

# Alzheimer Hastalığı ve Anti-Alzheimer Etkili Bileşiklerin Yapılarının Araştırılması

Özden TARI\*

ORCID: 0000-0001-9280-6594

Ramazan YAĞMURTAŞAN<sup>2</sup>

ORCID: 0000-0002-4182-5135

<sup>1</sup>Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Eczacılık Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

## Corresponding author:

Özden TARI

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Email: ozdentari@hotmail.com; otari@cu.edu.tr

Tel: +90 546 262 95 84

Received date : 14.09.2022

Accepted date : 08.05.2023

DOI: [10.52794/hujpharm.1175099](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1175099)

## ÖZET

Demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığı, hafıza kaybı ve diğer bilişsel problemler ile karakterize karmaşık bir hastalıktır. Artan prevalansa sahip olan Alzheimer hastalığının fizyopatolojisinin anlaşılması ve bu hastalığın tedavisinde etkin olan bileşiklerin yapılarının araştırılması, yeni etkin ilaç moleküllerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bu anlamda hastalık üzerinde etkili olan hipotezlerin, etkin olan bileşiklerin yapısının ve etki mekanizmalarının araştırılması büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, hastalığın patolojisinde etkili olan hipotezlerin birden fazlasını etkileyebilen daha güçlü bileşikler elde edilmeye odaklanıldığı görülmektedir. Bu derleme çalışmasında, Alzheimer hastalığının patolojisinde rol oynayan önemli hipotezler ile bu hipotezler üzerinden anti-Alzheimer etkinliği kanıtlanmış ilaç etken maddelerinin yapıları ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, Demans, Anti-Alzheimer bileşikler

## ABSTRACT

Alzheimer's disease, the most common form of dementia, is a complex disease characterized by memory loss and other cognitive problems. Understanding the pathophysiology of Alzheimer's disease, which has an increasing prevalence, and investigating the structures of compounds that are effective in the treatment of this disease will help to develop new effective drug molecules. In this sense, it is of great importance to investigate the hypotheses that are effective on the disease, the structure of the active compounds, and their mechanisms of action. Recent studies have shown that focus on obtaining stronger compounds that can affect more than one of the hypotheses that are effective in the pathology of the disease. In this review study, the important hypotheses that play a role in the pathology of Alzheimer's disease and the structures of drug active compounds with proven anti-Alzheimer activity over these hypotheses are revealed.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Dementia, Anti-Alzheimer compounds

## 1. Giriş

Alzheimer Hastalığı (AH) beyin hücrelerinin yok olmasına neden olarak ilerleyen ve oldukça yaygın görülen demans türü nörolojik bir hastalıktır. AH, dünyada hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, özellikle 60 yaş üstü insanlarda artan prevalansı ve tedavisindeki güçlükler nedeniyle büyüyen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların bakımı ve ilaç masrafları gibi ekonomik olarak sağlık maliyetleri ile getirmekle birlikte, hastalığa bağlı oluşabilecek kazalar sebebiyle sonuçlanabilecek can kayıpları da önemli bir problem olmaktadır. Bu sıkıntıları gidermek üzere, hastalık üzerine etkin ilaç geliştirilmesi için, hastalığın mekanizmasının aydınlatılması üzerine çok fazla çalışma yapılmaktadır. Alzheimer hastalığının hafıza kaybı ve diğer bilişsel problemler ile karakterize karmaşık bir hastalık olması nedeniyle, patofizyolojisi üzerine birçok teori ortaya konulmasına rağmen hastalığın nedenleri ile ilgili netlik kazanılamamış olup, bu nedenle pek çok teori üzerinden etkin olan ilaçlarla tedavi sürdürülmeye çalışılmaktadır. Benzer şekilde, ilaç firmalarının da rekabet içerisinde, bu mekanizmalara uygun bileşik tasarımları yapmak için çaba gösterdikleri görülmektedir.

Tüm dünyada hastalığın prevalansının arttığı gibi ülkemizde de oldukça fazla görülmektedir. Türkiye’de 2008 yılında yapılan çalışmada, 70 yaş üzerindeki bireylerin %11,1’nin Alzheimer tipi demans gösterdiği ve ülkemizin genç nüfusuna rağmen, hastalığın sosyo-ekonomik bir problem oluşturduğu bildirilmiştir [1]. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2018 yılı itibarıyla yaklaşık 500 bin Alzheimer tanısı almış hasta bulunmaktadır. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 verilerine göre, ülkemizde 65 yaş ve üzeri bireylerin son 12 ay içinde geçirdiği sağlık sorunlarının %6’sını Alzheimer hastalığı oluşturmakta ve aynı yıl ölümlerin %3’ünün Alzheimer ve demans kaynaklı gerçekleştiği bildirilmektedir. Ayrıca 2020 verilerinde, Alzheimer hastalığından hayatını kaybeden yaşlıların sayısının, 2015 yılında 12 bin 59 iken 2019 yılında 13 bin 498’e yükseldiği bildirilmiştir [2].

Bu verilerden de anlaşılacağı üzere, artan prevalansa sahip olan AH üzerinde yapılan çalışmalar ve bu hastalığın tedavisinde etkin olan bileşiklerin yapılarının araştırılması büyük önem taşımaktadır. Ancak AH’nın patolojisinin aydınlatılması ve tam olarak anlaşılması ile, tedavisinde kullanılacak yeni et-

kin bileşiklerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir. Bu çalışmada, Alzheimer hastalığı ve patolojisinde rol oynayan önemli hipotezler ile bu hipotezler üzerinden anti-Alzheimer etkinliği kanıtlanmış ilaç etken maddelerinin yapıları kapsamlı olarak ortaya konulmuştur.

### 1.1. Demans

AH, demans sendromunun en sık görülen nedenlerinden biridir ve tüm demansların yaklaşık %60-70 kadarından sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle AH’nın daha iyi anlaşılması için öncelikle demans sendromunun açıklanması gerekmektedir. Demans, ‘erişkin merkezi sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma ve bu bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemesi’ şeklinde tanımlanmaktadır. Bellek ve benzeri zihinsel yeteneklerin bozukluğu ile gelişen hastalıkların hepsine birden verilen genel bir tanımlamadır. Bu hastalıkların hepsi beyinde birtakım değişikliklere neden olarak hastalıklara özgü bulguları ortaya çıkarmaktadır. Demans sendromunun semptomları Tablo 1’de görüldüğü gibi üç ana kategoride sınıflandırılmakta ve bu semptomların sorgulanması ile tanı konulmaktadır [3].

Kognitif etki alanlarının her biri için, önce uyaran algılanmalı, bilgiler işlenmeli ve sonra yanıt verilmelidir. Yaşla birlikte algılama hızının düşmesi ve duyuşsal algının işlenmesinin zorlaşması ile bilişsel alandaki performanslar da etkilenmektedir. Bununla birlikte, işlem hızında açık bir düşüş görülmekte ve bu da yaşlı insanların bilişsel yetenekleri, genç yetişkinlerden daha yavaş gerçekleştirmesine neden olmaktadır. Örneğin, işitme 30 yaşından sonra azalmaya başlamakta ve 80 yaşındaki insanlarda %70’ine kadar ölçülebilir bir işitme kaybı olmaktadır. Ayrıca konuşma, ayırt etme ve ses lokalizasyonu ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır. Bununla birlikte demans, deliryum semptomları ile de karıştırılmaktadır. Deliryum zihinsel yeteneklerde görülen ciddi bir rahatsızlıktır ve bilinçte bulanıklık, kendini bir şeylere odaklamada sorun yaşama, garip hayaller görme, etraftaki eşyaların şekil, yer değiştirdiğini görme ya da anlamsız öfkelenme, çevre bilincinin azalması ve kafa karışıklığı ile kendini gösteren geçici bir durumdur. Deliryum birkaç saat, birkaç hafta veya birkaç ay kadar sürebilmektedir. Deliryumu tetikleyen sıkıntılar ortadan kaldırılırsa, iyileşme süresi daha kısa sürebilmektedir. Demans ise deliryum tablo-

**Tablo 1.** Demansta üç ana semptom kategorisi [3]

<b>Kognitif (Bilişsel)</b>	Bellek	Yakın: Yakın geçmişe ait kişisel ve aktüel olaylar Uzak: İlkokul öğretmeni, okuduğu okullar, evlilik, emeklilik tarihleri, vb.
	Dikkat	Dalgalanma, konsantrasyon, çeline bilirlilik.
	Dil	Kelime bulma, kendini ifade etme, anlama, okuma, yazma güçlükleri.
	Görsel-mekansal işlevler	Yabancı/tanıdık mekanlarda dolaşabilme, kaybolma.
	Yürütücü işlevler	Problem çözme, yargılama, soyutlama bozuklukları.
	Praksis	Alet kullanma, giyinme güçlükleri.
	Gnosis	Nesneleri tanıma, mekânda birbirinden ayırma.
<b>Davranışsal</b>	Kişilik değişiklikleri	Apati, disinhibisyon, sosyal uygunsuzluk.
	Duygu durum bozuklukları	Keder, isteksizlik, huzursuzluk, yerinde duramama, sinirlilik, uygunsuz neşe, eşin peşinden ayrılmama.
	Algı bozuklukları	Görsel ve diğer halüsinasyonlar.
	Düşünce bozuklukları	Hırsızlık, sadakatsizlik ve diğer türden hezeyanlar.
<b>İşlevsel</b>	Dışarıda günlük yaşam aktiviteleri	İş yaşamı, yolculuk, mali işler, alışveriş, sosyal ilişkiler.
	Evde günlük yaşam aktiviteleri	Hobiler, ev aygıtlarını kullanma, yemek pişirme, diğer ev işleri, küçük tamirat, gazete-TV ilgisi.
	Kendine bakım	Yemek yeme, yıkanma, giyinme, makyaj, tıraş olma, tuvalet mekaniği, sfinkter kontrolü.

sundan, aylar-yıllar süren sinsi başlama ve ilerleme süreci ile birlikte, gün içinde günlük hayatı etkilemeyen ve ilerleyici olmayan yaşa bağlı basit unutkanlıklar, depresyon ve hafif bilişsel bozukluklardan, ayırt edilmelidir [4].

## 1.2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, beyin hücrelerinin yok olmasına neden olarak ilerleyen, yaygın görülen demans türü nörolojik bir hastalıktır. Günümüzde tarafından öncelikli küresel halk sağlığı problemi olarak kabul edilen hastalık, ilk kez Alman psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer tarafından 1906'da "presenil demans" vakası ile gösterilmiş ve daha sonra ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından "Alzheimer hastalığı" olarak tanımlanmıştır [5].

Dr. Alzheimer'ın gerçekleştirdiği öncü çalışmalarından bu yana pek çok nöropatolog, otopsi incelemelerinde hastaların beyninde aynı şekilde amiloid plakları ve nörofibriler yumaklar belirlemiş ve hastalığa beyindeki bu değişikliklerin neden olduğunu ifade etmiştir [6].

Düşünce, hafıza ve davranış fonksiyonlarında azalmaya neden olan bu hastalıkta belirtiler yaşla bir-

likte yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Kısa süreli hafıza kaybı, konuşma, yön bulma, insanları tanıma, problem çözme gibi günlük yaşamda birçok kez gerçekleştirilen pratikler gibi çeşitli zihinsel işlevlerin zamanla zayıflaması, günlük işleri yerine getirme yeteneğinin azalması, kişilik ve davranış bozuklukları en sık görülen belirtilerdir [7].

Hastalığın ileri evrelere gelmesi yıllar sürebilmektedir. İlerleyici bir hastalık olması nedeniyle, Alzheimer'da erken belirtiler genellikle son yaşanan olayların unutulması şeklinde görülürken, birkaç yıl içerisinde bireyler günlük aktivitelerini tek başlarına gerçekleştirmekte zorlanacak hale gelebilmektedir. Sosyal beceriler, davranışlar ve mantıklı düşünme yeteneği de zamanla olumsuz etkilenmektedir. İleri evre Alzheimer hastaları, çoğunlukla bir kişiyle karşılıklı olarak sohbet edebilme yeteneğini kaybetmekte, kendilerine yöneltilen sorulara ve çevrelerinde gelişen olaylara yanıt vermekte güçlük çekmektedirler. Yaşın ilerlemesi, AH oluşmasında en önemli risk faktörü olmakla birlikte, yaş faktörü tek etken değildir. Yaş dışındaki en büyük risk faktörleri ise; eğitim seviyesinin düşük olması, apolipoprotein gen E4 alelleri varlığı, aile öyküsü, kardiyovasküler risk

faktörleri ve hastanın maruz kaldığı orta veya şiddetli kafa travmalarıdır [8].

Dünyada ve ülkemizde AH'na tanı koyabilmek için çeşitli kriterler ortaya konulmuştur. Bunlardan en çok bilineni Ulusal Nörolojik ve İletişim Bozuklukları ve İnme Enstitüsü (National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-NINCDS) - Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association-ADRDA)'ne bağlı bir çalışma grubu tarafından tanımlanan, kesin, mümkün ve olası tanı gruplarını içeren klinik kriterlerdir [9].

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan dünyadaki insan nüfusunun büyük bir kısmını etkileyen, en yaygın nörolojik bozukluklardan olan AH'nın, son yıllardaki hayat değişiklikleri ile bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen, salgın oranları kadar yaygın olması muhtemel görülmektedir. Dünyada 30 milyon civarında Alzheimer hastası bulunmaktadır. Türkiye'de ise, bu sayının yaklaşık 350 bin olduğu belirtilmektedir [1]. Araştırmalara göre AH, 60 yaş üstü insanlarda daha fazla görüldüğü için, yaşlı popülasyonun fazla olduğu ülkelerde hastalığın görülme oranı daha da yükselmektedir. Günümüzde de tüm dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde en hızlı artan yaş grubu 65 yaş ve üstü kişilerden oluşmaktadır. AH'nın prevalansı 65 yaş üzerinde %6-10 iken, 85 yaş üzerinde %30-47'dir. Türkiye Alzheimer Derneği ve İstanbul Üniversitesinin yaptığı ortak bir çalışmada da, İstanbul'un Kadıköy bölgesi araştırıldığında, 70 yaş üzerinde AH'nın görülme sıklığının %10 oranında olduğu bulunmuştur [10]. Prevalans, 60 yaşından sonra her beş sene bir, iki katına çıkmaktadır. Ayrıca, AH gelişiminin cinsiyete bağlı olarak da değişebileceği ve kadınlarda görülme sıklığının erkeklere oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir [10]. Türkiye'de 1960'lı yıllarda ortalama yaşam süresi 48 iken, bu rakam 2011 yılında 72'ye ulaşmıştır. Ülkemizde 65 ve üzerindeki nüfus 2012 yılında 5.682.003 kişi iken, 2016 yılında %17,1 artarak 6.651.503 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise, 2012 yılında %7,5 iken, 2016 yılında %8,3'e yükselmiştir [11]. Ayrıca DSÖ, 2050'lerde 65 yaş üstü nüfusun %20 civarında olacağını tahmin etmektedir. Bu nedenle, Türkiye'nin bu yıllarda en çok Alzheimer hastası olacak ülkeler arasında 4. sırada yer alacağı belirtilmektedir [12].

## 2. Alzheimer Hastalığının Patolojisi ile İlgili Hipotezler ve Tedavisinde Etkili Bileşikler

### 2.1. Kolinerjik Hipotez

İleri yaşta olan Alzheimer hastası bireyler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda, sürekli olarak bazal ve rostral ön beyin kolinerjik yollarında anormallikler olduğu öne sürülmüştür [13]. Bu hipotez, merkezi sinir sisteminde kolinerjik fonksiyon kaybının ileri yaş ve AH ile ilişkili bilişsel gerilemeye önemli ölçüde neden olduğunu belirtmektedir [14]. Çeşitli araştırmalar, kolin taşınmasındaki farklılıkların, asetilkolin salınımı, nikotinik ve muskarinik reseptör ekspresyonu gibi kolinerjik anormalliklerin, bilişsel işlevi olumsuz etkileyebileceğini ve bilişsel olmayan davranışsal sapmalar ile nörotik plakların birikmesine de neden olabileceğini göstermektedir [15, 16]. Bu hipotez ışığında AH'da etkili olduğu belirtilen ilaçlarla ilgili bilgiler ve kimyasal yapıları Tablo 2'de verilmektedir.

### 2.2. Amiloid Hipotezi

AH'deki ikinci temel nöropatolojik değişiklik olan amiloid plaklar, farklı morfolojik yapılarda olmakla birlikte, ana bileşeni amiloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) proteindir.  $A\beta$ , 40-42 aminoasitten oluşan bir protein olup daha büyük bir transmembran proteini olan 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış olan Amiloid Öncül Proteininden (Amyloid Precursor-Protein-APP) proteolitik yolla oluşur [25-27]. Yani,  $A\beta$ , APP'nin metabolizma ürünlerindedir (Amiloid- $\beta$  ve Presenilin proteini, APP öncü proteinin parçalarıdır). Bütün transmembran proteinlerde olduğu gibi, APP'nin de hücre içi karboksil ucu, membran içinde seyreden 28 aminoasitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu vardır.  $A\beta$ , APP'nin membran içi 28 aminoasitlik bölgesini de içeren bir parçasıdır. APP,  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretaz adları verilen bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir.  $\alpha$ -Sekretaz APP'yi, yaklaşık olarak ortasından keser. Bu kesim sonunda çözülebilir  $A\beta$  yerine, yeni bir ekstraselüler protein meydana gelir. Bu molekülün, hücre kültürlerinde nöronlar üzerine nörotrofik olumlu etkileri gösterilmiştir. Diğer iki enzim ( $\beta$  ve  $\gamma$ -sekretazlar) ise, APP'yi amino ucundan ( $\beta$ -sekretaz) veya karboksil ucundan ( $\gamma$ -sekretaz) keserek, ürün olarak  $A\beta$  oluşumuna sebep olur. Oluşan  $A\beta$ 'nin serebral arteriollerde birikmesi "amiloid anjiyopati" olarak adlandırılır.

rılır ve serebral lobe kanamalara sebep olabilir.

AH'li olguların beyinlerinde meningeal kan damarlarında da A $\beta$  tespit edilmiştir. Erken demansı olan olguların beyin dokuları ve beyin omurilik sıvısında (BOS), A $\beta$ 42 ve A $\beta$  oligomerlerinin arttığı bulunmuş ve bu düzeyler kognitif azalma ile ilişkilendirilmiştir. A $\beta$  proteininin, AH ile yakın bağlantıları sebebiyle, bu peptidi üreten proteazlar (özellikle  $\beta$ - ve  $\gamma$ - sekre-tazlar), terapötik gelişim için en önemli hedeflerden olmaktadır [28].

### 2.2.1. $\alpha$ -Sekretaz modülatörleri

APP'nin  $\alpha$ -sekretaz ile bölünmesi sonucu nöroprotektif çözünebilir APP $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) oluşur.  $\alpha$ -Sekretaz ile bölünme, A $\beta$  sekansı içinde 16. ve 17. aminoasit arasında meydana geldiğinden dolayı, A $\beta$  oluşumu engellenir.  $\alpha$ -Sekretaz ile oluşan sAPP $\alpha$ , C-terminal fragmanı olan C83 membranda tutulur. Burada,  $\gamma$ -sekretaz tarafından bölünme ile amiloidojenik olmayan peptit olan p3'ü oluşturur [29, 30]. Bu nedenle  $\alpha$ -sekretaz modülatörleri (Tablo 3) ile AH'da amiloid plak oluşumu önlenmeye çalışılmaktadır.

### 2.2.2. $\beta$ -Sekretaz inhibitörleri

Son yıllarda tanımlanan  $\beta$ -sekretaz geni karakterize edilerek, BACE (Beta-site APP Cleaving Enzyme) olarak da isimlendirilmiştir. Bu enzim, A $\beta$  oluşumunda hız sınırlayıcı enzimdir ve BACE mutasyonlarının AH ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [33].

Büyük ilaç şirketlerinin amiloid hipotezi merkezli ilaç tasarımlarında da, BACE1 inhibitörleri ilk sıralarda bulunmaktadır. BACE inhibitörü pek çok ilaç geliştirilerek AH'da etkinlikleri gösterilmiştir (Tablo 4). En son geliştirilen Atabecostat (JNJ-54861911), Umibecestat (CNP520) ve LY3202626, potansiyeli yüksek üç BACE1 inhibitörleridir [34].

### 2.2.3. $\gamma$ -Sekretaz inhibitörleri

APP dışındaki birçok substratı da kesen bu enzim ailesinin en önemlilerinden biri, Notch proteindir. Notch sinyalinin, bağışıklık sistemi ve gastrointestinal sistemin farklılaşma süreçlerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Notch'u etkilemeden, sadece APP'nin  $\gamma$ -sekretaz ile bölünmesinin seçici olarak inhibisyonu, AH tedavisine yönelik ilaç geliştirme stratejilerinde ana hedefdir [42].  $\gamma$ -Sekretazın spesifik olmayan inhibitörleri ciddi yan etkilere özellikle de gastrointestinal toksisiteye neden olabilmektedir. Bu unsur,  $\gamma$ -sekretaz inhibitörlerinin klinik çalışma-

larındaki başarısızlığa neden olabilmektedir [15]. Üzerinde çalışılan  $\gamma$ -sekretaz inhibitörü bileşiklerin yapıları Tablo 5'de verilmektedir.

### 2.2.4. RAGE antagonistleri

AGER olarak da adlandırılan RAGE (İleri glikasyon son ürünleri reseptörü), immünoglobulin süper ailesinin 35 kilodaltonluk transmembran reseptörüdür. RAGE,  $\beta$ - veya  $\gamma$ -sekretazların aktivitesini artırarak, inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi aktive etmekte ve A $\beta$  oluşumuna önemli katkıda bulunabilmektedir. RAGE'nin, bilişsel bozulma sürecine katılan A $\beta$  ve tau hiper fosforilasyonunun patogenezi için bir tetikleyici olduğu ve ayrıca AH olan kişilerin hipokampusündeki astrositlerde ve mikroglia hücrelerindeki inflamasyonu artırarak, beyne amiloid taşınmasına aracılık ettiği düşünülmektedir [46]. Preklinik ve klinik çalışmalarla, RAGE antagonistlerinin AH tedavisinde faydalı olabileceği desteklenmektedir (Tablo 6).

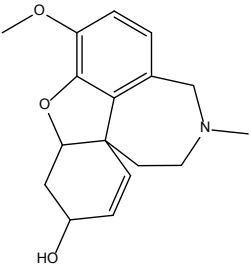
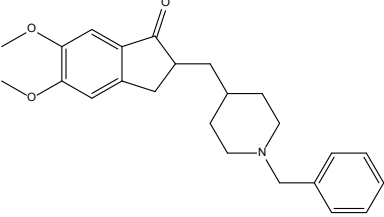
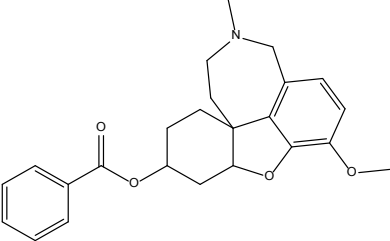
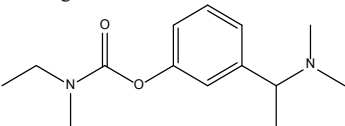
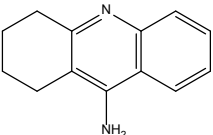
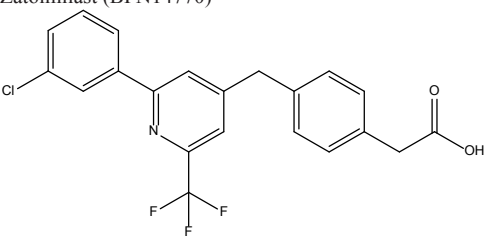
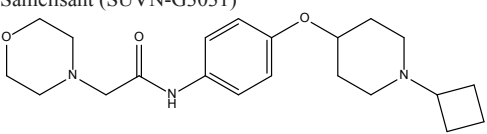
### 2.2.5. Diğer amiloid hipotezi ilaçları

Astım tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörü kromolin ile bir NSAİİ olan ibuprofenden oluşan ALZT-OP1 kombinasyonunun (Şekil 1), A $\beta$  üzerinden AH tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Fareler üzerinde yapılan deneylerde, ibuprofen'in tek başına bir etkisi olmazken, kromolinin tek başına veya ibuprofen ile kombine kullanılması ile, A $\beta$ 40 ve A $\beta$ 42 birikiminin önlenmesi, plakların mikroglia hücrelerine alınımının ve A $\beta$  agregasyonu fagositozunun arttığı bildirilmiştir [49].

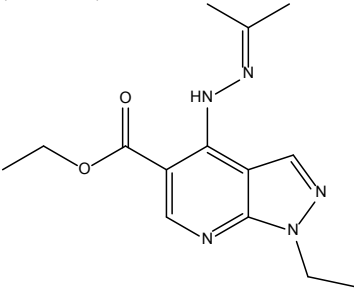
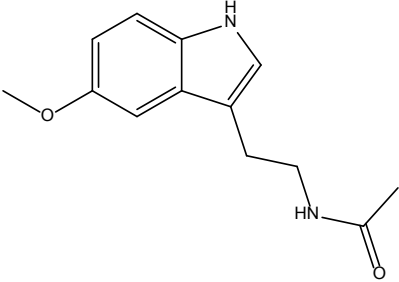
### 2.3. Tau Hipotezi

Tau, mikrotübüllere bağlı halde bulunarak onları stabilize eden ve nöronal transportu kolaylaştıran bir proteindir. AH'de bu proteinin, mikrotübüllerden ayrışarak düğümler halinde agregate olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez ile, tau proteininin anormal fosforilasyonunun, eşleştirilmiş bir sarmal filamente dönüşmesine ve nörofibril yumaklar oluşumuna neden olduğu savunulmaktadır. Bu nörofibril yumaklar, mikrotübüllerin parçalanmasına ve nöronun hareketini, esnekliğini, şeklini sağlayan ağ şeklindeki filament topluluğunun ve taşıma sisteminin yok edilmesine eşlik etmektedir. Ayrıca, hücreler arası iletişimi bozarak, hücre ölümünü tetiklemektedir [50]. Nörofibril yumakların oluşumunun, serotonerjik sinyalizasyonu bozarak, AH ile birlikte, şizofreni, depresyon ve anksiyete gibi birçok patofizyolojik duruma

**Tablo 2.** Kolinjerjik hipotez üzerinden etkili olan ilaçlar

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Galantamin</p> 	<p>1950'lerde kardelen olarak bilinen <i>Galanthus nivalis</i>'ten izole edilen bir alkaloiddir. Kan-beyin bariyerini geçebilir ve insanlarda anestezi ve nöropatik ağrının tedavisinde onlarca yıldır kullanılmaktadır. Galantamin, zayıf bir asetil kolinesteraz inhibitörü olmakla birlikte, hem nikotinik hem de muskarinik asetilkolin reseptörlerinin allosterik güçlendiricisidir [17]. Sentetik galantamin ilk olarak 2000 yılında İsveç'te AH'nın tedavisi için onaylanmıştır.</p>
<p>Donepezil</p> 	<p>Cavedo ve ark. tarafından, AH şüphesi olan kişilerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, kolinesteraz inhibitörü olan donepezilin kullanımıyla, zamanla hipokampusda olan bölgesel kortikal incelenin daha az olduğu gösterilmiştir [18, 19].</p>
<p>Memogain (GLN-1062)</p> 	<p>Kan-beyin bariyerini daha rahat geçmesi için, daha lipofilik olacak şekilde tasarlanan Galantaminin ön ilacıdır. Bu bileşik, beyne geçişi ve merkezi sinir sistemi biyoyararlanımını artırmak ve galantaminin periferik yan etkilerini azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. AH semptomatik ilaç tedavisinin ilk aşamasında açık bir tıbbi fayda sağlamıştır, ancak buna özellikle mide bulantısı, kusma ve ishal gibi rahatsız edici ve hoş olmayan gastrointestinal yan etkiler eşlik etmektedir [20].</p>
<p>Rivastigmin</p> 	<p>Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerinin geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür. Kolinesteraza bağlandıktan sonra, rivastigminin karbamat kısmı yavaşça hidroliz edilir, bölünür, bir sülfata konjuge edilir ve atılır [21]. AH'nın hafif, orta ve şiddetli evrelerinde kullanımının yanı sıra, Parkinson hastalığı (PH) ile ilişkili bunama tedavisi için de yaygın olarak kullanılmaktadır.</p>
<p>Takrin</p> 	<p>Geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. 1995 ve 1996 yıllarında Güney Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir dizi ülkede AH için tanıtılan ilk ilaçtır. Karaciğer toksisitesi nedeniyle, kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonlarının devamlı izlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri keşfedildikten sonra kullanımı büyük ölçüde durdurulmuştur [22].</p>
<p>Zatolmilast (BPN14770)</p> 	<p>Nöronlarda, cAMP'nin düzenleyicisi olan fosfodiesteraz 4D'nin (PDE4D) allosterik bir inhibitörüdür. Zhang ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan klinik öncesi çalışmada, cAMP seviyelerini yükselterek, bilişi desteklediği, uzun vadeli hipokampal güçlenmeyi ve performansını artırarak nöronları koruduğu bildirilmiştir [23]. Klinik deneylerde faz II aşamasındadır.</p>
<p>Samelisant (SUVN-G3031)</p> 	<p>AH ve şizofrenide bilişsel eksiklikleri tedavi etmek için geliştirilen, oral olarak aktif bir histamin H3 reseptör antagonistidir. Kolinjerjik, adrenerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemler üzerinde nöromodülatör fonksiyonları olan H3 reseptörleri, beyinde yaygın olarak bulunmaktadır. Preklinik olarak, bu reseptörü inhibe etmenin kolinjerjik sinyalizasyonu artırdığı, tau fosforilasyonunu azalttığı ve davranışsal eksiklikleri giderdiği gösterilmiştir [24].</p>

**Tablo 3.**  $\alpha$ -Sekretaz modülatörü bileşikler

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Etazolat hidroklorür (EHT-0202)</p> 	<p>GABA tip A (GABAA) reseptörünün modülatörü ve AH tedavisi için geliştirilen PDE4D inhibitörüdür, sAPP<math>\alpha</math> seviyelerini yükselterek <math>\alpha</math> sekretazı uyarır. Klinik öncesi çalışmalarda, yüksek sAPP<math>\alpha</math> seviyelerinden dolayı, beyin omurilik sıvısında A<math>\beta</math>42 seviyelerini azalttığı ve nöronları A<math>\beta</math>42 toksisitesine karşı koruduğu gösterilmektedir [31].</p>
<p>Melatonin</p> 	<p>Melatoninin AH patolojisindeki yararlı etkisi çok yönlüdür; bunlardan en önemlisi, metalloproteinaz ADAM10'u uyararak, APP'nin <math>\alpha</math>-sekretaz aracılığıyla kesilmesini uyarmasıdır [32].</p>

neden olduğu ileri sürülmektedir [51]. Tau hipotezi ni temel alan ilaçlar, A $\beta$  oluşumunu hedef alanlara göre daha başlangıç aşamasında olmakla birlikte, Tablo 7'de görüldüğü gibi, bu hipotez ışığında pek çok bileşik geliştirilmiştir.

## 2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stresin AH'nın ilerlemesini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir [57]. Yirmi yılı aşkın bir süredir, oksidatif stresin ve kritik rolünü gösteren çalışmalarla, AH patogenezinde önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir [58, 59]. ROS gibi serbest radikaller, atomik yörüngesinde eşleşmemiş bir elektronun varlığından dolayı oksitleyici veya indirgeyici olarak redoks reaksiyonlarına katılabilen oldukça kararsız, reaktif moleküllerdir [60]. Serbest radikaller, fizyolojik metabolik süreçlerde veya toksinler, radyasyon ve çevresel kirleticiler gibi dış patofizyolojik faktörlerin etkisiyle hücrelerde üretilmektedir [61]. AH'lı hastaların atrofik beyinlerinde, nöronal dokuda sıklıkla önemli oksidatif hasar olduğu görülmektedir [62, 63]. Oksidatif stres, AH'nın ilerlemesine şu 3 ana yolla katkıda bulunmaktadır; makromolekül peroksidasyonu, A $\beta$  metal iyonları ile redoks potansiyeli ve mitokondriyal disfonksiyon.

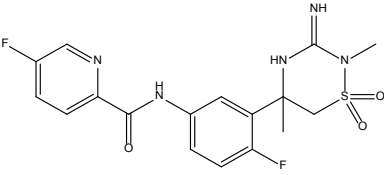
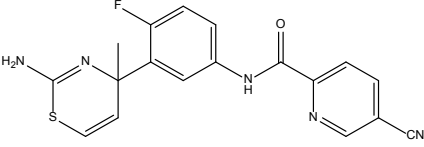
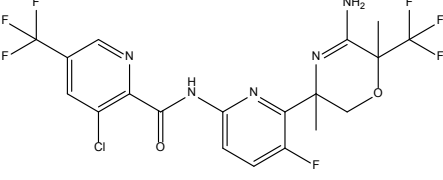
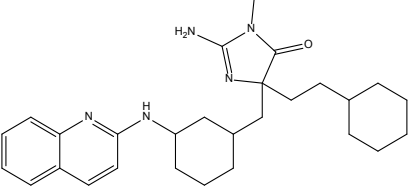
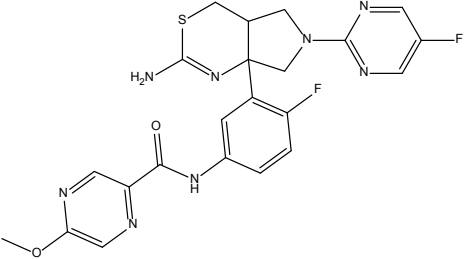
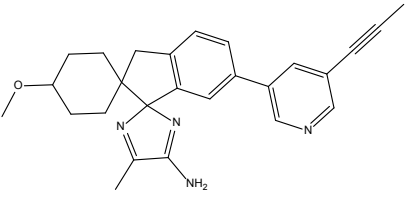
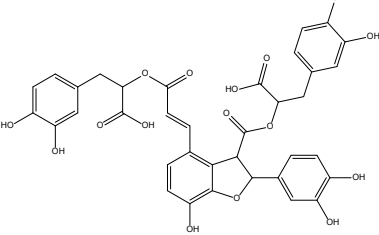
Bu yollar ile, hücre homeostazı, ROS üretimi ile A $\beta$  ve tau'ya bağlı patojenlerin oluşumu üzerinde etkilidir [57, 63]. Oksidatif stresin azaltılması ile tüm bu yollar ve sonuçları azaltılacağından, AH'nın tedavisi için etkin olabilecek ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedef olmaktadır. Bu anlamda etkin antioksidan bileşiklerden bazıları Tablo 8'de verilmektedir.

## 2.5. Eksitotoksisite Hipotezi

Glutamaterjik nöronlar, beyindeki ana uyarıcı sistemi oluşturarak, birçok nörofizyolojik fonksiyonda çok önemli bir rol oynamaktadır. Normal koşullarda glutamat, beyindeki birincil algı ve bilişte uyarıcı bir yanıt üreten ana nörotransmitterdir. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ise, eksitotoksisite adı verilen bir süreç olan nöronal disfonksiyon ve ölümle sonuçlanabilmektedir [70].

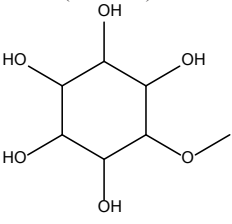
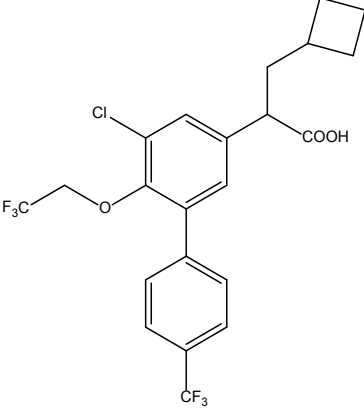
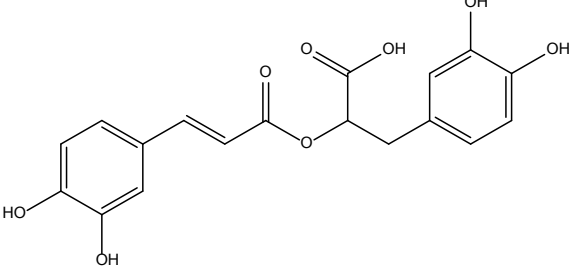
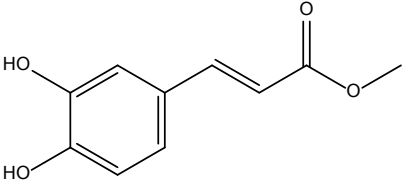
Glutamatın uyarıcı etkileri, üç ana tip iyonotropik reseptörün ve G-proteinlerine bağlı birkaç metabotropik reseptör sınıfının aktivasyonu ile aktarılır. Glutamat tarafından aktive edilen başlıca iyonotropik reseptörler; genellikle N-metil-D-aspartat (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionat ve kainat reseptörleridir. Bu iyonotropik reseptörler, çe-

**Tablo 4.**  $\beta$ -Sekretaz (BACE) inhibitörleri

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Verubecestat</p> 	<p>Preklinik çalışmalarda en gelişmiş BACE1 inhibitörü olduğu düşünülmese de rağmen, A<math>\beta</math> düzeylerini düşürmekle birlikte, bilişsel işlevler üzerine olan etkisi plasebo grubuyla karşılaştırıldığında beklenildiği gibi olmamıştır. Ayrıca, verubecestat kullanımına bağlı olarak kızarıklık, düşme ve yaralanmalar gibi bazı olumsuz etkilerin yaşandığı bildirilmiştir [35].</p>
<p>Atabecestat</p> 	<p>Hepatik enzim yükselmelerinin sayısı ve ciddiyetinde artışlardan dolayı A<math>\beta</math> düzeylerini düşürme yeteneği iyi bulunmuş olmasına rağmen sponsor, 18 Mayıs 2018'de tüm atabecestat klinik çalışmalarında tedaviyi durdurmaya karar vermiştir [36].</p>
<p>Umibecestat (CNP520)</p> 	<p>Umibecestat (CNP520), BACE1/BACE2 seçici farmakokinetiği olan bir inhibitördür. CNP520, herhangi bir yan etki olmaksızın akut ve kronik tedavide farelerde ve sıçanlarda A<math>\beta</math> düzeylerini önemli ölçüde azalttığından dolayı, Alzheimer hastalığını önlemek üzerine yapılan klinik çalışmalar için uygun bulunmuştur [37].</p>
<p>Aminohidantoin</p> 	<p>İn vitro enzimatik testlerde etkili görülmesine rağmen, hücrelerde test edildiğinde P-glikoprotein atım pompası nedeniyle, etkisinin belirgin derecede azaldığı görülmüştür [14].</p>
<p>LY3202626</p> 	<p>LY3202626 kullanımı ile plazma ve BOS'ta A<math>\beta</math>40 ve A<math>\beta</math>42 seviyelerinde doza bağlı azalmalar gözlenmiştir. BOS'taki A<math>\beta</math>40 seviyeleri, 1, 6 veya 26 mg'lık günlük dozlarda sırasıyla yaklaşık %50, %75 ve &gt;%90 oranında azalmıştır. İyi tolere edilen, güçlü, düşük dozlu, serbestçe merkezi sinir sistemine nüfuz edebilen bir BACE inhibitörü olduğu bildirilmiştir [38].</p>
<p>Lanabecestat</p> 	<p>Kandaki A<math>\beta</math>40 ve A<math>\beta</math>42 seviyelerini % 70-80 oranında azalttığı bildirilmiştir. Ancak, tedaviyle ortaya çıkan ve doza bağımlı olarak psikiyatrik advers olaylar ile birlikte, saç rengi değişiklikleri ve kilo kaybı gibi yan etkiler görülmüştür [39].</p>
<p>Salvianolik asit (SA-B)</p> 	<p>Birçok salvianolik asit (SA) türeviden bulunmakla birlikte, <math>\beta</math>-sekretaz ve <math>\gamma</math>-sekretaz inhibitör aktiviteleri değerlendirildiğinde, özellikle SA-B'nin BACE1'e karşı seçici etkisi gösterilmiştir [40]. Ayrıca, SH-SY5Y-APPsw hücrelerinde, kültür ortamındaki A<math>\beta</math>40 ve A<math>\beta</math>42 seviyelerini baskıladığı bildirilmiştir [41]. Nöral kök hücrelerinde SA-B uygulandığında, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tarafından indüklenen oksidatif stres koşullarını düzelttiği ve hücre yenilenme hızını artırdığı gözlemlenmiştir [42].</p>



**Tablo 5.**  $\gamma$ -Sekretaz inhibitörleri

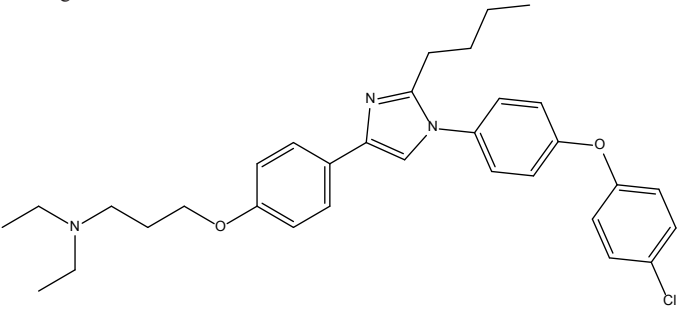
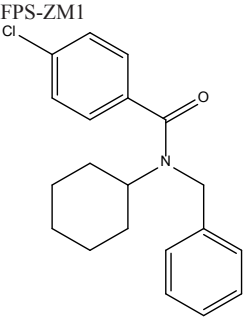
İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Pinitol (NIC5-15)</p> 	<p>Çam kabuğunda yüksek konsantrasyonlarda ve soya, keçiyoynuzu gibi birçok gıda maddesinde doğal olarak bulunan bir maddedir. İnsülin duyarlılaştırıcı etkileri ile birlikte, transgenik farelerde, NIC5-15 <math>\gamma</math>-sekretazı inhibe ederek A<math>\beta</math> üretimini azalttığı gösterilmiştir [43].</p>
<p>EVP-0015962</p> 	<p>COX üzerinde aktivitesi bulunmayan bir non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaç türevidir. AH olan fare modellerinin beyinlerinde, astrosit mikrogliyal hücrelerinde nöroinflamasyonu ve hipokampusta A<math>\beta</math>42 plak yükünü azalttığı ve korku koşullandırma testlerinde hafıza eksikliklerini doza bağımlı olarak düzelttiği bildirilmiştir. EVP-0015962, Notch substratının bölünmesini engellemeden ve toplam A<math>\beta</math> miktarını etkilemeden A<math>\beta</math>42 miktarını seçici olarak azaltmaktadır [16].</p>
<p>Rosmarinik asit (RA)</p> 	<p>A<math>\beta</math> agregasyonundaki etkisi, A<math>\beta</math>42 ile tedavi edilen PC12 kültür hücrelerin üzerinde araştırılmıştır. RA'nın ROS oluşumu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, kaspaz-3 aktivasyonu, tau protein hiperfosforilasyonu ve sonucunda oluşan sitotoksiteyi baskıladığı bildirilmiştir [44].</p>
<p>Metil kafeat</p> 	<p>Rosmarinik asitin metabolitidir. AH tedavisinde A<math>\beta</math> plaklarının agregasyonunu inhibe etmekle birlikte, aynı zamanda bu plakları ayrıştırma aktivitesi gösterdiği ortaya konulmuştur. [45].</p>

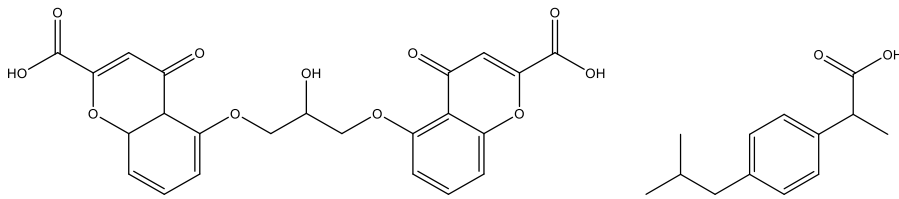
şitli katyonlara karşı geçirgen olan ligand kapılı iyon kanallarıdır [71].

Bazı nörodejeneratif hastalıklarda da aşırı glutamat ve glutamaterjik aktivite görülebilmektedir. Bu hastalıklarda, metabotropik (mGluR) reseptörler, hücre içi G-proteinleri ile bağlanmaları nedeniyle yavaş sinaptik tepkilere aracılık etmektedir. Örneğin, bir dizi alternatif olarak eklenmiş formda bulunan Grup

I reseptörleri mGluR1 ve mGluR5 alt birim alt tipleri, inositol trifosfat (IP3)/Ca<sup>2+</sup> sinyal iletim yoluna bağlanır ve böylece protein kinaz aktivasyonunu ve nöronal depolardan Ca<sup>2+</sup> salınımının uyarılmasını etkileyebilir, her ikisi de gecikmiş hücre ölümü süreçlerini tetikleyebilir [72]. Bu iyonotropik ve metabotropik reseptörler, eksitotoksiste üzerindeki rolleri nedeniyle AH için birer hedef olmakta ve bu

**Tablo 6.** RAGE antagonistleri

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Azeliragon</p> 	<p>Prelinik çalışmalarda, 1 mg/kg azeliragon ile 3 ay boyunca günde bir kez oral olarak tedavi edilen farelerde amiloid plak azalması gösterilmiştir. Bu etkiyi RAGE inhibisyonu yaparak gösterdiği ve ayrıca <math>\beta</math>-sekretaz aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Daha sonra kapsamlı olarak yapılan Faz 1 ve faz 2 çalışmaları ile tolere edilebilirliği ve güvenliği değerlendirilmiştir [47].</p>
<p>FPS-ZM1</p> 	<p>FPS-ZM1, AH için potansiyel terapötik ajanlardan biridir. A<math>\beta</math> üretimini, proinflatuar sitokin ekspresyonunu ve oksidatif stres seviyelerini azalttığı ve bilişsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir [48].</p>



Kromolin

İbuprofen

**Şekil 1.** ALZT-OP1 kombinasyonu; Kromolin ve İbuprofen'in kimyasal yapıları

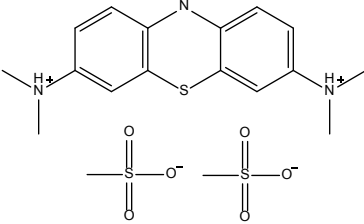
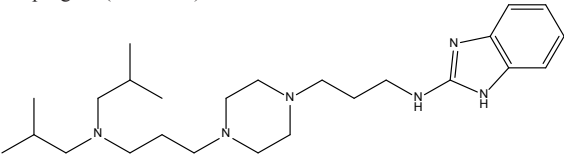
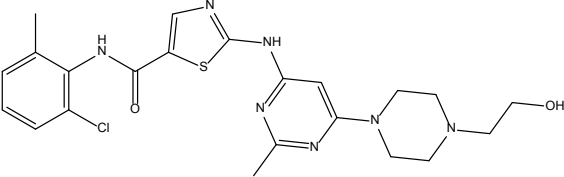
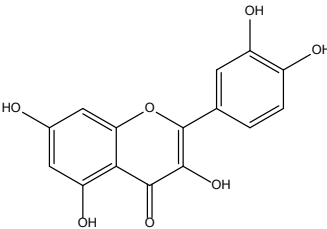
reseptörler üzerinden etkili olan ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır (Tablo 9).

## 2.6. Nöroinflamasyon Hipotezi

Nöroinflamasyon hipotezi, AH dahil olmak üzere pek çok nörodejeneratif bozukluk için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres bu hastalıkların patolojileri ile ilişkilendirilmektedir. Hafif bilişsel bozukluk ile birlikte, Alzheimer hastalarının beyinde ve BOS'unda

yüksek düzeyde pro-inflatuar araçlar bulunabilmektedir [79-82]. Akiyama ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada, interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin fazla salgılanması sonucunda, beyinde yerleşik makrofajların aktive olduğu ve bu şekilde, tümör nekrozu faktör-alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin-8 (IL-8), dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) ve A $\beta$  plakların çözünmeyen formlarının yüksek seviyeleri

**Tablo 7.** Tau hipotezi üzerinden etkili olan ilaçlar

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>LMTM (Löko-metiltiyoninyum bis(hidrometansulfonat))</p> 	<p>AH ve demans tedavisinde ikinci nesil tau protein agregasyon inhibitörüdür. Afrika'da sıtmanın yanı sıra methemoglobinemi ve diğer rahatsızlıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan eski bir ilaç olan metilen mavisinin saflaştırılmış formudur. İlacın emilimini, biyoyararlanımını ve tolere edilebilirliğini iyileştirmek üzere tasarlanmıştır. Bazı çalışmalarda metilen mavisinin, prion proteini ve TDP-43 gibi agregasyona eğilimli proteinlere karşı genel bir agregasyon önleyici etkisinin olduğu da bildirmektedir [52, 53].</p>
<p>Ezeprogind (AZP2006)</p> 	<p>Prosaposin ve progranülin, genetik olarak PH riskinde rol oynayan lizozomal proteinlerdir. Her ikisinin artan seviyeleri AH nöropatolojisi ile de ilişkilendirilmektedir [54, 55]. Benzimidazol yapısındaki bu molekülün nörotrofik faktör ve progranülinin seviyelerini arttırdığı bildirilmekte ve AH tedavisinde kullanılmak üzere, Faz 2 klinik çalışmaları devam etmektedir [55].</p>
<p>Dasatinib</p> 	<p>Dasatinib, yetişkinlerde ve çocuklarda belirli lösemi türlerinde kullanılan bir kanser ilacıdır. Kuersetin ise, antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip bir flavonoiddir. Yaşlanmış hücreler, hasara veya strese yanıt olarak hücre döngüsünü geri dönüşümsüz durdurabilirler, ancak apoptotik sürece de yıllarca direnebilirler. Bazıları pro-inflamatuar mediatörler üreterek, AH ve PH olduğu gibi, diyabet, osteoporoz, pulmoner fibrozis gibi pek çok hastalığa da yol açmaktadır.</p>
<p>Kuersetin</p> 	<p>Dasatinib, Src-tirozin kinazını inhibe ederek yaşlı hücrelerinde apoptoza neden olurken, kuersetin bunu anti-apoptotik protein Bcl-xL'yi inhibe ederek yapmaktadır. Bu şekilde, bu iki ilaç kombinasyonunun, yaşa bağlı birçok kronik hastalıkla ilişkili yaşanan hücreleri hedefleyerek ortadan kaldırdığı bildirilmektedir [56].</p>

ile nöroinflamasyonun olduğu gösterilmiştir [83]. Sonuç olarak, antiinflamatuvar stratejilerin, AH gibi nörodejeneratif hastalıkların başlamasını geciktirme veya ilerlemesini yavaşlatma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Tablo 10'da bu hipotez üzerinden antiinflamatuvar etkili anti-Alzheimer bileşiklerin yapıları ve özellikleri verilmiştir.

## 2.7. Metal İyonlarının Etkisi

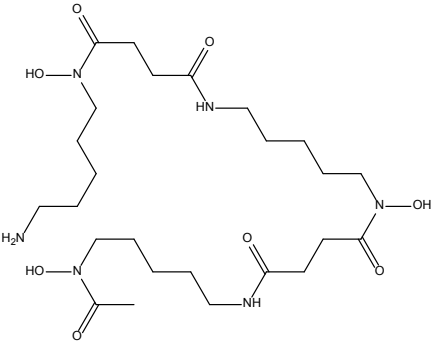
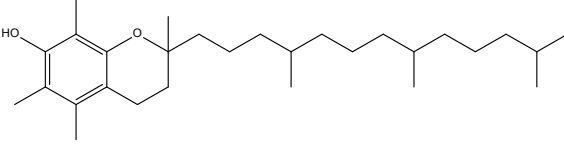
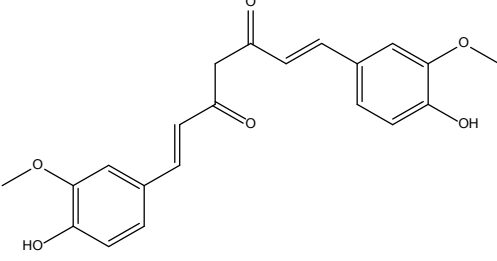
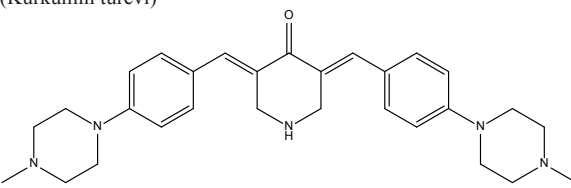
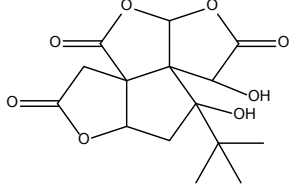
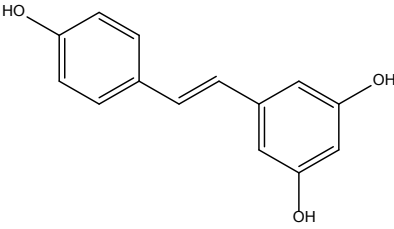
APP'de bakır, demir ve çinko gibi metallerin normal beyinlerde gözlenen seviyelerinin çok üzerinde olduğu bulunmuştur. Ölüm sonrası analizlerde bakır, demir ve çinko gibi metal iyonlarının birikiminin sırasıyla normalin 5.7, 2.8 ve 3.1 katı olduğu göz-

terilmiştir [92]. Özellikle bakır-amiloid komplekslerinin, endojen indirgeyicilerin varlığında, nöronların ölümünde önemli rol oynayan ROS'u oluşturmak üzere, dioksijenin indirgenmesini katalize ettiği düşünülmektedir [93, 94]. Bu nedenle metal şelat yapıcıların kullanılmasının, metal iyonlarının normal seviyelere düşürülmesi ve redoks stresinin azaltılmasında önemli bir yol olduğu bildirilmiştir [95-97]. Üzerinde çalışılan şelat yapıcı bileşiklerin bazıları Tablo 11'de verilmiştir.

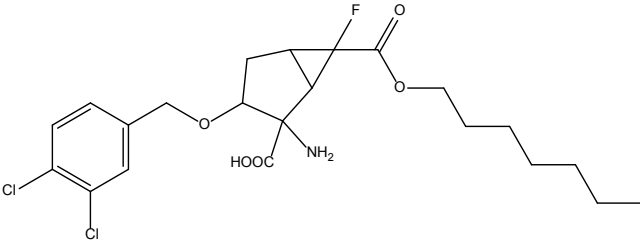
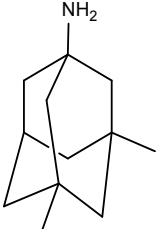
## 2.8. Mitokondriyal Kaskad Hipotezi

Mitokondrilerde oluşan serbest radikaller, karşılaş- tıkları herhangi bir molekülü okside etmek üzere,

**Tablo 8.** Oksidatif stres üzerinde etkili antioksidan bileşikler

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Deferoksamin</p> 	<p>Güçlü Fe iyonu şelatlama kapasitesine sahip bir bileşik olan deferoksaminin, beyinde metal iyonu birikimini ve A<math>\beta</math> düzeyleri ile birlikte, hastalarda bilişsel gerilemeyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir [64].</p>
<p><math>\alpha</math>-Tokoferol (vitamin E)</p> 	<p>Antioksidan aktivitesi bilinen <math>\alpha</math>-Tokoferol'un, bilişsel gerilemedeki fonksiyonel düşüşü yavaşlatarak AH tedavisi için olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [65].</p>
<p>Kurkumin</p> 	<p>Zerdeçal (<i>Curcuma longa</i>) rizomlarında bulunan hidrofobik bir polifenol bileşimidir. Kurkuminin <math>\beta</math>-diketon yapısı ve serbest radikallere etkili olan fenolik gruplarından kaynaklı antioksidan özelliği olduğu bilinmektedir [66]. Bu etkisi ile AH tedavisi için araştırılmaktadır.</p>
<p>3,5-Bis(4-(4-metilpiperazin-1-il) benziliden)-piperidin-4-on (Kurkumin türevi)</p> 	<p>2011 yılında yapılan bir çalışmada bir dizi kurkumin analogu tasarlanarak elde edilmiş ve şekilde verilen piperazin türevinin Kurkumin'e göre A<math>\beta</math> agregasyonuna karşı daha yüksek inhibitör etki sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca kurkumin'den daha iyi antioksidan ve metal şelatörü etki göstererek, metal kaynaklı A<math>\beta</math> agregasyonunu inhibe edici özelliği bulunmuştur [67].</p>
<p>Bilobalid</p> 	<p>Ginkgo biloba ağacından elde edilen ekstrede ana terpenoid olan bilobalid bileşiğinin, güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu, A<math>\beta</math> indüklenmiş toksisite ve ROS üretimini tersine çevirdiğini, A<math>\beta</math> agregasyonunu ve oksidatif kaynaklı nöronal hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir [68].</p>
<p>Resveratrol</p> 	<p>Bir stilben bileşiği olan resveratrolun, ROS kapasitesini azaltmada güçlü bir etkiye sahip olduğu ve nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. Yapılan çalışmada AH tedavisi için oral uygulama ile lipid peroksidasyonunu azalttığı ve bilişsel fonksiyonu geliştirdiği bildirilmiştir [69].</p>

**Tablo 9.** Eksitotoksosite üzerinde etkili bileşikler

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
BCI-838 	BCI-838 bir ön ilaçtır ve ester hidrolizi ile dönüştüğü asit formundaki aktif metaboliti BCI-632, Grup II metabotropik glutamat reseptörü (mGluR2/3) üzerinde etkili bir antagonisttir[73, 74]. Bir fare modelinde, öğrenme davranışı bozukluğu ve kaygıyı azalttığı bulunmuştur [75].
Memantin 	Glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinin bir antagonistidir. Orta ve ileri derecedeki AH ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda, nörotoksositeyi yavaşlatmak için kullanılmaktadır [76]. AH'nda görülen nörotoksitede rol oynadığı düşünülen, merkezi sinir sistemindeki aşırı aktif glutaminerjik sistemi NMDA reseptör aracılı antagonize etmektedir [77, 78].

proteinlere, lipitlere, karbohidratlara ve DNA'ya zarar vererek büyük oksidatif hasarlara neden olurlar ve sonuçta hücre ölümüne yol açarlar. Yaşa bağlı olarak, ROS ile birlikte oksidatif stresin seviyesindeki artış; membran lipitlerinin peroksidasyonu ve oksidasyona uğramış proteinlerin birikiminde artışlara da yol açmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte, mitokondrilerin serbest radikallerle zarar görmesi ATP üretimine engel olarak, serbest radikal oluşumunu artırır ve mitokondrial disfonksiyona yol açar. Buna bağlı olarak doku ve organların etkinliği düşerek homeostazi bozulmakta, bu da yaşlanma ve dejeneratif yaşlılık hastalıklarını tetikleyebilmektedir [103]. Bu nedenlerle bu hipotezde, mitokondrial disfonksiyonun AH etiyojisinde önemli bir rol oynadığını öne sürülmektedir [104]. AH'de mitokondrial disfonksiyonun üç ana yönü bulunmaktadır; mitokondrial fisyon/füzyondaki kusurlar; değişmiş mitokondrial biyoenerji ve mitokondrial taşımadaki kusurlar [105-107]. Mitokondrial hasarı azaltarak AH'nı önlemek ve tedavi etmek için, hücre metabolizması üzerine etkili mitokondrial koruma sağlayan bileşikler üzerinde de çalışılmaktadır (Tablo 12).

### 3. Alzheimer Tedavisi İçin Yeni Potansiyel Hibrit Bileşik Tasarımları

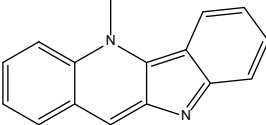
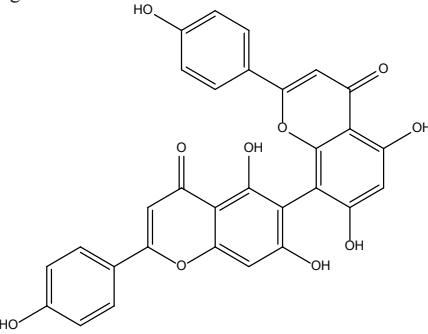
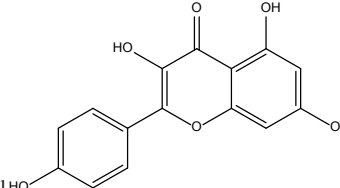
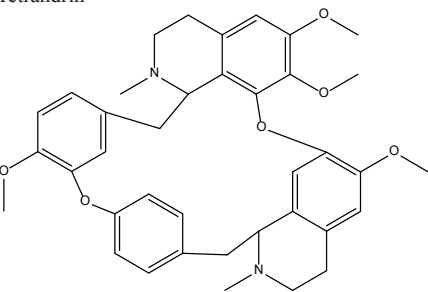
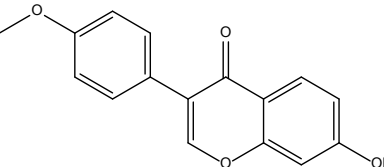
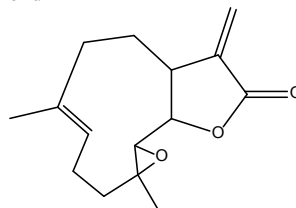
AH üzerine etkili olan birçok bileşik olmakla birlikte, hastalığın tedavisi için kesin çözüm henüz bulu-

namamıştır. Günümüzde, AH için çok fazla sayıda araştırma yapılsa da, özellikle hibrit yapıda olan yeni tasarım bileşikler üzerinde çalışılması dikkat çekmektedir.

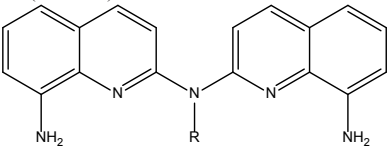
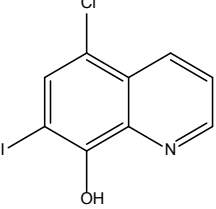
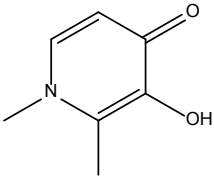
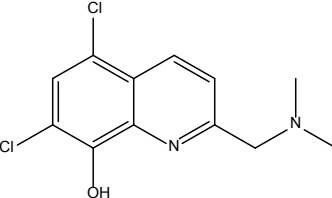
Örneğin 8-hidroksikinolin ve türevleri, metal iyonlarını, taşıdıkları oksijen ve azot atomları aracılığıyla bağlayan, iki dışı şelat yapıcı ajanlardır. Bu donör atomlar (oksijen ve azot) sayesinde, bakır (II) ve çinko (II) metalleri seçici olarak tutulduğundan dolayı, bu bileşikler tarihte pek çok alanda koruyucu olarak ve analitik amaçlı ayırıcı ajan olarak kullanılmıştır. Günümüzde ise seçici olarak şelat yapıcı etkisinden dolayı AH tedavisi için çok önemli bir hedef olmaktadır [121-123]. Bu iskelet yapısı (VK-28 gibi) ile hibriti geliştirilen Şekil 2'de verilen piperazino ve alkino türevlerinin, güçlü antinörodejeneratif etkileri olduğu bildirilmiştir [124]. VK-28'in özellikleri üzerine yapılan ilk çalışmalar, aşırı demir yüklü hastalıkların tedavisinde kullanılan deferoxamine benzer bir demir bağlama kapasitesine sahip olduğu ve kan beyin bariyerini geçebildiği ortaya koymuştur [125].

Ayrıca M-30, güçlü bir radikal temizleyici ve Rasajilin yapısındaki etkin alkil grubunu taşımasından dolayı seçici geri dönüşümsüz monoamin oksidaz (MAO) enzim inhibitörüdür [126]. MAO'ların, nörotransmitterlerin inaktivasyonunda önemli bir role sahip olması nedeniyle, MAO disfonksiyonunun bir dizi nörolojik bozukluktan sorumlu olduğu düşü-

**Tablo 10.** Nöroinflamasyon hipotezi üzerinden etkili bileşikler

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Kriptolepin</p> 	<p>Cryptolepis sanguinolenta'da bulunan bir alkaloid olan kriptolepinin, sıçan mikrogliasında, TNF<math>\alpha</math>, IL-6, IL-1<math>\beta</math>, nitrik oksit (NO) ve Prostaglandin E2 (PGE2) seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada bileşiğin, mikroglia'daki nükleer faktör-kappa B (NF-<math>\kappa</math>B), p38 mitojen aktif protein kinazların (MAPK) aktivasyonunu engelleyerek inflamasyon oluşumuna engel olduğu gösterilmiştir [84].</p>
<p>Agatisflavon</p> 	<p>Anacardium occidentale'den izole edilen bir biflavonoid olan agatisflavon üzerinde yapılan deneylerde, formononetin benzeri sonuçlar elde edilmiştir [85, 86].</p>
<p>Kemferol</p> 	<p>NF-<math>\kappa</math>B ve p38 MAPK'yı içeren mekanizmalar yoluyla BV-2 mikroglial hücrelerinde, indüklenen proinflamatuvar mediyatörleri azaltarak nöroinflamasyonu inhibe ettiği gösterilen bir flavonoldür [87].</p>
<p>Tetrandrin</p> 	<p>Bisbenzilizokolinin yapısında bir alkaloiddir ve fibriller A<math>\beta</math> ile aktive edilen BV-2 mikroglia'da NF-<math>\kappa</math>B aracılığıyla antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan deneylerde NF-<math>\kappa</math>B aktivasyonunu inhibe ederek, hipokampal nöroinflamasyonu azalttığı bildirilmiştir [88, 89].</p>
<p>Formononetin</p> 	<p>Trifolium pratense'deki bir izoflavon olan formononetin gibi birçok polifenolün, BV-2 mikroglia'da NF-<math>\kappa</math>B aktivasyonunu azaltarak nöroinflamasyonu inhibe ettiği ortaya konulmuştur [90].</p>
<p>Partenolid</p> 	<p>Tanacetum parthenium'da bulunan biyolojik olarak aktif bir seskiterpen lakton olan Partenolidin, farelerin kortikal ve hipokampal bölgelerinde bilişsel işlevi iyileştirdiği ve TNF-<math>\alpha</math> ve IL-6 düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir [91].</p>

**Tablo 11.** Metal şelat yapıcı bileşikler

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Bis(8-amino)kinolin türevleri</p>  <p>R: 1 <math>-(CH_2)_3OH</math>                  2 <math>-(CH_2)_3N(CH_3)_2</math>                  PA1637 <math>-(CH_2)_3CH_3</math></p>	<p>Nguyen ve ark. tarafından, şelatlama seçiciliğini arttırmak için bir dizi N4-tetradentat yapıda bis(8-amino)kinolin türevi tasarlanmıştır. Kan-beyin bariyerini geçebilecek şekilde tasarlanan bu bis(8-amino)kinolinlerden özellikle şekilleri verilen 1, 2 ve PA1637 bileşikleri, bakır ile şelat yapmak için spesifik olduğu gösterilmiştir [97-99].</p>
<p>Kliokinol (CQ)</p> 	<p>8-Hidroksikinolin türevi olan CQ, demir, bakır ve çinko şelatörü olarak AH tedavisi için klinik deneylerde test edilmiştir. Bakır(II) iyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturmaktadır. APP'yi aşırı eksprese eden nöroblastom hücrelerine, CQ ve bakır(II) ile birlikte verildiğinde, bu hücrelere kıyasla kliokinol verilmemiş kontrol hücrelerindeki bakır seviyeleri yaklaşık 100 kat fazla görülmüştür. Bununla birlikte CQ ile tedavi, Aβ miktarında yaklaşık 85-90'lık bir azalma ile sonuçlanmıştır [100].</p>
<p>Deferipron</p> 	<p>Hemosideroz ve Friedreich ataksisi gibi aşırı demir yükü bozukluklarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir metal şelatördür. 2017 yılında yapılan bir çalışma, deferipron tedavisinin, motor fonksiyonları geliştirdiği, Aβ birikimini azalttığı ve hafıza bozukluğunu hafiflettiği bulunmuştur [101].</p>
<p>PBT2</p> 	<p><b>İkinci nesil</b> 8-Hidroksikinolin analogu olan bileşik, kan beyin bariyeri geçirgenliği artırılmış bir bakır ve çinko iyonoforu olarak tasarlanmıştır. AH transgenik fare modeline oral olarak verilen PBT2'nin, beyinde çözünür interstisyel Aβ miktarını önemli ölçüde azalttığı ve bilişsel performansını geliştirerek CQ'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Beyine geçişin artması ile iyonoforik etkinin güçlendiği ve AH için umut vadeden bir bileşik olduğu öne sürülmüştür [102].</p>

nülmektedir. Bu nedenle MAO-A inhibitörleri depresyonu, MAO-B inhibitörleri AH ve PH'nı tedavi etmek için kullanılmaktadır [127]. M30 ve HLA-20'nin, AH, PH ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların in vitro ve in vivo modellerinde nöroprotektif ve nörorestoratif etkilerinin olduğu gösterilmiştir [128-130].

Yine HLA-20A olarak bilinen hibrit yapıdaki proşelator, HLA-20'den hareketle Fridkin tarafından ön ilaç olarak geliştirilmiştir [131]. HLA-20A, Rasajilin, VK-28'in farmakoforlarını ve AH ve PH tedavisi için bir kolinerjik ajan olan Rivastigmin'in karbamoil grubunu birleştirmesiyle elde edilmiştir. Özellikle karbamoil kısmı, daha fazla lipofiliklik, düşük toksisite ve Asetilkolinesteraz enzim inhibitör (AChE) aktivitesi sağlamakta, ayrıca metal iyonlarını şelat-

lamak için anahtar bir atom olan fenolik grubunu maskeleyerek korumaktadır. Asetilkolinesterazın inhibisyonu için, APP ve Aβ oranının azalmasını sağlayan, oksidatif stresi baskılayabilen ve beyindeki metal iyonlarını (Fe, Cu ve Zn) baskılayabilen şelatörün, öncelikle karbamoil ucundan hidrolizle aktif olması gerekmektedir [131].

Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, AH'nın en sık görülen psikiyatrik semptomlarından biri olan depresyonu önlemek için Vilazodon bileşiğinin farmakoforu ile, RAGE'nin bloke edilerek Aβ tarafından indüklenen nöronal toksisiteyi önleyebilmek için etkin olan Azeliragon bileşiğini farmakofor kısmı hibritleştirilmiştir. Böylece hem depresyon semptomları hem de Aβ agregasyonunu önleyebilen hibrit bir molekül elde edilmiştir [132].

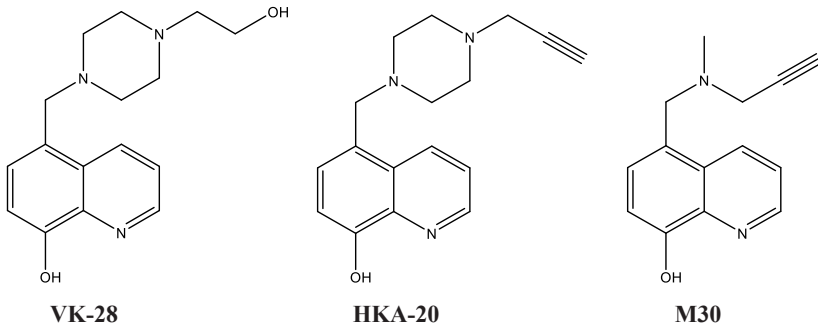
**Tablo 12.** Mitokondriyal disfonksiyon üzerine etkili bileşikler

İlacın Adı ve Kimyasal Yapısı	Özellikleri
<p>Metformin</p>	<p>Metformin kan beyin bariyerini geçer ve nöroprotektif bir etki uygulayarak hareket eder. Ayrıca nörojenizi kolaylaştırabilir ve mekansal hafıza gelişimini artırabilir. Bilişsel ve davranışsal değişikliklere ek olarak, son bulgular metforminin beyin hasarının (metabolik işlev bozukluğu, sinaptik distrofi ve hücrel kayıp) ayırt edici özelliklerini düzelterek nöroprotektif bir rol oynayabileceğini göstermektedir [108]&gt;.</p>
<p>Mdivi-1</p>	<p>Yapılan bir çalışmada, mitokondriyal bölünme inhibitörü olduğu keşfedilen Mdivi-1 bileşiğinin, test edilen birden fazla hücre tipinde, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kompleks I aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur [109]. Ayrıca AH olan farelerde Mdivi-1 tedavisinin, N2a hücrelerinde Aβ42 ile indüklenen mitokondriyal ve sinaptik toksisitelere karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir [110].</p>
<p>CP2</p>	<p>CP2 kodlu trisiklik piron yapısında bir bileşiğin, MC65 hücrelerinde hücre ölümünü azalttığı ve in vitro olarak Aβ agregasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur [111]. Ayrıca CP2'nin, bir Açıl-KoA-kolesterol açıltransferaz inhibitörü olduğu ve mitokondriyal ROS oluşumuna neden olan kompleks I aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir [112-114].</p>
<p>Sodyum Oligomannat (GV-971)</p> <p><math>n=1-9</math>; <math>m=0-2</math>; <math>m'=0-1</math></p>	<p>Farelerde, proinflatuar Th1 hücrelerinin beyine girmesini ve nöroinflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, GV-971'in Çin'de yapılan faz 3 denemesinde Alzheimer hastalarında bilişsel işlevleri iyileştirdiği ve 2019'da AH tedavisi için onaylandığı bilinmektedir [115-119].</p>
<p>S-equol</p>	<p>AH olan kadınlarda, östrojen reseptör agonisti olan soyadan elde edilen izoflavon bileşen S-equol uygulanmış ve doğrudan mitokondriyi hedef alan bir biyomarker olan platelet mitokondri sitokrom oksidaz aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada, enzim aktivitesini değiştirmedeği bulunmuş ve çalışmanın daha kapsamlı olarak devam edilmesi gerektiği önerilmiştir [120].</p>

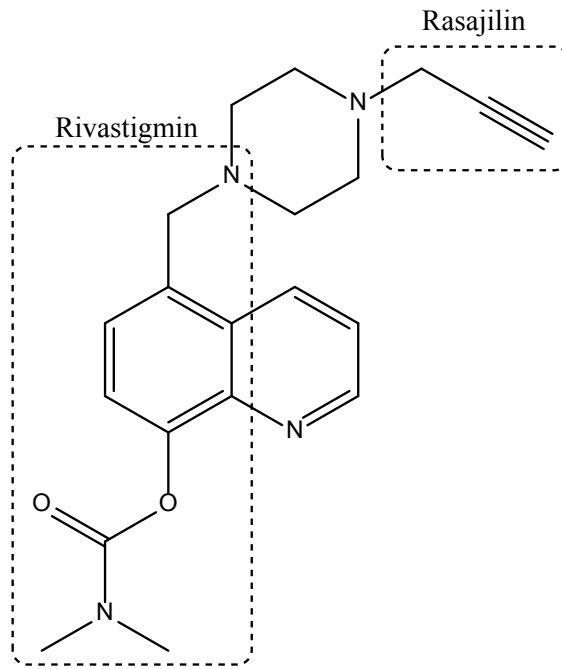
Karbazol iskeleti, bir dizi biyolojik aktiviteye sahip olan ve birçok fitokimyasalda yaygın olarak bulunan önemli bir heterosiklik yapıdır. Karbazol türevlerinin, kolinesteraz inhibitörü, Aβ agregasyon inhibi-

törü, ROS türlerine ve oksidatif hasara karşı nöron koruyucu aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Yine lipofilik iskelete sahip olan stilben türevlerinin çoğunun anti-Alzheimer özellikleri göze çarpmakta-

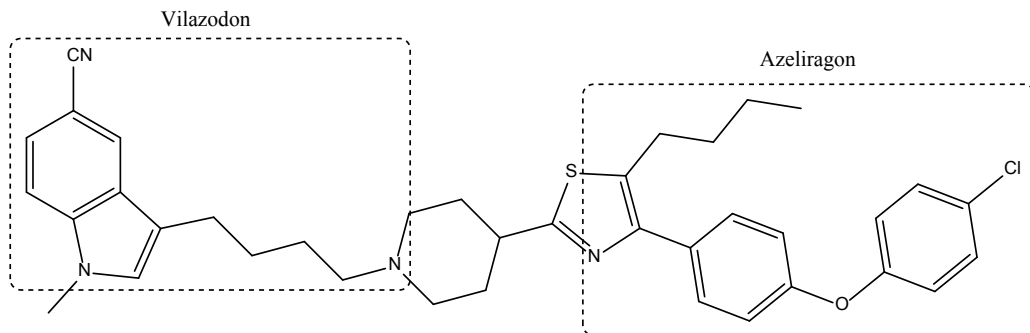




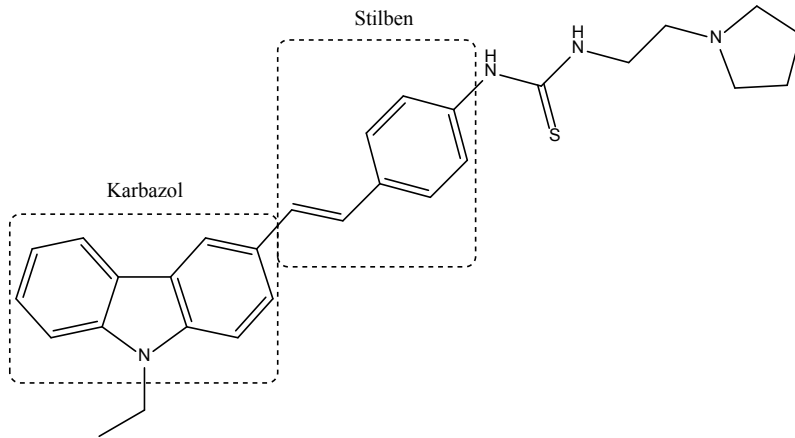
Şekil 2. VK-28, HLA-20 ve M30 hibrit bileşiklerinin yapıları



Şekil 3. HLA-20A bileşiğinin kimyasal yapısı



Şekil 4. Vilazodon ve Azeliragon bileşiklerinden geliştirilen hibrit molekül



Şekil 5. Karbazol ve Stilben halkalarından oluşan hibrit molekül

dır. Bu bilgiler ışığında, Patel ve ark. bu iki yapıyı hibritleştirerek anti-Alzheimer etkili yeni bir molekül tasarlamışlardır [133].

Bunlar gibi birçok etkin molekülün geliştirilmesi ile, birden fazla hipotez üzerinde etkili olabilecek daha etkin anti-Alzheimer bileşiklerin elde edilmesi AH'nın radikal tedavisi için umut vermektedir.

#### 4. Sonuç

Günümüzde oldukça yaygın görülen bir demans türü olan AH'nın, multifaktöriyel bir bozukluk olması ve patogeneğinde birçok farklı mekanizmanın rol oynaması nedeniyle radikal tedavisinin zor olması kaçınılmazdır. Beyin hücreleri üzerindeki zarar verici etkileri nedeniyle, özellikle düşünce, hafıza ve davranış fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmekle birlikte, zamanla pek çok organın fonksiyonunun azalmasına da yol açabilmektedir. Bu kadar kompleks bir hastalığın tedavisi de aynı şekilde zor ve karmaşık olmaktadır. Dünya çapında insan ömrünün giderek uzaması da göz önüne alındığında, yaşla birlikte görülme ihtimalinin arttığı bu hastalığın daha da yaygınlaşacağı ve tedavisi için, çok daha fazla ilaç ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulacağı açıktır.

Bu çalışmada, tedavideki sıkıntıları anlamak ve iyileştirmek için AH'nı hastalığını daha iyi tanımlamak adına, tanı kriterleri, hastalığın patofizyolojisi ile ilgili öne sürülen hipotezler ve buna bağlı olarak geliştirilen etkin bileşiklerin yapıları ve özellikleri hakkında bilgiler verilmiştir. AH'nın tedavisi için pek çok çalışma yapılmakla birlikte, önerilen hipotezlerin bir kısmını etkileyen hibrit bileşikler üzerinde durulmakta ve bu şekilde daha etkin ilaçlar geliştiril-

meye çalışılmaktadır.

Derlenen ve sunulan tüm bu verilerin ışığında, AH'nın ve anti-Alzheimer etkili ilaçların yapılarının ve etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılacağı ve bu çalışmanın, bu alanda yapılacak olan yeni ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarına da kaynak olacağı düşünülmektedir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım –Ö.T. ; Literatür Tarama, Veri Toplama ve Kaynaklar - R.Y. ; Yorumlama, Yazma ve Düzenleme – Ö.T, R.Y.

#### Kaynaklar

1. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(1):67-76. <https://doi.org/10.1177/1533317507310570>
2. Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni. Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, T.C. Aile Ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı; Eylül 2022. [cited May 2023]. Available from: [https://www.aile.gov.tr/media/120191/eyhgm\\_istatistik\\_bulteni\\_eyul2022.pdf](https://www.aile.gov.tr/media/120191/eyhgm_istatistik_bulteni_eyul2022.pdf).
3. Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolü. vol. 1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; Türkiye, 2020.

4. Cankurtaran M, Artoğul S. Demans ve Alzheimer Hastalığı. [cited May 2023]. Available from: [http://www.eczaakademi.org/images/upld2/ecza\\_akademi/makale/20110113040255demans\\_alzheimer.pdf](http://www.eczaakademi.org/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110113040255demans_alzheimer.pdf)
5. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci.* 2011;32(2):275-9. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0454-7>
6. Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. *Arch Med Res.* 2012;43(8):595-9. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.11.008>
7. Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry.* 2019;72: (3-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015>
8. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22(2 Dementia):419-34. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000307>
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-44. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
10. Selekler K. Alois Alzheimer and Alzheimer's Disease. *Türk Geriatri Dergisi.* 2010;13(3)(9-14). Available from: [https://geriatri.dergisi.org/uploads/pdf/pdf\\_TJG\\_508.pdf](https://geriatri.dergisi.org/uploads/pdf/pdf_TJG_508.pdf)
11. İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. Türkiye İstatistik Kurumu, Yayın tarihi: 16 Mart 2017. [cited May 2023]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2016-24644>.
12. Hussein S. Türkiye için Demans Bakım Modeli. 2016: Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. [cited May 2023]. Available from: <https://aile.gov.tr/media/100413/annex-14-5-2-2-models-of-services-for-dementia-sh.pdf>
13. Ghosh AK, Osswald HL. BACE1 (beta-secretase) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Chem Soc Rev.* 2014;43(19):6765-813. <https://doi.org/10.1039/c3cs60460h>
14. Caldwell JP, Mazzola RD, Durkin J, Chen J, Chen X, Favreau L, et al. Discovery of potent iminoheterocycle BACE1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(23):5455-9. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.006>
15. Irajı A, Khoshneviszadeh M, Firuzi O, Khoshneviszadeh M, Edraki N. Novel small molecule therapeutic agents for Alzheimer disease: Focusing on BACE1 and multi-target directed ligands. *Bioorg Chem.* 2020;97(103649). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103649>
16. Rogers K, Felsenstein KM, Hrdlicka L, Tu Z, Albayya F, Lee W, et al. Modulation of gamma-secretase by EVP-0015962 reduces amyloid deposition and behavioral deficits in Tg2576 mice. *Mol Neurodegener.* 2012;7:61. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-7-61>
17. Vasilenko ET, Tonkopii VD. Characteristics of galanthamine as a reversible inhibitor of cholinesterase. *Biokhimiia.* 1974;39(4):701-3. PMID: 4441566
18. Cavado E, Grothe MJ, Colliot O, Lista S, Chupin M, Dormont D, et al. Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized Donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):11706. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09780-3>
19. Cavado E, Dubois B, Colliot O, Lista S, Croisile B, Tisserand GL, et al. Reduced Regional Cortical Thickness Rate of Change in Donepezil-Treated Subjects With Suspected Prodromal Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(12):e1631-e8. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10413>
20. Maelicke A, Hoeffle-Maas A, Ludwig J, Maus A, Samochocki M, Jordis U, et al. Memogain is a galantamine pro-drug having dramatically reduced adverse effects and enhanced efficacy. *J Mol Neurosci.* 2010;40(1-2):135-7. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9269-5>
21. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4(CD001191):1465-1858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191>
22. Patocka J, Jun D, Kuca K. Possible role of hydroxylated metabolites of tacrine in drug toxicity and therapy of Alzheimer's disease. *Curr Drug Metab.* 2008;9(4):332-5. <https://doi.org/10.2174/138920008784220619>
23. Zhang C, Xu Y, Chowdhary A, Fox D, 3rd, Gurney ME, Zhang HT, et al. Memory enhancing effects of BPN14770, an allosteric inhibitor of phosphodiesterase-4D, in wild-type and humanized mice. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(11):2299-309. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0178-6>
24. Benade VS, Daripelli S, Thentu JB, Manoharan A, Medapati RB, Subramanian R, et al. Suvn-g3031, an h3 receptor inverse agonist, produces procognitive effects without affecting sleep in preclinical models. *Alzheimer's & Dementia.* 2015;11(7S-10): 475. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.525>
25. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885-90. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4)
26. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122(3):1131-5. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91209-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91209-9)
27. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer's

- imer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(12):4245-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.12.4245>
28. Wolfe MS. Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential. *J Med Chem*. 2001;44(13):2039-60. <https://doi.org/10.1021/jm0004897>
  29. Postina R. Activation of alpha-secretase cleavage. *J Neurochem*. 2012;120(Suppl 1):46-54. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07459.x>
  30. Sahlin C, Lord A, Magnusson K, Englund H, Almeida CG, Greengard P, et al. The Arctic Alzheimer mutation favors intracellular amyloid-beta production by making amyloid precursor protein less available to alpha-secretase. *J Neurochem*. 2007;101(3):854-62. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04443.x>
  31. Uddin MS, Kabir MT, Jeandet P, Mathew B, Ashraf GM, Perveen A, et al. Novel Anti-Alzheimer's Therapeutic Molecules Targeting Amyloid Precursor Protein Processing. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;7039138. <https://doi.org/10.1155/2020/7039138>
  32. Tang BL. Enhancing alpha-secretase Processing for Alzheimer's Disease-A View on SFRP1. *Brain Sci*. 2020;10(2):122. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020122>
  33. Liu HC, Leu SJ, Chang JG, Sung SM, Hsu WC, Lee LS, et al. The association of beta-site APP cleaving enzyme (BACE) C786G polymorphism with Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2003;961(1):88-91. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03849-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03849-0)
  34. Prati F, Bottegoni G, Bolognesi ML, Cavalli A. BACE-1 Inhibitors: From Recent Single-Target Molecules to Multitarget Compounds for Alzheimer's Disease. *J Med Chem*. 2018;61(3):619-37. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00393>
  35. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1691-703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706441>
  36. Novak G, Streffer JR, Timmers M, Henley D, Brashear HR, Bogert J, et al. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020;12(58). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00614-5>
  37. Machauer R, Lueoend R, Hurth K, Veenstra SJ, Rueeger H, Voegtle M, et al. Discovery of Umibecestat (CNP520): A Potent, Selective, and Efficacious beta-Secretase (BACE1) Inhibitor for the Prevention of Alzheimer's Disease. *J Med Chem*. 2021;64(20):15262-79. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01300>
  38. Willis BA, Lowe SL, Daugherty LL, Dean RA, English B, Ereshefsky L, et al. P1-044: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of LY3202626, a Novel Bace1 Inhibitor, in Healthy Subjects and Patients with Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(7S-8). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.791>
  39. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. 2020;77(2):199-209. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3988>
  40. Durairajan SSK, Chirasani VR, Shetty SG, Iyaswamy A, Malampati S, Song J, et al. Decrease in the Generation of Amyloid-beta Due to Salvianolic Acid B by Modulating BACE1 Activity. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(11):1229-37. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170417103003>
  41. Lin YH, Liu AH, Wu HL, Westenbroek C, Song QL, Yu HM, et al. Salvianolic acid B, an antioxidant from *Salvia miltiorrhiza*, prevents Aβ(25-35)-induced reduction in BPRP in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;348(2):593-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.110>
  42. Zhou Y, Li W, Xu L, Chen L. In *Salvia miltiorrhiza*, phenolic acids possess protective properties against amyloid beta-induced cytotoxicity, and tanshinones act as acetylcholinesterase inhibitors. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011;31(3):443-52. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.02.006>
  43. Pitt J, Thorner M, Brautigan D, Larner J, Klein WL. Protection against the synaptic targeting and toxicity of Alzheimer's-associated Aβ oligomers by insulin mimetic chiro-inositols. *FASEB J*. 2013;27(1):199-207. <https://doi.org/10.1096/fj.12-211896>
  44. Iuvone T, De Filippis D, Esposito G, D'Amico A, Izzo AA. The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317(3):1143-9. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.099317>
  45. Airoidi C, Sironi E, Dias C, Marcelo F, Martins A, Rauter AP, et al. Natural compounds against Alzheimer's disease: molecular recognition of Aβ1-42 peptide by *Salvia sclareoides* extract and its major component, rosmarinic acid, as investigated by NMR. *Chem Asian J*. 2013;8(3):596-602. <https://doi.org/10.1002/asia.201201063>
  46. Lue LF, Yan SD, Stern DM, Walker DG. Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4(3):249-66. <https://doi.org/10.2174/1568007054038210>
  47. Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, Valcarce C, Dunn I, Altstiel L. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cogniti-

- on in Mild Alzheimer's Disease. The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease. 2018;1-6. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.18>
48. Hong Y, Shen C, Yin Q, Sun M, Ma Y, Liu X. Effects of RA-GE-Specific Inhibitor FPS-ZM1 on Amyloid- $\beta$  Metabolism and AGEs-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Rat Hippocampus. *Neurochemical Research*. 2016;41(5):1192-9. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1814-8>
49. Zhang C, Griciuc A, Hudry E, Wan Y, Quinti L, Ward J, et al. Cromolyn Reduces Levels of the Alzheimer's Disease-Associated Amyloid beta-Protein by Promoting Microglial Phagocytosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1144. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19641-2>
50. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian J Psychiatry*. 2009;51(1):55-61. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.44908>
51. Wirth A, Holst K, Ponimaskin E. How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons. *Prog Neurobiol*. 2017;151:35-56. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.007>
52. Arai T, Hasegawa M, Nonoka T, Kametani F, Yamashita M, Hosokawa M, et al. Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLN and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology*. 2010;30(2):170-81. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2009.01089.x>
53. Cavaliere P, Torrent J, Prigent S, Granata V, Pauwels K, Pastore A, et al. Binding of methylene blue to a surface cleft inhibits the oligomerization and fibrillization of prion protein. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(1):20-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.09.005>
54. Oji Y, Hatano T, Ueno SI, Funayama M, Ishikawa KI, Okuzumi A, et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain*. 2020;143(4):1190-205. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa064>
55. Valdez C, Ysselstein D, Young TJ, Zheng J, Krainc D. Progranulin mutations result in impaired processing of prosaposin and reduced glucocerebrosidase activity. *Hum Mol Genet*. 2020;29(5):716-26. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz229>
56. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*. 2020;288(5):518-36. <https://doi.org/10.1111/joim.13141>
57. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2012;7(5):376-85. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009>
58. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2018;14:450-64. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>
59. Choi BH. Oxidative stress and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1995;16(4):675-8. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00065-m](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00065-m)
60. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(8):118-26. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
61. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R18-36. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00327.2006>
62. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
63. Gella A, Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adh Migr*. 2009;3(1):88-93. <https://doi.org/10.4161/cam.3.1.7402>
64. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, Bell MY, Smith WL, Kalow W, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet*. 1991;337(8753):1304-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92978-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92978-b)
65. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014;311(1):33-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282834>
66. Ak T, Gulcin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact*. 2008;174(1):27-37. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.05.003>
67. Chen SY, Chen Y, Li YP, Chen SH, Tan JH, Ou TM, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of curcumin analogues as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(18):5596-604. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.033>
68. Yao Z, Drieu K, Papadopoulos V. The Ginkgo biloba extract EGB 761 rescues the PC12 neuronal cells from beta-amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of beta-amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands. *Brain Res*. 2001;889(1-2):181-90. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03131-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03131-0)
69. Kumar A, Naidu PS, Seghal N, Padi SS. Neuroprotective effects of resveratrol against intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Pharmacology*. 2007;79(1):17-26. <https://doi.org/10.1159/000097511>
70. Sims NR, Zaidan E. Biochemical changes associated with selective neuronal death following short-term cerebral ischaemia. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995;27(6):531-50. [https://doi.org/10.1016/1357-2725\(95\)00026-L](https://doi.org/10.1016/1357-2725(95)00026-L)

71. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:S23-32. <https://doi.org/10.1002/gps.938>
72. Friedman LK. Calcium: a role for neuroprotection and sustained adaptation. *Mol Interv*. 2006;6(6):315-29. <https://doi.org/10.1124/mi.6.6.5>
73. Yoshimizu T, Chaki S. Increased cell proliferation in the adult mouse hippocampus following chronic administration of group II metabotropic glutamate receptor antagonist, MGS0039. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;315(2):493-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.01.073>
74. Kim SH, Steele JW, Lee SW, Clemenson GD, Carter TA, Treuner K, et al. Proneurogenic Group II mGluR antagonist improves learning and reduces anxiety in Alzheimer Abeta oligomer mouse. *Mol Psychiatry*. 2014;19(11):1235-42. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.87>
75. Perez-Garcia G, De Gasperi R, Gama Sosa MA, Perez GM, Otero-Pagan A, Tschiffely A, et al. PTSD-Related Behavioral Traits in a Rat Model of Blast-Induced mTBI Are Reversed by the mGluR2/3 Receptor Antagonist BCI-838. *eNeuro*. 2018;5(1):1-15. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0357-17.2018>
76. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2003;9(3):275-308. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00254.x>
77. Wong KH, Riaz MK, Xie Y, Zhang X, Liu Q, Chen H, et al. Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):381. <https://doi.org/10.3390/ijms20020381>
78. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(1):3-47. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199901\)14:1<3::aid-gps897>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199901)14:1<3::aid-gps897>3.0.co;2-7)
79. Perlmutter LS, Barron E, Chui HC. Morphologic association between microglia and senile plaque amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1990;119(1):32-6. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90748-x](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90748-x)
80. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Microglial interleukin-1 alpha expression in brain regions in Alzheimer's disease: correlation with neuritic plaque distribution. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1995;21(4):290-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1995.tb01063.x>
81. Laske C, Stransky E, Hoffmann N, Maetzler W, Straten G, Eschweiler GW, et al. Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in plasma and CSF of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7(5):409-14. <https://doi.org/10.2174/156720510791383813>
82. Venegas C, Heneka MT. Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol*. 2017;101(1):87-98. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0416-204R>
83. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21(3):383-421. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00124-x](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00124-x)
84. Olajide OA, Bhatia HS, de Oliveira AC, Wright CW, Fiebich BL. Inhibition of Neuroinflammation in LPS-Activated Microglia by Cryptolepine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;459723. <https://doi.org/10.1155/2013/459723>
85. Velagapudi R, El-Bakoush A, Olajide OA. Activation of Nrf2 Pathway Contributes to Neuroprotection by the Dietary Flavonoid Tiliroside. *Mol Neurobiol*. 2018;55(10):8103-23. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0975-2>
86. Velagapudi R, Ajileye OO, Okorji U, Jain P, Aderogba MA, Olajide OA. Agathisflavone isolated from *Anacardium occidentale* suppresses SIRT1-mediated neuroinflammation in BV2 microglia and neurotoxicity in APPSwe-transfected SH-SY5Y cells. *Phytother Res*. 2018;32(10):1957-66. <https://doi.org/10.1002/ptr.6122>
87. Park SE, Sapkota K, Kim S, Kim H, Kim SJ. Kaempferol acts through mitogen-activated protein kinases and protein kinase B/AKT to elicit protection in a model of neuroinflammation in BV2 microglial cells. *Br J Pharmacol*. 2011;164(3):1008-25. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01389.x>
88. He FQ, Qiu BY, Zhang XH, Li TK, Xie Q, Cui DJ, et al. Tetrandrine attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation via inhibiting NF-kappaB activation in a rat model of Alzheimer's disease induced by amyloid-beta(1-42). *Brain Res*. 2011;1384:89-96. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.103>
89. He FQ, Qiu BY, Li TK, Xie Q, Cui DJ, Huang XL, et al. Tetrandrine suppresses amyloid-beta-induced inflammatory cytokines by inhibiting NF-kappaB pathway in murine BV2 microglial cells. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(9):1220-5. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.03.023>
90. El-Bakoush A, Olajide OA. Formononetin inhibits neuroinflammation and increases estrogen receptor beta (ERbeta) protein expression in BV2 microglia. *Int Immunopharmacol*. 2018;61:325-37. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.016>
91. Khare P, Datusalia AK, Sharma SS. Parthenolide, an NF-kappaB Inhibitor Ameliorates Diabetes-Induced Behavioural Deficit, Neurotransmitter Imbalance and Neuroinflammation

- tion in Type 2 Diabetes Rat Model. *Neuromolecular Med.* 2017;19(1):101-12. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8434-6>
92. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci.* 1998;158(1):47-52. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00092-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00092-6)
93. Lee SJ, Nam E, Lee HJ, Savelieff MG, Lim MH. Towards an understanding of amyloid-beta oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem Soc Rev.* 2017;46(2):310-23. <https://doi.org/10.1039/c6cs00731g>
94. Guilloreau L, Combalbert S, Sournia-Saquet A, Mazarguil H, Faller P. Redox chemistry of copper-amyloid-beta: the generation of hydroxyl radical in the presence of ascorbate is linked to redox-potentials and aggregation state. *Chembiochem.* 2007;8(11):1317-25. <https://doi.org/10.1002/cbic.200700111>
95. Perez LR, Franz KJ. Minding metals: tailoring multifunctional chelating agents for neurodegenerative disease. *Dalton Trans.* 2010;39(9):2177-87. <https://doi.org/10.1039/b919237a>
96. Barnham KJ, Bush AI. Biological metals and metal-targeting compounds in major neurodegenerative diseases. *Chem Soc Rev.* 2014;43(19):6727-49. <https://doi.org/10.1039/c4cs00138a>
97. Robert A, Liu Y, Nguyen M, Meunier B. Regulation of copper and iron homeostasis by metal chelators: a possible chemotherapy for Alzheimer's disease. *Acc Chem Res.* 2015;48(5):1332-9. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00119>
98. Nguyen M, Bijani C, Martins N, Meunier B, Robert A. Transfer of Copper from an Amyloid to a Natural Copper-Carrier Peptide with a Specific Mediating Ligand. *Chemistry.* 2015;21(47):17085-90. <https://doi.org/10.1002/chem.201502824>
99. Nguyen M, Robert A, Sournia-Saquet A, Vendier L, Meunier B. Characterization of new specific copper chelators as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Chemistry.* 2014;20(22):6771-85. <https://doi.org/10.1002/chem.201402143>
100. White AR, Du T, Laughton KM, Volitakis I, Sharples RA, Xinlinas ME, et al. Degradation of the Alzheimer disease amyloid beta-peptide by metal-dependent up-regulation of metalloprotease activity. *J Biol Chem.* 2006;281(26):17670-80. <https://doi.org/10.1074/jbc.M602487200>
101. Carboni E, Tatenhorst L, Tonges L, Barski E, Dambeck V, Bahr M, et al. Deferiprone Rescues Behavioral Deficits Induced by Mild Iron Exposure in a Mouse Model of Alpha-Synuclein Aggregation. *Neuromolecular Med.* 2017;19(2-3):309-21. <https://doi.org/10.1007/s12017-017-8447-9>
102. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, Gautier E, Robb E, Cortes M, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron.* 2008;59(1):43-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.018>
103. Şekeroğlu ZA, Şekeroğlu V. Oksidatif Mitokondrial Hasar ve Yaşlanmadaki Önemi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi.* 2009;2(2):69-74. [cited May 2023]. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/417597>
104. Holper L, Ben-Shachar D, Mann JJ. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(5):837-49. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090-0>
105. Cai Q, Tamminen P. Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1087-103. <https://doi.org/10.3233/JAD-160726>
106. Adiele RC, Adiele CA. Mitochondrial Regulatory Pathways in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(4):1257-70. <https://doi.org/10.3233/JAD-150967>
107. Cabezas-Opazo FA, Vergara-Pulgar K, Perez MJ, Jara C, Osorio-Fuentealba C, Quintanilla RA. Mitochondrial Dysfunction Contributes to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;509654. <https://doi.org/10.1155/2015/509654>
108. Poor SR, Ettcheto M, Cano A, Sanchez-Lopez E, Manzine PR, Olloquequi J, et al. Metformin a Potential Pharmacological Strategy in Late Onset Alzheimer's Disease Treatment. *Pharmaceuticals.* 2021;14(9):890. <https://doi.org/10.3390/ph14090890>
109. Bordt EA, Clerc P, Roelofs BA, Saladino AJ, Tretter L, Adam-Vizi V, et al. The Putative Drp1 Inhibitor mdivi-1 Is a Reversible Mitochondrial Complex I Inhibitor that Modulates Reactive Oxygen Species. *Dev Cell.* 2017;40(6):583-94.e6. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.02.020>
110. Reddy PH, Manczak M, Yin X. Mitochondria-Division Inhibitor 1 Protects Against Amyloid-beta induced Mitochondrial Fragmentation and Synaptic Damage in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):147-62. <https://doi.org/10.3233/JAD-170051>
111. Maezawa I, Hong HS, Wu HC, Battina SK, Rana S, Iwamoto T, et al. A novel tricyclic pyrone compound ameliorates cell death associated with intracellular amyloid-beta oligomeric complexes. *J Neurochem.* 2006;98(1):57-67. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03862.x>
112. Stojakovic A, Trushin S, Sheu A, Khalili L, Chang SY, Li X, et al. Partial inhibition of mitochondrial complex I ameliorates Alzheimer's disease pathology and cognition in APP/PS1 female mice. *Commun Biol.* 2021;4(1):61. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01584-y>

113. Zhang L, Zhang S, Maezawa I, Trushin S, Minhas P, Pinto M, et al. Corrigendum to “Modulation of mitochondrial complex I activity averts cognitive decline in multiple animal models of familial Alzheimer’s disease” [EBioMedicine 2 (2015) 294-305]. EBioMedicine. 2019;42:532. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.062>
114. Zhang L, Zhang S, Maezawa I, Trushin S, Minhas P, Pinto M, et al. Modulation of mitochondrial complex I activity averts cognitive decline in multiple animal models of familial Alzheimer’s Disease. EBioMedicine. 2015;2(4):294-305. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.03.009>
115. Xiao S, Chan P, Wang T, Hong Z, Wang S, Kuang W, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer’s dementia. Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):62. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00795-7>
116. Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer’s disease progression. Cell Res. 2019;29(10):787-803. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>
117. Wang T, Kuang W, Chen W, Xu W, Zhang L, Li Y, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer’s dementia. Alzheimers Res Ther. 2020;12(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00678-3>
118. Syed YY. Sodium Oligomannate: First Approval. Drugs. 2020;80(4):441-4. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01268-1>
119. Syed YY. Correction to: Sodium Oligomannate: First Approval. Drugs. 2020;80(4):445-6. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01274-3>
120. Wilkins HM, Mahnken JD, Welch P, Bothwell R, Koppel S, Jackson RL, et al. A Mitochondrial Biomarker-Based Study of S-Equol in Alzheimer’s Disease Subjects: Results of a Single-Arm, Pilot Trial. J Alzheimers Dis. 2017;59(1):291-300. <https://doi.org/10.3233/JAD-170077>
121. Seyed Alizadeh Ganji SM, Shafaei SZ, Goudarzi N, Azizi A. Investigating the best mixture extraction systems in the separation of rare earth elements from nitric acid solution using Cyanex272, D2EHPA, and 8-Hydroxyquinoline. Geosystem Engineering. 2015;19(1):32-8. <https://doi.org/10.1080/12269328.2015.1084243>
122. Silva FLF, Matos WO, Lopes GS. Determination of cadmium, cobalt, copper, lead, nickel and zinc contents in saline produced water from the petroleum industry by ICP OES after cloud point extraction. Analytical Methods. 2015;7(23):9844-9. <https://doi.org/10.1039/c5ay01026h>
123. Goswami A, Singh AK, Venkataramani B. 8-Hydroxyquinoline anchored to silica gel via new moderate size linker: synthesis and applications as a metal ion collector for their flame atomic absorption spectrometric determination. Talanta. 2003;60(6):1141-54. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(03\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(03)00218-2)
124. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci. 2004;5(11):863-73. <https://doi.org/10.1038/nrn1537>
125. Thompson MG, Corey BW, Si Y, Craft DW, Zurawski DV. Antibacterial activities of iron chelators against common nosocomial pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(10):5419-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.01197-12>
126. Gal S, Zheng H, Fridkin M, Youdim MB. Restoration of nigrostriatal dopamine neurons in post-MPTP treatment by the novel multifunctional brain-permeable iron chelator-monoamine oxidase inhibitor drug, M30. Neurotox Res. 2010;17(1):15-27. <https://doi.org/10.1007/s12640-009-9070-9>
127. Bortolato M, Chen K, Shih JC. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(13-14):1527-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.06.002>
128. Benkler C, Offen D, Melamed E, Kupersmidt L, Amit T, Mandel S, et al. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis research: perspectives for personalized clinical application. EPMA J. 2010;1(2):343-61. <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0026-1>
129. Wang Q, Zhang X, Chen S, Zhang X, Zhang S, Youdim M, et al. Prevention of motor neuron degeneration by novel iron chelators in SOD1(G93A) transgenic mice of amyotrophic lateral sclerosis. Neurodegener Dis. 2011;8(5):310-21. <https://doi.org/10.1159/000323469>
130. Weinreb O, Mandel S, Bar-Am O, Yogev-Falach M, Avramovich-Tirosh Y, Amit T, et al. Multifunctional neuroprotective derivatives of rasagiline as anti-Alzheimer’s disease drugs. Neurotherapeutics. 2009;6(1):163-74. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.10.030>
131. Zheng H, Youdim MB, Fridkin M. Selective acetylcholinesterase inhibitor activated by acetylcholinesterase releases an active chelator with neurorescuing and anti-amyloid activities. ACS Chem Neurosci. 2010;1(11):737-46. <https://doi.org/10.1021/cn100069c>
132. Zhang C, Wang L, Xu Y, Huang Y, Huang J, Zhu J, et al. Discovery of novel dual RAGE/SERT inhibitors for the potential treatment of the comorbidity of Alzheimer’s disease and depression. European Journal of Medicinal Chemistry. 2022;236:114347. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114347>
133. Patel DV, Patel NR, Kanhed AM, Teli DM, Patel KB, Joshi PD, et al. Novel carbazole-stilbene hybrids as multifunctional anti-Alzheimer agents. Bioorganic Chemistry. 2020;101:103977. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103977>