %50 böbrek
<b>Beyin seçiciliği</b>	Yok	Var	Var (Beyin bölgesi seçiciliği)	Var
<b>Kolinesteraz seçiciliği</b>	AChE ve BuChE	AChE	AChE ve BuChE	AChE
<b>Günlük doz sayısı</b>	4	1	2	2
<b>Yemekle verilme</b>	Verilmez	Verilmez	Verilir	Verilir
<b>CYP 450 metabozliması</b>	Evet	Evet	Minimal	Evet
<b>Plazmada proteine bağlanması (%)</b>	55	96	40	18
<b>İlaç-ilaç etkileşimi</b>	Var	Var*	Bilinen yok	Var**

t<sub>maks</sub>, maksimum plazma derişimi için gerekli süre; AchE, asetilkolinesteraz; BuChE, bütirilkolinesteraz; CYP 450, sitokrom P450.  
\* Klinik önemi bilinmemektedir.  
\*\* CYP 2D6 ve CYP 3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi esnasında başta bulantı ve kusma olmak üzere daha fazla kolinerjik yan etki meydana gelir.

Takrinin etkinliği çok sayıda klinik çalışma ile binlerce hasta üzerinde araştırılmıştır. İlk yıllarda yapılan küçük çaplı çok sayıda çalışmadan ilaç hakkında olumsuz sonuçlar alınmış olsa da 1992 ve 1994 yıllarında yayımlanan iki çok merkezli ve büyük ölçekli çalışma (Farlow ve ark., 1992; Knapp ve ark., 1994) ilacın etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda en yüksek dozda (sırasıyla 80 mg/gün ve 160 mg/gün) takrin alan hastalarda plasebo alan hastalara oranla ADAS-Cog ölçeğinde 4 ya da 5 puanlık iyileşme meydana gelmiştir (Knapp ve ark.’nın çalışmasında ADAS-Cog için p<0,002, CIBIC için p<0,04 ve GDS için p<0,01 bulunmuştur.). ADAS ve CIBIC ölçeklerine göre 160 mg/gün dozunda kullanılan takrinin daha düşük dozlara (80 ve 120 mg/gün) ve plaseboya üstün olduğu gözlenmiştir. Otuz haftalık 160 mg/gün dozunda takrin tedavisinin ardından 120 mg/gün ya da daha fazla takrin ile 2 yıllık takip sonucunda bu

hastaların daha düşük doz takrin kullanan hastalara oranla daha az huzurevi bakımına ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Ne var ki iki çalışmanın işlevleri değerlendiren parametreler için verdiği sonuçlar arasında fark vardır ve her iki çalışmanın da ADAS-Noncog skoru negatiftir. Buna rağmen bu deneylere dayanarak FDA, takrinin AH'de kullanılmasını onaylamıştır.

Takrin tedavisine her hastadan aynı cevabın alınamaması, tedaviye daha iyi cevap veren hastaların önceden bilinmesini sağlayacak ipuçlarının aranmasını gündeme getirmiştir. Bir çalışmada apolipoprotein E'nin  $\epsilon 2-3$  allelini taşıyan bayanların  $\epsilon 4$  allelini taşıyanlara göre ilaçtan daha çok yararlandığı iddia edilmekteyse de başka bir çalışmada gerek sözkonusu allel gerekse de cinsiyet ile tedaviye cevap arasında ilişki bulunamamıştır. Takrin tedavisinden önce ve sonra uygulanan östrojen replasmanı tedavisinin, muhtemelen östrojenin nörotropik özelliğine bağlı olarak takrine cevabı artırdığını iddia eden bir çalışma da mevcuttur. Bütün bunlar henüz tartışmalı olup tedavi önerilerinde kullanılması için çalışmalarla daha geçerli hale getirilmesi gerekmektedir.

Takrinin yan etkileri, grubun diğer ilaçlarına kıyasla çoktur. Çalışmalarda takrinin yan etki oranı %51, plasebonunki ise %34 olarak bulunmuştur. Hekimlerin derecelendirmesine göre hastaların maruz kaldığı yan etkiler çoğunlukla (%95) hafif ya da orta şiddettedir. En sık yan etkiler asemptomatik serum transferaz yüksekliği (%50'den fazla), bulantı ve kusma (%35), ishal (%18) ve iştahsızlık (%12) olarak sıralanmıştır. En önemli yan etki, doza bağımlı olmayan, asemptomatik bir şekilde ve geç meydana gelen yüksek serum aminotransferazlarıyla kendini gösteren karaciğer toksisitesidir. Bu konuda yapılan bir çalışma (Watkins ve ark., 1994) tedavinin başlangıcından altı hafta sonra serum transaminazlarının hastaların %50'sinde üst sınırın üzerinde, %25'inde üst sınırın üç katından yüksek ve %6'sında da üst sınırın 10 katından yüksek olduğu belirlenmiştir. Toksikite, ilâcın kullanımının kesilmesinden sonraki 5-6 hafta içinde geri dönmektedir ve bundan sonra ilâcın kullanımı genelde yeniden toksisiteye sebep olmamaktadır. Karaciğer toksisitesinin belirsizliği ve değişken şiddeti, ilâcın kullanımı esnasında karaciğer transferazlarının serum seviyelerinin haftalık takibini zorunlu kılmaktadır. Özellikle gastroenterolojik olmak üzere kolinerjik yan etkiler de plaseboya oranla yüksek oranda bulunmuştur. Bütün bu yan etkiler çeşitli çalışmalarda oranı %40 ile %60 arasında değişen ilâç bırakmaların ana nedenidir; ilâç bırakılması oranı takrinin en etkin olduğunun saptandığı günde 160 mg'lık dozda en yüksektir. Hastalarının ilâca devam etmemelerinin diğer bir sebebi de ilâcın kandaki kısa yarıömrü (2-3 saat) nedeniyle günde 4 kere alınmak zorunda oluşudur.

Takrinin simetidin ve teofilin ile sitokrom P450 enzimi üzerinden etkileşimi vardır. Ayrıca midedeki asit salınımını artırdığı için steroid olmayan antienflamatuvar ilaçları kullanan hastalarda kanamaya sebep olabileceği de ileri sürülmektedir.

*Sonuç:* Takrin, demans üzerindeki etkisi genelde gösterilmiş, kimi hastalarda daha az etki gösteren ve yan etki profili yüksek bir ilâçtır.

**DONEPEZİL (ARICEPT™).**— AH tedavisinde kullanılmak üzere ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) 1996 yılının kasım ayında onay almış olan bu ilaç, piperidin sınıfından geri çevrilebilir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Takrinle karşılaştırıldığında merkezi sinir sistemine seçicidir, kalp kası, barsak düz kası gibi perifer dokularında etkinliği yoktur. İlacın 70 saatlik uzun plazma yarıömrü günde tek dozla tedaviyi mümkün kılar. İlacın boşaltımı hem renal hem de sitokrom P450 sistemi yolu ile gerçekleşir ancak karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda boşaltım bozulmaz, doz ayarlamasına da gerek yoktur. Türkiye'de de Aricept adıyla 5 ve 10 mg'lık tabletler halinde pazarlanmakta olan ilacın aylık maliyeti 110 ABD doları civarındadır.

Donepezilin AH'deki etkinliği üzerine ilk çalışma 1996 yılında yapılmıştır; bu deneyde 14 haftalık sürede donepezilin 1, 3 ve 5 mg/gün dozları plaseboyla karşılaştırılmış ve ADAS-Cog değerlerinde 3 mg/gün için  $p < 0,036$  ve 5 mg/gün için  $p < 0,002$  değerleri ile doza bağımlı bir cevap alınmıştır, global değerlendirmede ilacın tedavi başarısındaki plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (5mg/gün için  $p = 0,039$ ) (Rogers, Friedhoff, 1996) ve daha yüksek bir dozdaki etkisi araştırılmıştır. Bunun için yapılan 24 haftalık, randomize, çift-kör ve çok merkezli bir çalışmada (Rogers, Farlow, Doody ve ark., 1998) 5 ve 10 mg/gün donepezilin etkinliği plaseboyla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda ADAS-Cog değerlerindeki plaseboya göre fark hem 5 hem de 10 mg/gün doz için anlamlı ( $p < 0,0001$ ) bulunmuştur. ADAS-Cog ölçeğinde 4 puanlık iyileşme görülenlerin oranı, 10 mg/gün donepezil alan izlenen vakalar içinde %53,3, plasebo alan izlenen vakalar içinde ise %26,9 olarak bulunmuştur. Beş ve 10 mg/gün donepezilin plaseboya üstünlüğü CIBIC karşılaştırılmasında (sırasıyla  $p < 0,047$  ve  $p < 0,0001$ ) ve CDR karşılaştırılmasında da (her ikisi için de  $p < 0,0008$ ) gösterilmiştir, ancak hayat kalitesi ölçeklerindeki fark anlamlı bulunmamıştır.

Donepezil genelde az yan etkileri olan bir ilaçtır, özellikle 5 mg/gün dozu ile başlayıp 2 hafta sonra doz 10 mg/gün'e çıkarıldığında daha az yan etki görülmektedir. Donepezilin istenmeyen etkilerini araştırmak amacıyla yapılan 12 haftalık bir klinik çalışmanın sonucunda günlük 1 mg, 3 mg, 5 mg dozlar ve plasebonun meydana getirdiği yan etkilerin oranları sırasıyla %64, %68, %67 ve %65 olarak belirlenmiştir. Etkilerin çoğunluğunu, gastroenterolojik etkiler başta olmak üzere kolinerjik yan etkiler oluşturmaktadır. Çalışmalarda 10 mg/gün dozundan donepezil alan hasta grubunun 5 mg/gün dozuna ve plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha çok ishal ve kusma şikâyetleri olduğu gözlenmiştir, bir çalışmadaki sonuçlar hızlı titrasyona bağlanmıştır. Donepezilin meydana getirdiği istenmeyen etkiler genelde hafif şiddetli ve kısa sürelidir. İlacın, hastanın hayatı bulguları, hematoloji ve klinik biyokimya testleri üzerinde anlamlı etkileri ve karaciğer toksisitesi yoktur.

*Sonuç:* Donepezil, Alzheimer hastalarının klinik durumlarında belirli bir ölçüde düzelme sağlayan, karaciğer toksisitesinin ve ağır yan etkilerinin bulunmaması ve günde tek dozluk kullanımı nedeni ile tercih edilen bir ilaçtır.

**RİVASTİGMİN (EXELON™).**— ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden AH tedavisinde kullanılmak üzere 1999 yılının mayıs ayında onay alan bu ilaç karbamat grubundan,

## Alzheimer Hastalığında Kolinomimetik Tedavisi

kompetitif olmayan, beyin seçiciliği bulunan bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Günde 2 ya da 3 doz halinde kullanılır, başlangıç dozu günde 4 mg'dır, bu zamanla günde 12 mg'a kadar yükseltilir. Rivastigmin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Rivastigminin etki mekanizması, asetilkolini taklit ederek asetilkolinesteraza bağlanma ve onu uzun süre inhibe etmedir. Böylelikle ilaç plazmadan temizlendikten sonraki birkaç saat içinde dahi ilacın etkinliği devam eder. İlacın molekülü, enzim inhibisyonu esnasında kırıldıktan sonra NAP 226-90 adlı bir yıkım ürününe dönüşür ve bu molekül böbrekler yoluyla hızla vücuttan atılır. Böylelikle rivastigmin, karaciğer ve sitokrom P 450 metabolizmasıyla ilgisi olmadan elimine edilir.

Alzheimer hastalığındaki ilaçlara dair en büyük araştırmalardan biri rivastigmin için gerçekleştirilmiştir. ADENA adı verilen, hafif ve orta şiddette demansı bulunan 3300 Alzheimer hastasının katıldığı rivastigminin III. faz klinik deneylerinden 699 hastanın katıldığı ikincisinde hastaların bir kısmına düşük doz (1-4 mg/gün), bir kısmına yüksek doz (6-12 mg/gün) rivastigmin, bir kısmına da plasebo verilerek tedaviye cevap ölçülmüştür. Hastaların %78'i deneyi tamamlamıştır, en yüksek doz grubunda bu oran yan etkiler nedeniyle %65 olmuştur. Yüksek doz rivastigmin alan hastalar ADAS-Cog skorlarını korumuş, plasebo alan hastaların skorlarında ise 3,78 puanlık gerileme olmuştur ( $p<0,001$ ) (Corey-Bloom ve ark., 1998). Aynı çalışmada *gözlenen vakaların 1/4'ü* 4 puanlık ADAS-Cog yükselmesi hedefini yakalamışlardır, bir yıl sonra yayınlanan ve 725 hastayı kapsayan benzeri bir çalışmada (Rosler ve ark., 1999) ise bu oran %29 olarak bulunmuştur (plasebo için %19). CIBIC skorları değerlendirildiğinde ise 1998 tarihli çalışmada hem yüksek doz hem de düşük doz gruplarında plaseboya oranla anlamlı olarak daha az bozulma görülmüştür (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,005$ ). Diğer çalışmada ise 26 hafta sonunda CIBIC skorunda düzelme görülenlerin oranları

	<b>Takrin</b>	<b>Donepezil</b>	<b>Rivastigmin</b>	<b>Galantamin</b>
<b>Endikasyonu</b>	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer tipi demans semptomlarının tedavisi	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer tipi demans semptomlarının tedavisi	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer tipi demans semptomlarının tedavisi	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer tipi demans semptomlarının tedavisi
<b>Kontraendikasyonu</b>	Karaciğer hastalığı, bilinen aşırı duyarlılık	İlaça ya da piperidin türevlere bilinen aşırı duyarlılık	Bilinen yok	Bilinen yok
<b>Dikkat edilecek noktalar</b>	Karaciğer enzimleri takibi	Kalp iletimi bozukluğu, astım, sinir nöbeti, sindirim hastalığı olanlarda ya da steroid olmayan antienflamatuvar kullananlarda		
<b>Yan etkileri</b>	Karaciğer toksisitesi, kusma ve bulantı, bayılma	Kusma ve bulantı, ishal, halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık	Kusma ve bulantı, halsizlik, myalji, idrar inkontinansı	Erken dönemde kolinerjik sindirim şikayetleri

hesaplanmıştır, bu oranlar şöyledir: Yüksek doz grubunda %37, düşük doz grubunda %30 ve plasebo grubunda %20.

Rivastigminin yan etkileri hafif ve orta şiddette, geçicidir, doz yükseltilmesi esnasında meydana gelir ve genelde gastroenterolojiktir, bulantı (%48) ile kusma (%27) ön sırayı alır, doza bağlıdır ve tedavisiz düzelir. Diğer yan etkiler arasında halsizlik, dermansızlık, baş dönmesi, uyku hali vardır; ilâcın kullanımı ölüm, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografi ya da hayati bulgu değişiklikleriyle ilişkili bulunmamıştır. İlginç bir etki çalışmaya katılıp rivastigmin alanların vücut ağırlıklarının ortancasında düşme meydana gelmesi, plasebo kullananlarda ise aynı değerde artış gözlenmesidir. Çalışmalarda hastaların tedaviyi bırakma oranları yüksek doz rivastigmin alanlar için %23, plasebo ve düşük doz rivastigmin alanlar için %7 olarak belirlenmiştir.

**GALANTAMİN (REMINYL™).**— Nergis bitkisinden (*Narcissus pseudonarcissus*) elde edilen bu fenantren alkaloidi, asetilkolinin kompetitif ve geri çevrilebilir inhibitörüdür, bunun yanısıra nikotinic reseptörleri allosterik olarak inhibe ederek asetilkoline presinaptik cevabı artırır. *Myasthenia gravis* tedavisi için bazı ülkelerde yaklaşık 40 yıldır kullanılmakta olan ilâç, AH tedavisinde kullanım için FDA onayını 2001 yılının şubat ayında almıştır. Türkiye’de henüz piyasaya sürülmemiştir. Kandaki yarı ömrü 5-6 saattir, sitokrom P 450 mekanizması yoluyla elimine edilir.

Galantaminin etkinliği iki yeni çalışma ile gösterilmiştir (Tariot ve ark., 2000, Raskind ve ark., 2000). Adı geçen ilk çalışmada günde 16 ve 24 mg galantamin kullanan hastaların günlük hayat etkinlikleri (ADL) değerlendirmesinde plasebodan elde edilen sonuçlara göre anlamlı fark elde edilmiştir (16 mg/gün için fark -0,5, 24 mg/gün için fark -1,6 ve plasebo için -4,0. Her iki grup için de  $p < 0,01$ ). CIBIC değerlerinde iyileşme görülenlerin oranı plasebo alanlardaki %47 oranına karşılık günde 16 mg galantamin alanlarda %64, 24 mg galantamin alanlarda ise %68 olarak belirlenmiştir. Diğer çalışmada ise 6 aylık (çift-kör) süre sonunda ADAS-Cog değerlerinin 24 mg/gün, 32 mg/gün ve plasebo dozları için sırasıyla 1,7 puan, 1,6 puan ve -2,2 puan (ortanca değerleri) olarak değiştiği görülmüştür (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$  ve  $p < 0,001$ ). Altı ay sonundaki CIBIC kararlılığı ise sırasıyla %70, %68 ve %55 olarak görülmüştür (her iki doz grubu için de plasebo grubuna göre  $p < 0,005$ ). Çalışma, hastaların tamamına günde 24 mg galantamin verilerek sürdürüldüğünde daha önceden de 24 mg/gün dozunda ilâç almış hastaların ADAS-Cog değerlerinin kararlı olarak seyrettiği, ancak plasebodan sonra bu doza geçilen hastalarının durumlarının düzelme olmadığı, aldığı ilâç dozu günde 32 mg’dan 24 mg’a düşürülen hastaların da durumlarının kötüleşerek plasebodan 24 mg/gün doza geçen hastaların seviyesine düştüğü belirlenmiştir.

Galantaminin yan etkileri genelde gastroenterolojiktir ve hafif ya da orta şiddettedir. Çalışmalarda en sık rastlanan yan etkiler bulantı, kusma, dermansızlık, ishal, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Tedaviyi bırakma oranları ilk 6 aylık sürede günde 24 mg, 32 mg galantamin ve plasebo alan gruplar için sırasıyla %23, %32 ve %8 olarak bulunmuştur. Tedavi bırakmaların %42’si doz artışı esnasında olmuştur. İkinci altı aylık sürede ise

hastaların yalnız %16'sı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Galantamin alan hastalarda bahsedilen etkilerin dışında herhangi bir kan biyokimyası, hematoloji, idrar tetkiki, elektrokardiyografi ya da vital bulgu değişimi saptanmamıştır.

*Sonuç:* Galantamin, günde 24 mg dozunda verildiğinde bilişim ve davranış işlevlerinde anlamlı düzelme sağlayan güvenli bir ilâçtır.

## Alzheimer hastalığı tedavisine yeni farmakolojik yaklaşımlar

---

Alzheimer hastalığının tedavisine yaklaşımlar, (1) A $\beta$ 'nin anormal oluşumunun engellenmesi, (2) AH patogenezindeki enflamatuvar sürecin önüne geçilmesi ve (3) nöronal plastisite ve rejenerasyonun desteklenmesi şeklinde sıralanabilir.

Antioksidanların tedavide kullanılması, bu maddelerin nöron koruyucu özelliklerinden yola çıkılarak düşünülmüştür. *E vitamininin* ve monoamino oksidaz inhibitörü *selegilin*'in kullanımının, 2 yıllık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada huzurevine yatışı, ölümü, günlük hayat etkinliklerinde azalmayı geciktirici özellikte olduğu gösterilmiştir, ancak selegilin'in -bir kısmı ciddi- birtakım yan etkileri nedeniyle tedavide kullanımı önerilmemiştir. Üzerinde çalışma yapılan diğer bir ilâç da steroid olmayan antiinflamatuvar olan *indometasindir*, AH'li hastalarda yapılan 6 aylık, randomize, çift-kör bir çalışmada plaseboya göre anlamlı bir bilişsel etkinlik artışı sağladığı gösterilmiştir. Antioksidan özelliği ile *idebenon*, merkezi endojen sinir büyüme faktörünü artırıcı özelliği ile *propentofilin*, kolin asetiltransferaz etkinliğini artırıcı özelliği bulunan *levokarnitin* şu anda araştırılan ilâçlar arasındadır. *Östrojen*, *prednizon* ve *ginkgo biloba* özütü (*EGB 761*) üzerinde yapılan çalışmalarda bu maddelerin tedavide anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.

## Kaynakça

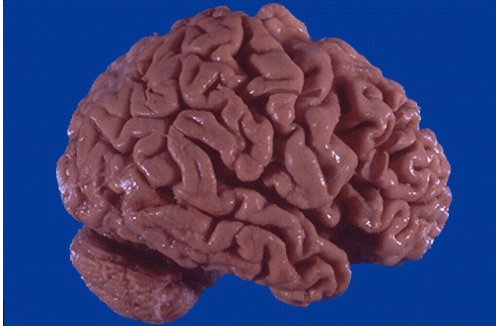
- ▶ Kumral E, Acarer A. Alzheimer Hastalığında Tanı Kriterleri ve Genel Klinik Özellikler. Alzheimer Hastalığı, Kutay FZ (Ed.), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir-2000; s. 1-18.
- ▶ Kutay FZ. Alzheimer Hastalığının Etyopatogenezindeki Biyokimyasal Mekanizmalar. Alzheimer Hastalığı, Kutay FZ (Ed.), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir-2000; s. 19-51.
- ▶ Tuğlular I. Alzheimer Hastalığının Farmakoterapisi. Alzheimer Hastalığı, Kutay FZ (Ed.), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir-2000; s. 52-67.
- ▶ Benzi G, Moretti A. Is There a rationale for the use of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease? Eur J Pharmacol 346 (1998): 1-13.
- ▶ McGleenon BM, Dynan KB, Passmore AP. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Br J Clin Pharmacol 48 (1999): 471-480.
- ▶ Raskind MA, Peskind ER, Wessel T. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 54 (2000): 2261-8.
- ▶ Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease. Drugs 61 (2001): 41-52.
- ▶ Ak F, Aydın H: Demans Tanı Kriterleri. Demans Dizisi 1 (1999): 129-134.
- ▶ Flicker L. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. BMJ 318 (1999): 615-616.
- ▶ Farlow M, Hake AM. Alzheimer's disease: Translating science into clinical benefit. Medscape Neurology Treatment Updates. ([www.medscape.com/Medscape/Neurology/TreatmentUpdate/2000/tu08/public/toc-TU08.html](http://www.medscape.com/Medscape/Neurology/TreatmentUpdate/2000/tu08/public/toc-TU08.html))
- ▶ Zurad EG. New treatments for Alzheimer disease: A review. Drug Benefit Trends 13 (2001):
- ▶ Rozemuller JM. Neuropathology of dementias. Syllabus 2001, The Amsterdam International Medical Summer School, "Bridging Neurology & Psychiatry: Dementia, Depression, Schizophrenia and Addiction". July 15-28, 2001, Amsterdam, Hollanda.
- ▶ Eikelenboom P. The pathogenesis of Alzheimer's disease. Syllabus 2001, The Amsterdam International Medical Summer School, "Bridging Neurology & Psychiatry: Dementia, Depression, Schizophrenia and Addiction". July 15-28, 2001, Amsterdam, Hollanda.

## Şekiller

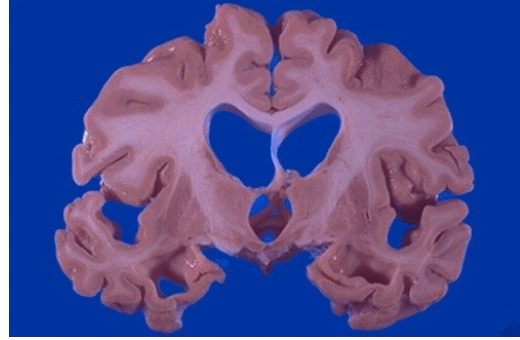
- ▶ **1-** Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9<sup>th</sup> ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. s. 772. ▶ **2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12-** Webpath ▶ **5, 6, 7-** The Whole Brain Atlas Internet sitesi (<http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>) ▶ **13-** Medscape.com ▶ **14, 15-** Alzheimer'in evi Internet sitesi. ([http://www.marktbreit.de/kultur\\_bildung/alzheimer\\_pic.htm](http://www.marktbreit.de/kultur_bildung/alzheimer_pic.htm))

## Resimler

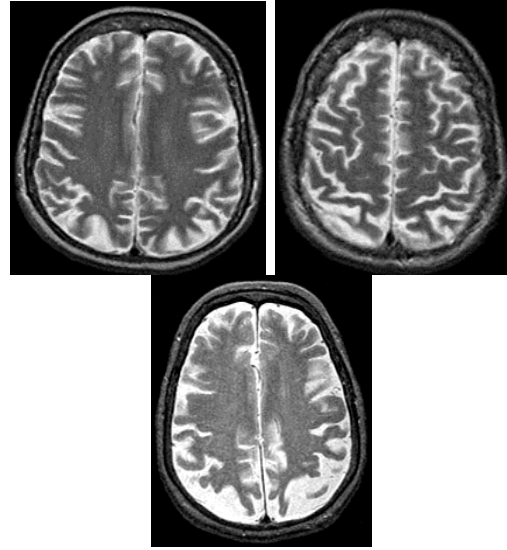
**Şekil 2 ve 3.**— AH'de görülen beyin atrofisi. Atrofi özellikle frontal ve parietal bölgelerde mevcuttur, oksipital bölge korunmuştur.



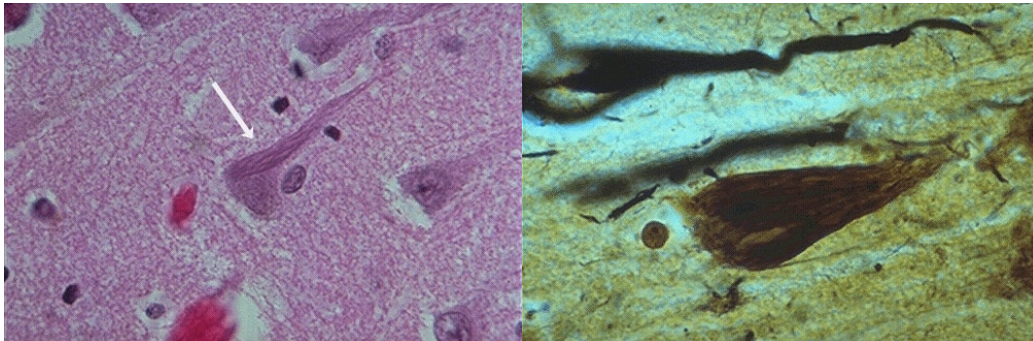
**Şekil 4.**— AH'li beyinde korteks atrofisinin telafisi için meydana gelen ventrikül genişlemesi (*hydrocephalus ex vacuo*).



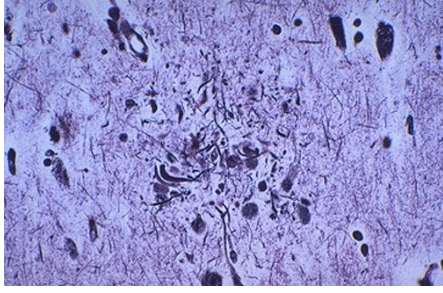
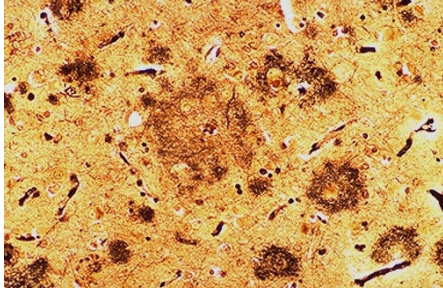
**Şekil 5, 6 ve 7.**— Alzheimer hastalarına ait beyinlerin atrofisi manyetik rezonans görüntülemesinde de izlenebilmektedir.



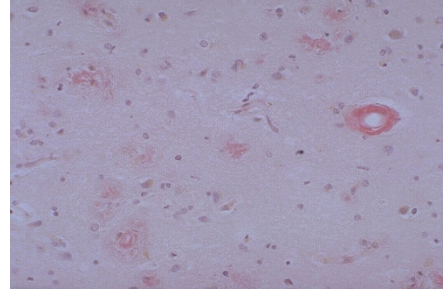
**Şekil 8 ve 9.**— Sitoplazma içinde uzun pembe iplikçikler halinde görülen nörofibriler yumaklar (solda) ve gümüş boyasıyla daha iyi görünen NFY'ler (sağda).



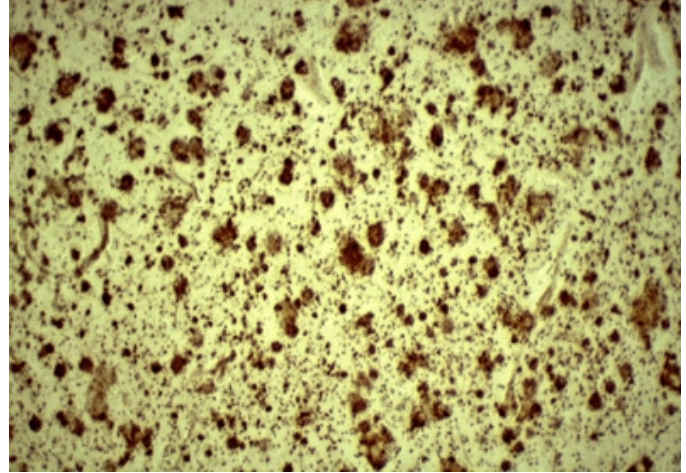
**Şekil 10 ve 11.**— Senil plâklar.



**Şekil 12.**— Burada da merkezi Kongo kırmızısı ile boyanmış, yani amiloid proteini içeren plâklar görülmektedir.



**Şekil 13.**— AH'li bir beynin korteksinden elde edilen örnekte çok bütirilkolinesteraz etkinliği belirgin çok sayıda plâk görülmektedir. Doku boyunca görülen küçük noktalar hücre çekirdeğindeki bütirilkolinesteraz boyasını ve bu enzimin etkinliğine sahip olan çekirdek çevresindeki tabakayı göstermektedir.



**Şekil 14 ve 15.**— Dr Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığının semptomlarını ilk tanımladığı hastası Auguste D.

