

Atıf İçin: Demir Z, Türkan F, 2022. Asetilkolinesteraz ve Bütirikolinesteraz Enzimlerinin Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 12(4): 2386 - 2395.

To Cite: Demir Z, Türkan F, 2022. Association of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Enzymes with Alzheimer's Disease Journal of the Institute of Science and Technology, 12(4): 2386 - 2395.

Asetilkolinesteraz ve Bütirikolinesteraz Enzimlerinin Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi

Zahide DEMİR¹, Fikret TÜRKAN²

ÖZET: Alzheimer hastalığı (AH) daha çok yaşlı popülasyonda görülen, klinik olarak hafıza ve bilişsel bozukluklar ile karakterize olan, geri dönüşümü olmayan nöron hücrelerinin hasarına yol açan bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığının sebeplerinin tam olarak bilinmemesi, yaşama süresinin artmasıyla birlikte hasta sayısının gittikçe artması, hastalığın yaşam kalitesini çok fazla düşürmesi, tedavi maliyetinin çok yüksek olması gibi birçok neden hastalığın önemini artırmış ve araştırmacıların bu alana yönlendirmiştir. Hastalığın etiolojisinin aydınlatılmamasına rağmen bazı hipotezlerle hastalığın nedeni açıklamaya çalışılmaktadır. Bunlar kolinerjik hipotez, amiloid hipotezi, tau hipotezi ve oksidatif stres hipotezidir. Kolinerjik hipotezi Alzheimer hastalığını nedenini açıklayan ve halen kabul gören tek hipotezdir. Kolinerjik hipoteze göre sinir sisteminde öğrenme ve kolinerjik aktiviteyi artıran önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin miktarının azalması Alzheimer'e sebep olmaktadır. Asetilkolin sinir sisteminde kolinasetiltransferaz (ChAT) enzimi tarafından sentezlenir, Asetilkolinesteraz (AChE) ve Bütirikolinesteraz (BChE) enzimi tarafından hidroliz edilir. Bu çalışmada AChE ve BChE kolinesteraz enzimlerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, asetilkolin, AChE, BChE, inhibitörler

Association of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Enzymes with Alzheimer's Disease

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is mostly seen in the elderly population, is clinically characterized by memory and cognitive disorders, and causes irreversible damage to neuron cells. Many reasons such as the unknown causes of the disease, the increase in the number of patients with the increase in life expectancy, the decrease in the quality of life of the disease, and the high cost of treatment have increased the importance of the disease and directed researchers to this field. Although the etiology of the disease is not clarified, some hypotheses try to explain the cause of the disease. These are the cholinergic hypothesis, the amyloid hypothesis, the tau hypothesis, and the oxidative stress hypothesis. The cholinergic hypothesis is the only hypothesis that explains the cause of Alzheimer's disease and is still accepted. According to the cholinergic hypothesis, the decrease in the amount of acetylcholine, an important neurotransmitter that increases learning and cholinergic activity in the nervous system, causes Alzheimer's disease. Acetylcholine is synthesized by the cholineacetyltransferase (ChAT) enzyme in the nervous system, and hydrolyzed by Acetylcholinesterase (AChE) and Butyrylcholinesterase (BChE) enzymes. In this study, the association of AChE and BChE cholinesterase enzymes with Alzheimer's disease was evaluated.

Keywords: Alzheimer's disease, acetylcholine AChE, BChE, inhibitors

¹ Zahide DEMİR (Orcid ID: 0000-0003-0052-9601), İğdır Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İğdır, Türkiye

² Fikret TÜRKAN (Orcid ID: 0000-0002-0538-3157), İğdır Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Temel Bilimler Anabilim Dalı, İğdır, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Zahide DEMİR, e-mail: zahidedemir002@gmail.com

GİRİŞ

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer doktor Alois ALZHEIMER tarafında ilk olarak 1907 yılında tanımlanmıştır. Hastalık bu doktorun soyadından ismini almıştır. Alzheimer hastalığı; hafıza kayıpları, konuşma bozuklukları, yönünü bulma problemleri, insanları tanıyamama, olayları çözmede zorluklar çekme, gibi hafıza sal işlevlerin zamanla zayıfladığı, günlük öz bakım işleri yerine getirme yetilerinin azaldığı hatta zamanla tamamen unutulduğu ilerleyici geri dönüşümsüz ölümcül bir sinir sistemi hastalığıdır (Xie ve ark, 2000). Bu hastalıkta ilk olarak yakın hafıza ile ilgili olaylar unutulurken eski yaşantılarla ilgili olan hafıza bir süre korunmaktadır. Hastalığın ilerleyen süreçlerinde, hastanın günlük eşyalarını kullanmakta zorluk yaşadığı, hatta kendi başına beslenemediği gözlenmektedir. Bu zihin ve hafıza kayıpları hastaları bakıma muhtaç hale getirmektedir. Bu süreçte hareketlerinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan zatürre, damar içi pıhtılaşmaları (özellikle akciğerde) gibi çeşitli hastalıklardan hasta 6-10 yıl içinde kaybedildiği görülmektedir (Gaugler ve ark, 2019). Dünya çapında günümüzde yaklaşık olarak 35 milyon kişinin AH den etkilendiği ve bu sayının 2030'da 65 milyona, 2050 yılına gelinildiğinde bu sayının 115 milyona ulaşacağı ön görülmektedir (Rafii ve Aisen, 2015). Ülkemizde Devlet İstatistik Enstitüsü' nün belirttiği verilere göre yaklaşık olarak 250.000 Alzheimer hastası bulunmaktadır. Bu rakamlar bize etkili bir tedavi geliştirmenin önemini vurgulamaktadır.

Alzheimer kronik bir hastalık olduğundan tedavi sürecini de uzatmaktadır. Bu da onu kardiyovasküler ve kanserden sonra tedavi maliyeti bakımından en yüksek hastalıklar arasına sokmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde, sağlık sektörü hizmetlerinin ve yaşam kalitesinin artmasına paralel olarak yaş ortalamasında artırmaktadır. Bu da Alzheimer hastalığını çağımızda önemli bir yere sahip olmasına sebep olmaktadır (Berman ve ark, 1980)

Günümüzde Alzheimer hastalığına sebep olan etkenler tam bilinemediğinden belirli bir tedavisi de bulunmamaktadır. Alzheimer hastalığının temelinde sinir hücreleri olan nöron kaybı ve kolinerjik sistemlerdeki azalmadır. Nöronlar bölünemediğinden nöron kayıpları yerine koyulamamaktadır. Fakat kolinerjik etki artırılarak hem hastanın yaşam kalitesi artırılmakta hem de hastalığın seyri yavaşlatılmaktadır (Berman ve ark, 1980).

Alzheimer hastalığının patolojik özelliklerine bakıldığında β -amiloid ($A\beta$) hücreler arası plakların oluşması, tau proteininin oluşturduğu hücre içi nörofibriller yumaklar, ön beyinde kolinerjik nöron kayıpları, bir nörotransmitter olan asetilkolinin azalması ve hücrelerde oluşan oksidatif stres gibi etkenler gösterilmektedir (Wimo ve ark, 2013; Hardy ve ark, 2014)

Alzheimer hastalığında kolinerjik aktivitenin azalması hastalarda zihinsel, işlevsel ve davranışsal bozuklukların ortaya çıktığı bilinmektedir. Kolinerjik hipotez olarak bilinen bu olay beyindeki sinapslarda azalan asetilkolin nörotransmitter miktarını artırılarak aşılına çalışılmaktadır. Kolinesteraz enzimleri sinaptik bölgede asetilkolin nörotransmitteri hidroliz eden enzimlerdir. Bu kolinesteraz enzimleri olan AChE ve BChE enzimlerinin inhibisyonu, asetilkolin miktarını artırmakta buda kolinerjik aktiviteyi artırmaktadır (Akasofu ve ark, 2008) Genellikle tedaviler ya reseptör agonisti ya da kolinesteraz enzimleri inhibitörleri (ChEI) kullanılarak kolinerjik sistemin aktivitesinin arttırmaya yönelik olarak yapılmaktadır (Holzgrave ve ark, 2007) Alzheimer hastalığın tedavisinde günümüzde asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri olarak kullanılan takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikler FDA tarafından onaylanmıştır. Bu inhibitörler günümüzde kullanılan tek onaylı ilaçlardır (Contestabile, 2011).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) 20. yüzyılın başlarında tanımlanan bir sinir sistemi hastalığıdır. AH, dünya genelinde yaklaşık 35 milyon kişiyi etkilemektedir. Gelecekte dünya nüfusunda yaşlı sayısının artmasıyla bu sayının önemli bir miktarda artacağı ön görülmektedir. Hastalığın yaşa göre dağılım oranı 65 yaş insanlarda %2, 85 yaş insanlarda yaklaşık %25 oranlarında görülmektedir (Irmak, 2021). Hastalık özellikle beynin korteks ve hipokampus denilen hafıza ve yön bulmada etkili olan bölgeleri daha çok etkiler. Alzheimer beyinlerde anormallikler genelde önce uç beynin frontal ve temporal loblarında ortaya çıkmakta, hastalığın ilerleme oranı kişiden kişiye değişmekle birlikte ağır ağır izokortex ve beynin diğer bölgelerine yayılmaktadır (Irmak, 2021).

Alzheimer hastalığı insanda belirti şiddetine göre erken evre, orta evre ve ileri evre olmak üzere üç aşamada incelenmektedir. Erken evre döneminde hastalığın ilk 2-4 yılını içerir. Sık yakın bellek sorunları, yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlükler, kendini ifade etmekte hafif zorluklar, yeni becerilerin öğrenilememesi, hastalığını inkâr etmesi ilk göze çarpan bulgular arasındadır. Bu evrede konuşmaların tekrarlanması, isim unutkanlıkları, konuşma esnasında kelime bulmada zorluk yaşaması, eşyaların yerlerini bulamama ve unutmak, karmaşık kullanıma sahip cihazların kullanımının öğrenilememesi gibi güçlükler görülen temel özelliklerdir. Orta evre döneminde ise 2-10 yıllık dönemi kapsar. Yeni bir bilgi öğrenme artık mümkün olmamaktadır. Problemlerle başa çıkmada zorluklar yaşar. Kaybolma riski artar. Davranışsal bozuklar belirginleşir. Erken evredeki belirtiler ağırlaşır, günlük yaşamda birçok işlevi ve aktiviteleri kendisi gerçekleştiremez. İleri evre dönemi ise son 1-3 yılı temsil eder. Hastalar temel günlük yaşamlarını devam ettirmek için bile bir başkasının yardımına muhtaç duruma gelmişlerdir. Yemek yeme, banyo, giyinme gibi temel ihtiyaçları bakımından tamamen bağımlı hale gelinmiştir. Yutma sorunları yaşayabilir. Zihinsel işlevler en alt düzeye inmiş, tutarlı bir sohbeti sürdüremeyecek duruma gelinmiştir. Psikiyatrik semptomlar daha belirgindir. İleri evre döneminde hastalarda oluşan yatak yarası enfeksiyonları, akciğer enfeksiyonu ve embolisi, üriner enfeksiyon, beslenmeye bağlı bozuklukların oluşturduğu komplikasyonlar ölüm nedenleri arasında sayıla bilinir (Pratiko, 2008; Alzheimer derneği, 2019).

AH nı tetikleyen mekanizma net olmamasına rağmen hastalığı tetikleyen bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Genetik faktörler ve kalıtım, hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Terry, 1963). Kalp damar hastalıkları, darbe sonucu beyin hasarı, travma, depresyon, düşük eğitim düzeyi, sigara kullanımı, düşük folat ve vitamin B12 düzeyleri, plazmada yüksek kolesterol, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, fiziksel aktivite eksikliği ve obezite Alzheimer hastalığının risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Clarke ve ark, 1998; Whitmer ve ark, 2008).

Alzheimer hastalığının patogenezi

Alzheimer hastalığı patogenezinin bakıldığında birçok farklı nedenin bir araya gelmesiyle oluştuğu görülür. AH in etiolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen geliştirilen bazı hipotezler vardır. Bu hipotezler şu şekildedir: kolinerjik hipotez, amiloid hipotezi, tau hipotezi ve oksidatif stres hipotezi (Sağlık, 2019).

Alzheimer hastalarının ölümden sonra merkezi sinir sisteminin üzerinde yapılan çalışmalara dayandırılarak Alzheimer hastalığının fizyopatolojik sonuçlarından elde edilen durumları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

Asetilkolinesteraz (AChE) enziminin çok salgılanması (Kolinerjik hipotez)

AChE, özellikle korteks beyinde nöronlar arasında uyarı geçişinde görev alan Asetikolini “asetat” ve “kolin” e parçalayarak uyarının post-sinaptik nörona geçişini engelleyen bir enzimdir. AChE enzimi Alzheimer hastalarının beyinlerinde seviyesinin arttığı görülmüştür. Buna bağlı olarak ACh miktarı azaldığı tespit edilmiştir (Singh ve ark, 2013).

Amiloid β ($A\beta$) proteinin, beyinde hücreler arasında amiloid plaklar oluşturması (Amiloid Hipotez)

APP in proteolitik yıkımı sonucunda oluşan anormal amiloid β proteinleri beyinde hücreler arasında birikerek amiloid plaklara dönüşür buda nöron kayıplarına sebep olduğu görülmüştür (Singh ve ark, 2013).

Hücrede aşırı fosforile tau (p-tau) proteinlerinin birikimi

Nörofibril yumakların temel bileşeni tau proteinleridir. Tau proteinleri nöronlarda mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü koruma ve aksonal transportta gibi önemli görevleri vardır. Alzheimer hastalarında hiperaktif kinaz ve hipoaktif fosfataz enzimleri tau proteinlerinin aşırı fosforilasyonuna sebep olarak mikrotübüllere bağlanma özelliğini bozar. Bağlanamamış tau proteinleri zamanla hücre içi nörofibril yumaklar (NFY) oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu yumaklar hücre bütünlüğünü bozarak nöron ölümlerine sebep olduğu saptanmıştır (Öztürk ve Karan, 2009).

İnflamasyon oluşumu

Alzheimer hastaların beyinlerinde nörofibril yumakların birikmesi, amiloid plakların oluşması astroglial ve mikrogial aktivasyonunu artırarak plakların çevresinde akut faz proteinleri, sitokinler gibi elemanlarının nöro inflamasyona sebep olduğu kanıtlanmıştır. Bu da AH de inflamatuvar sürecinin etkili olduğunu göstermektedir (Singh ve ark, 2013).

Hücrenin apoptoza (Hücre ölümü) sürüklenmesi

Alzheimer hastaların beyinleri incelendiğinde beyinlerinin belirli bölgelerinde oksidatif strese ve daha birçok nedene bağlı sinaps ve sinir hücresi kaybı, apoptozise sebep olduğu tespit edilmiştir (Singh ve ark, 2013).

Kolinerjik Hipotez

Günümüzde Alzheimer hastalığının oluşumunu açıklayan, kullanılan ilaçların mekanizmasının dayandırıldığı hipotez kolinerjik hipotezdir (Raji ve ark. 2010; Anstey ve ark, 2007).

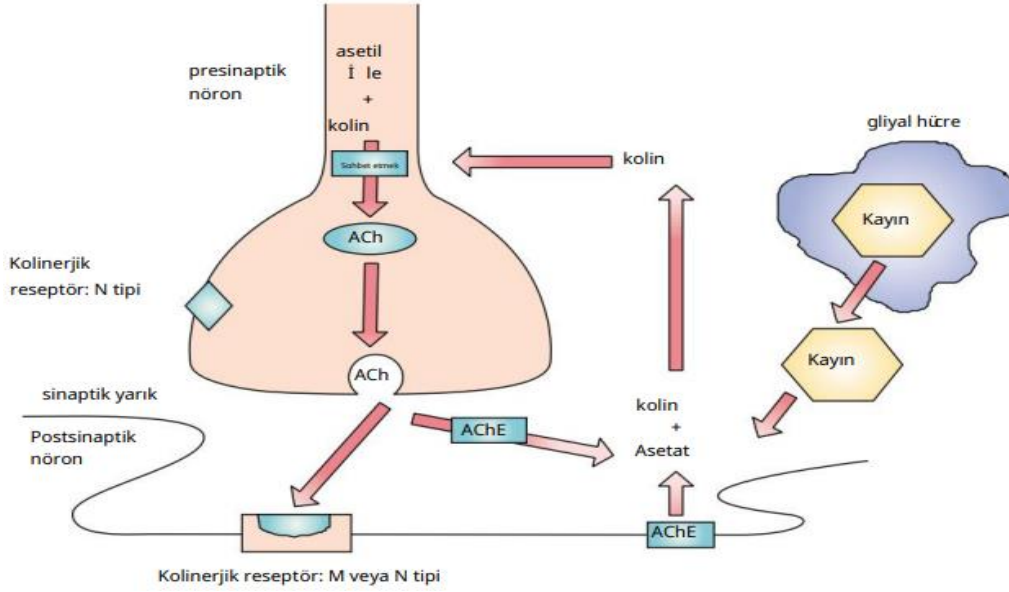
Merkezi sinir sisteminde öğrenme ve hafızada önemli olan asetilkolin (ACh) nörotransmiteri, kolin asetiltransferaz (ChAT) enzimi sayesinde presinaptik nöronlarda kolin ve asetil Co A moleküllerin birleşmesiyle oluşur. Presinaptik nöronların aksonlarında salgılanan asetilkolin postsinaptik nöronların dentritlerinde bulunan muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak uyarıyı bir nörondan diğer nörona iletmış olur. Asetilkolinin işlevi bittikten sonra iki nöron arası olan sinaptik boşlukta asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimleri sayesinde kolin ve asetata hidroliz edilir (Scheltems ve ark, 2003).

Kolinerjik hipoteze göre; merkezi sinir sisteminde asetilkolin (ACh) nörotransmitterin azalması, 1-Asetilkolinesteraz (AChE) enziminin aktivitesinin artmasına bağlı asetilkolin azalması, 2-Asetilkolin (ACh) sentezinden sorumlu kolinasetiltransferaz (ChAT) enziminin aktivitesinin azalması,

3-Sinaptik yarıktaki oluşan kolinin yeterince presinaptik nörona geri alınamaması

4-Nükleus basalisteki kolinerjik perikaryal kayıpları durumlarından kaynaklanmaktadır (Arce ve ark, 2009).

Bu veriler asetilkolinin (ACh) öğrenme, hafıza bellek ve zekâ ile ilgili işlevleri birleştirildiğinde AH in patolojisinde “kolinerjik hipotez” ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

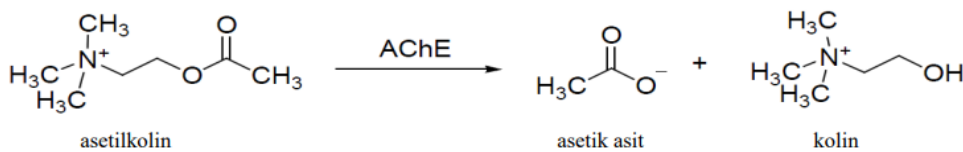


Şekil 1. Kolinergik sistemin fonksiyonel özellikleri. ACh=asetilkolin; AChE=asetilkolinesteraz; BuChE=bütirilkolinesteraz; ChAT=kolin asetiltransferaz; CoA = koenzim (Scheltems ve ark, 2003)

Bartus ve diğerleri tarafından tüm bu verilerin ve bilgilerinin yayınlanması kolinerjik teoriyi başlatmıştır (Bartus ve ark, 1982). ACh miktarının azalmasının kolinerjik aktivitenin bozulmasına ve bundan dolayı da bilişsel yeteneklerin azalmasına neden olduğunu rapor edilmiştir. Sonuç olarak bu hipotez, kolinerjik aktivitede artışın Alzheimer hastalarında bilişsel becerileri artıracakını öne sürmektedir (Sing ve ark, 2013). İlk denemeler ACh in yıkımından sorumlu AChE in inhibisyonu üzerine yoğunlaşmıştır (Sing ve ark, 2013). Günümüzde AH in tedavisinde kullanılan takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikler FDA tarafından onaylanan kolinesteraz inhibitörleridir.

Kolinesteraz enzimleri

Omurgalılarda kolin esterlerini hidroliz eden asetilkolinesteraz (AChE; asetilkolin hidrolaz) ve bütirilkolinesteraz (BChE; açilkolin açilhidrolaz) olmak üzere iki tip kolinesteraz enzimi bulunmaktadır (Cummings, 2000). İki enzimde asetilkolin hidrolizini katalize etmektedir. AChE enzimi asetilkolini BChE enzime göre daha hızlı hidroliz ettiği saptanmıştır. AChE ile BChE yapıları birbirine oldukça bezerdir. Substrat özgünlüğü, dokulardaki dağılımı ve inhibitörlere duyarlılıkları bakımından farklılıkları bulunmaktadır (Miller ve ark, 2006). Kolin esterleri içinde en hızlı asetilkolini AChE enzimi parçalar. BChE enzimi ise en hızlı parçaladığı kolin esteri bütirilkolindir. Bundan dolayı bu enzime bütirilkolinesteraz (BChE) ismi verilmiştir. Bütirilkolinesteraz merkezi sinir sisteminin sinapslarında pek bulunmaz ve bu sinapslardaki asetilkolin parçalanmasına etkisi yoktur (Imramoysky ve ark, 2013).

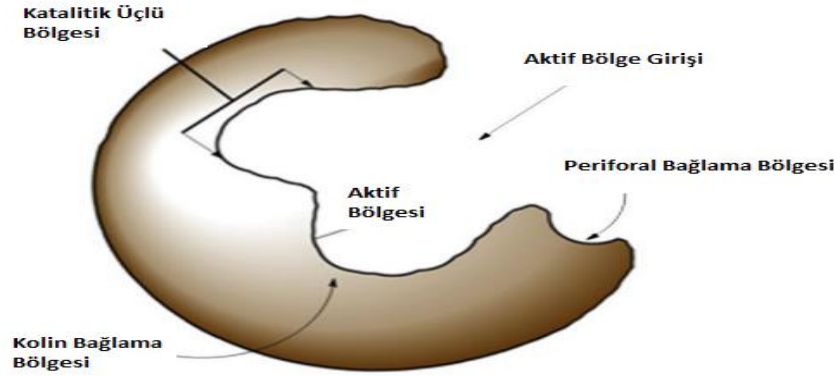


Şekil 2: Asetilkolinin hidrolizi (Koçancı ve Aslım, 2016)

AH tedavisi için en umut verici hedef: asetilkolinesteraz

Asetilkolinesteraz (EC 3.1.1.7; AChE), a/b hidrolaz protein süper ailesine ait bir enzimdir. Fیزیyolojik görevleri, sinaps ve miyonöral kavşakta asetilkolinin çok hızlı hidroliz etmektir, bu da sinir impulsunun sonlanmasına neden olur. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi, bir saniyede 250,000 asetilkolin molekülünü parçalama özelliğine sahip ve 537 amino asit içeren bir polipeptit monomerdır. AChE'nin üç boyutlu yapısı ilk olarak 1991 yılında Torpedo Californica'da (Tc) çeşitli bileşenlerin detaylı analizi ile belirlenmiştir (Sing ve ark, 2013).

Asetilkolinesteraz (AChE) enziminin aktif olarak substrata bağlandığı alt ünitelerden iki tane bulunmaktadır. Bu ünitelerden ilkinde Katalitik anyonik site veya CAS şeklimde isimlendirilir. Bu aktif bölgede Serin200, Histidin440 ve Glutamik asit327'den meydana gelen katalitik bir üçlü bulunur. CAS bölgesinde bulunan bu üçlü ACh deki ester bağlarının hidrolizini gerçekleştirerek asetilkolinin parçalanması sağlanır. Katalitik anyonik sitenin (CAS) anyonik alt ünitesinde Triptofan84, Tirozin130, Glisin199, Histidin441 ve Histidin444 aminoasitlerinden oluşan bir bölgedir. Triptofan 84'ün indol yan zinciri asetikolin kuaterner amino grubu ile bir katyon- π etkileşim içindedir (Ma ve Dougherty, 1997). Diğer bir amino asit olan Phe330, ligandların tanınmasında işlev yapar. AChE in ikinci bağlanma alt birimi ise periferik anyonik site (PAS) olarak isimlendirilir. Bu bölgenin en büyük bileşeni Triptofan279'dir. Bu bölgede Tirozin70, Aspartik asit72, Tirozin121, Triptofan279 ve Tirozin334 aminoasitlerini içerdiği gözlenmektedir. Glisin118, Glisin119, Alanin201 aminoasitlerin peptit amino gruplarıyla oluşturduğu oksianyon deliği esteratik alt ünite, enzimin bir başka işlevsel birimidir (Koçancı ve Aslım, 2016).



Şekil 3. Kolinesterazın aktif bölgesinin şematik gösterimi. (Sing ve ark, 2013)

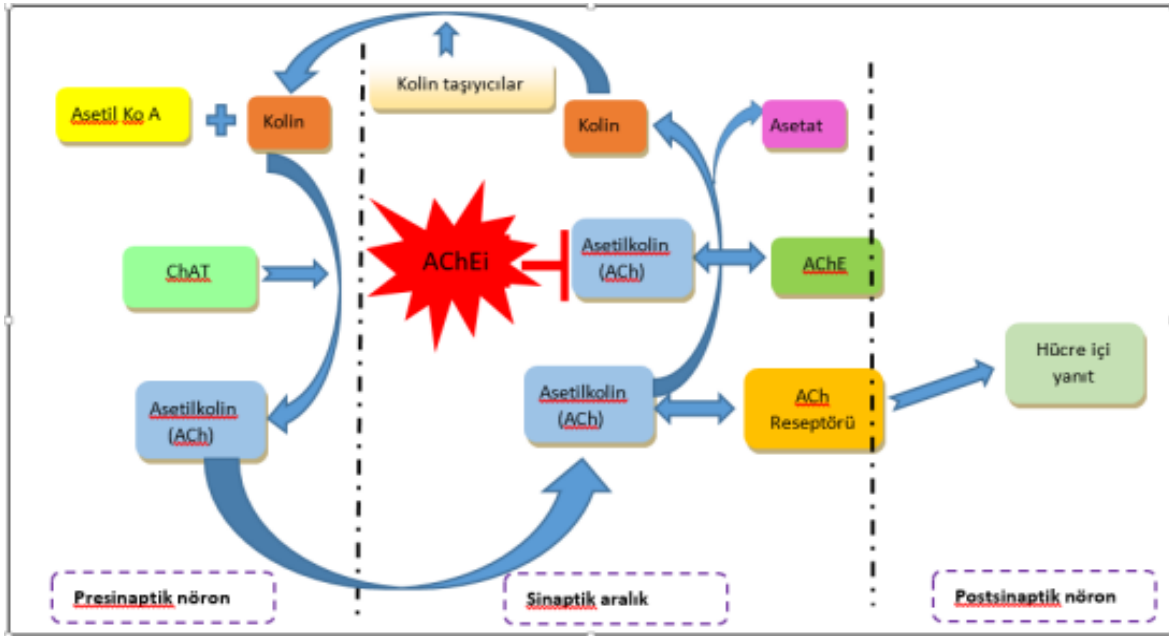
AChE sinapslarda, nöromusküler kavşaklar ve kas tendon bağlantılarında, serebrospinal sıvılarda, merkezi sinir sistemi nöron hücre gövdelerinde ve aksonlarında, iskelet ve düz kaslarda bulunmaktadır. AChE ler aynı zamanda, eritrositlerde, megakaryositlerde, lenfosit ve plateletlerde de bulunmaktadır (Cummings JL. 2000). AChE in biyolojik görevi bu bölgelerdeki sinaptik boşluklarda serbest kalan asetilkolini hidroliz ederek oluşan sinirsel impulsu hızlıca sonlamasını sağlamaktır. Böylelikle impuls sona erer (Koçancı ve Aslım, 2016). Gereksiz uyarılmaların önüne geçilmiş olunur.

Alzheimer hastalığında AChE inhibitörlerinin önleyici etkisi

Özellikle beyin korteksinde kolinerjik aktivite sistemlerinin bozulması bunun sonucunda zekâ, hafıza, bellek problemleri ile ilişkiye ve AChE nin Alzheimer hastalığının diğer belirtileri ile bağlantılı olduğunu gösteren bulguları göz önüne alındığında AChE inhibitörleri ve antikolinesterazlar, Alzheimer hastalığının tedavisinde günümüzde etkisi en yüksek ilaç grubu olarak kullanılmaktadırlar.

Antikolinesteraz olarak kullanılan ilaç grupları (AChE) Asetilkolin esterazı geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz olarak inhibe edebilir. Beyin ve omuriliğimizin değerli bir nörotransmiteri olan ACh in hidrolizi engellenmiş ve postsinaptik nörondaki reseptörlerde yüksek bir etkinin meydana çıkmasına olanak verir (şekil 4) (Jeger, 2013). Bunun sonucunda beyinde kolinerjik aktivite artırılarak hastalığın seyri yavaşlatıla bilinmektedir.

Hastalığın tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörlerinin tau-protein birikimini önleyerek nörofibril oluşumunu ve apoptozu azda olsa baskıladığı bilinmektedir (Toiber ve ark, 2008). AChE inhibitörü olan moleküllerin, nöron hücrelerinde oksidatif strese neden olan H_2O_2 'in neden olduğu sitotoksik mekanizmaya karşı koruyucu olduğu, beyinde nöron ölümlerinin oranını azalttığı tespit edilmiştir (Zhank ve Tang, 2000). Kolinesteraz enzimlerinin β -amiloid plakların birikiminde, tau fosforilasyonu ile nörofibriler yumakların oluşumunda görev aldığı bulunması bu inhibitörlerin önemini artırmış ve söz konusu hastalık etkenlerini de önleyebileceği bildirilmiştir (Baurne ve ark, 1999). Bu ilaçlar, büyüme faktörlerinin sentezini artırdığı ve sinir hücrelerinin dejenerasyonunun önüne geçildiği de bulunmuştur (Baurne ve ark, 1999).



Şekil 4. AChE inhibitörlerinin fonksiyonları (Jeger, 2013)

Günümüzde Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve her biri asetilkolin esteraz inhibitörleri olan Rivastigmi, Takrinin, Donepezil ve Galantamin ilaçlar mevcuttur. Bu ilaçlar AH ın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu inhibitör ilaçlardan rivastigmin ile galantamin bitkisel kaynaklıdır; takrinin ile donepezil ise sentetik ilaç grubundadırlar. (Koçancı ve Aslım, 2016).

Takrin

Bir aminoasidin türevi olan takrin hem AChE hem de BuChE enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe edebilmektedir. Takrin ile periferik kolinesterazlar da inhibe edildiğinden, çoğunlukla gastrointestinal rahatsızlıkların ortaya çıkmasına sebep vermektedir. Takrinin en önemli yan etkisi, karaciğerde hasara sebep olmasıdır. Bu ciddi yan etkisinden ötürü onaylandıktan kısa bir süre sonra piyasadan kaldırılmıştır (Blackard ve ark, 1998).

Galantamin

Bitkisel kaynaklı olan galantamin hafif-orta şiddetli AH tedavisinde kullanılmak üzere 2001 yılında onaylanmıştır, merkezi sinir sistemine etki eden, selektif, reversibl ve kompetitif bir AChE

inhibitörüdür (Lilienfeld, S. 2002). Galantamin diğer AChE inhibitörleriyle göre daha zayıf bir AChE inhibitörüdür. Buna karşın takrine kıyasla daha az toksisite göstermektedir. Vücuttaki yan etkileri daha azdır. Ayrıca A β tarafından indüklenen hücre ölümünü de önlediği rapor edilmiştir (Arias ve ark, 2004).

Rivastigmin

Rivastigmin AChE ve BChE enzimlerini geri dönüşümsüz inhibe özelliğine sahip ve kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilen küçük bir moleküldür. 2000 yılında hafif-orta şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Singh, 2013).

Donepezil

Perifidin sınıfında bulunan AChE inhibe eden bir ilaçtır. 1996 yılında hafif-orta şiddetli AH tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Non-kompetitif olarak AChE i BChE den daha fazla inhibe etmektedir (Misson ve Kendall, 1997). Donepezil kan beyin bariyerini kolayca geçmekte ve beyin kolinesterazını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe etmektedir biyoyararlanım oranı yüksektir. Donepezil, hafif ve orta şiddetli AH de bilişsel işlevleri geliştirir ve hepatotoksisite meydana getirmeden çok iyi tolere edilmektedir (Sugimoto ve ark, 2002). Karaciğer yetmezliği olan ve ciddi böbrek fonksiyon bozuklukları bulunan hastalarda da güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir yan etkileri rivastigmine göre daha azdır (Reyes ve ark, 2004).

Bitkisel Tedavi

AH in tedavisinde şu anda kullanılan ilaçlar hastalığın tedavisinde ve semptomların giderilmesinde çok başarılı olamamaktadır. Bu kullanılan ilaçları birçok yan etkileri bulunmakta ve bu ilaç kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Günümüzde tıbbi bitkilerden elde edilen maddeler kullanılarak yan etkileri en aza indirme hedeflenmektedir. Bu bitkisel ürünler daha çok AChE ve BChE inhibitörü ve oksidatif stresi azaltıcı olarak kullanılması tasarlanmaktadır. Alzheimer hastalığının tedavi edici mekanizmaların güçlendirilmek istenmekte ve hastalık semptomların azaltılarak hastanın rahatlatılması amaçlanmaktadır.

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığının tek bir faktöre bağlı olmadığını göstermektedir. Hastalığın oluşmasında yaşlanmaya bağlı olarak beyinde oluşan nöronal ve santral vasküler bozukluklar önemli bir yeri vardır. Bunun yanında genetik faktörler, kafa travmaları, viral enfeksiyonları metabolik bozukluklar hastalığın riskini artırmaktadır (Öztürk ve Karan, 2009).

Günümüzde Alzheimer hastalığı için kullanılan ilaçların AChE ve BChE inhibitörleri olması bu enzimlerinin hastalıkla olan ilişkisinin önemini belirtmektedir.

Şimdiye kadar elde edilmiş asetilkolinesteraz inhibitörleri Alzheimer hastalığının tedavisinde tam bir koruma sağlayamamaktadır. Fakat hastalık belirtilerini yavaşlatmakta ve hastalığın ileri safhalara gelmesini geciktirilebilmektedir. Bu nedenle, son dönemlerde Alzheimer hastalığının metabolizmasının incelenmesi ve özellikle bu metabolizmanın üzerinde etkili olabilecek koruma amaçlı ve tedavi edici özelliğine sahip olan yeni ve doğal kaynaklardan elde edilmiş, hastalar için yan etkileri olmayan asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (AChEi) tespitine yönelik çalışmalar önemli bir yere sahiptir.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Akasofu S, Kimura M, Kosasa T, Sawada K, Ogura H, 2008. Study of Neuroprotection of Donepezil a Therapy for Alzheimer's Disease. *Chemico-Biological Interactions*, 175(1-3): 222-226.
- Alzheimer Derneği. 2019. 2019 Alzheimer Hastalığı Gerçekleri ve Rakamları. *Alzheimer ve Demans*, 15 (3): 321-387.
- Anstey K, J. von Sanden, C, Salim A, O'Kearney R, 2007. Smoking as a Risk Factor For Dementia and Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4): 367-378.
- Arce MP, Rodríguez-Franco MI, Gonzalez-Munoz, GC, Pérez C, López B, Villarroya M, Conde S, 2009. Neuroprotective and Cholinergic Properties of Multifunctional Glutamic Acid Derivatives For the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(22): 7249-7257.
- Bartus R T, Dean III R L, Beer B, & Lippa A S, (1982). The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. *Science*, 217(4558): 408-414.
- Berman H A, Yguerabide J, Taylor P, 1980. Fluorescence Energy Transfer on Acetylcholinesterase: Spatial Relationship Between Beripheral Site and Active Center. *Biochemistry*, 19(10): 2226-2235.
- Blackard Jr WG, Sood GK, Crowe, DR, Fallon MB, 1998. Tacrine: a Cause of Fatal Hepatotoxicity? *Journal of Clinical Gastroenterology*, 26(1): 57-59.
- Bourne Y, Taylor P, Bougis P E, Marchot P, 1999. Crystal Structure of Mouse Acetylcholinesterase: a Peripheral Site-Occluding Loop in a Tetrameric Assembly. *Journal of Biological Chemistry*, 274(5): 2963-2970.
- Clarke R, Smith AD, Jobst K A, Refsum H, Sutton L, Ueland P M, 1998. Folate, Vitamin B1, and Serum Total Homocysteine Eevels in Confirmed Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 55(11): 1449-1455
- Contestabile A, 2011. The History of the Oholinergic Hypothesis. *Behavioural Brain Research*, 221(2): 334-340.
- Cummings J L, 2000. Cholinesterase İnhibitors: a New Class of Psychotropic Compounds. *American Journal of Psychiatry*, 157(1): 4-15.
- Gaugler J, James B, Johnson T, Marin A, Weuve J, 2019. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2019, 15(3): 321-87.
- Hardy J, Bogdanovic N, Winblad B, Portelius E, Andreasen N, Cedazo-Minguez A, Zetterberg H, 2014. Pathways to Alzheimer's Disease. *Journal of İnternal Medicine*, 275(3): 296-303.
- Holzgrave U, Kapková P, Alptüzün V, Scheiber J Kugelmann E, 2007. Targeting Acetylcholinesterase to Treat Neurodegeneration. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(2): 161-179
- Irmak Ş, 2021. Yeni Kumarin Türevlerinin SH-SY5Y Hücre Hattı Üzerinde Anti-Alzheimer Etkilerinin Araştırılması (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Imramovský A, Pejchal V, Štěpánková Š, Vorčáková K, Jampílek J, Vančo J, Trejtnar F, 2013. Synthesis and İn Vitro Evaluation of New Derivatives of 2-substituted-6-fluorobenzo [d] Thiazoles as Cholinesterase İnhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(7): 1735-1748.
- Jeger R V, 2013. Mens sana in Corpore Sano Revisited. *European Heart İournal*, 34(33): 2580-2581.
- Kocancı FG, Aslım B, 2016. Asetilkolinesterazın Yapısı ve İşlevleri ve Bitkilerin Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivitesi. *Manas Ziraat Veterinerlik ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 6 (1): 19-35.
- Lilienfeld S, 2002. Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS drug reviews*, 8(2), 159-176.
- Ma J C, Dougherty D A, 1997. The cation π İnteraction. *Chemical Reviews*, 97(5): 1303-1324.
- Miller L M, Wang Q, Telivala T P, Smith R J, Lanzirotti A, Miklossy J, 2006. Synchrotron-Based İnfrared and X-ray İmaging Şhows Focalized Accumulation of Cu and Zn Co-Localized With β -Amyloid Deposits in Alzheimer's Disease. *Journal of Structural Biology*, 155(1): 30-37.

- Misson J, Kendall M J, 1997. Therapeutic Advances: Donepezil For the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 22(4): 251-255.
- Öztürk G B, Karan M A, 2009. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*, 22(3): 36-45.
- Pratico D, 2008. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease: a Reappraisal. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(12): 609-615.
- Reyes JF, Vargas R., Kumar D, Cullen EI, Perdomo CA, Pratt RD, 2004. Steady-State Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Donepezil Hydrochloride in Hepatically Impaired Patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58: 9-17.
- Rafii MS, Aisen PS, 2015. Advances in Alzheimer's Disease Drug Development. *BMC Medicine*, 13(1), 1-7.
- Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller H, Thompson P M, 2010. Brain Structure and Obesity. *Human Brain Mapping*, 31(3): 353-364.
- Sağlık BN, 2019. Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılacak Yeni Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları.
- Schelterns P, Feldman H, 2003. Treatment of Alzheimer's Disease; Current Status and New Perspectives. *The Lancet Neurology*, 2(9): 539-547.
- Singh M, Kaur M, Kukreja H, Chugh R, Silakari O, Singh D, 2013. Acetylcholinesterase İnhibitors as Alzheimer Therapy: From Nerve Toxins to Neuroprotection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70: 165-188.
- Sugimoto H, Ogura H, Arai Y, Iimura Y, Yamanishi Y, 2002. Research and Development of Donepezil Hydrochloride, a New Type of Acetylcholinesterase İnhibitor. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 89(1): 7-20
- Terry RD, 1963. The Fine Structure of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease.
- Toiber D, Berson A, Greenberg D, Melamed-Book N, Diamant S, Soreq H, 2008. N-Acetylcholinesterase-İnduced Apoptosis in Alzheimer's Disease. *Plos One*, 3(9), e3108.
- Whitmer R A, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson E P, Yaffe K, 2008. Central Obesity and İncurred Risk of Dementia More Than Three Decades Later. *Neurology*, 71(14): 1057-1064.
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, International AD, 2013. The Worldwide Economic İmpact of Dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1): 1-11.
- Xie W, Stribley JA, Chatonnet A, Wilder PJ, Rizzino A, McComb RD, Lockridge O, 2000. Postnatal Developmental Delay and Supersensitivity to Organophosphate in Gene-Targeted Mice Lacking Acetylcholinesterase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(3): 896-902.
- Zhang HY, Tang XC, 2000. Huperzin B, a Novel Acetylcholinesterase İnhibitor, Attenuates Hydrogen Peroxide İnduced İnjury in PC12 Cells. *Neuroscience Letters*, 292(1): 41-44.