

# The Role of Cholinesterase Inhibitors on the Alzheimer Treatment

## Kolinesteraz İnhibitörlerinin Alzheimer Hastalığı Tedavisindeki Rolü

Muhammet Gürkan Kurban<sup>1\*</sup>, Murat Şentürk<sup>2</sup>

### ABSTRACT

### Öz

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and a neurodegenerative disorder, occurring especially in the elderly. Due to its prevalence increasing over time, Alzheimer's disease has been declared a severe health problem by the World Health Organization. Although the etiology of Alzheimer's disease has not been fully elucidated today, some of the factors that play a role in its formation are recognized. The cholinergic hypothesis has led to an important path in the treatment strategy of Alzheimer's disease. Rivastigmine, galantamine and donepezil are drugs currently used for this purpose in the treatment of Alzheimer's disease. The treatment strategy developed according to this hypothesis consists of inhibition of two cholinesterases, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase, in order to increase the decreased acetylcholine level in the synaptic cleft. However, the limited treatment duration of these drugs and their broad adverse effect profiles require new treatments. This review was prepared based on a literature review to inform about effect mechanism, use, effectiveness of the cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease and their place in new drug development.

Key Words: Alzheimer's disease, Cholinesterase, Demans, Inhibitor

Alzheimer hastalığı günümüzde demansın en sık görülen nedeni olup özellikle yaşlı popülasyonda sıklıkla ortaya çıkan bir nörodejeneratif bozukluktur. Prevalansının zamanla artması nedeniyle Alzheimer hastalığı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da ciddi bir sağlık problemi olarak belirtilmiştir. Günümüzde Alzheimer hastalığı etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da oluşumunda rol oynayan etmenlerden bazıları bilinmektedir. Alzheimer hastalığı tedavi stratejisinde kolinerjik hipotez önemli bir yol açmıştır. Bu hipoteze göre geliştirilen tedavi stratejisini sinaptik yarıқта azalmış asetilkolin düzeyini arttırmak için asetilkolinesteraz ve butirikolinesteraz olmak üzere iki kolinesterazın inhibisyonu oluşturmaktadır. Rivastigmin, galantamin ve donepezil günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde bu amaçla kullanılmakta olan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların tedavi süresinin sınırlı olması ve yan etki profillerinin geniş olması yeni tedavileri gerektirmektedir. Bu derleme kolinesteraz inhibitörlerinin Alzheimer hastalığı tedavisinde etki mekanizması, kullanımı, etkinliği ve yeni ilaç geliştirmedeki yeri hakkında bilgi vermek amacıyla literatür taramasına dayanılarak hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Kolinesteraz, Demans, İnhibitör

1. Agri Ibrahim Ceyhan University Institute of Graduate Studies, Ağrı-Türkiye

2. Agri Ibrahim Ceyhan University Faculty of Pharmacy Department of Biochemistry, Ağrı-Türkiye

Gönderilme Tarihi: 14/10/2023

Kabul Tarihi: 23/12/2023

Yayınlanma Tarihi: 29/02/2024

\*Sorumlu Yazar

Muhammet Gürkan Kurban

Agri Ibrahim Ceyhan University Institute of Graduate Studies, Ağrı-Türkiye

Phone: +90 542 547 04 77, E-mail: gurkan.197430@gmail.com

ORCID: 0009-0003-5309-5293

Cite this article: Kurban MG, Şentürk M. The Role of Cholinesterase Inhibitors on the Alzheimer Treatment. Agri Med J. 2024; 2(1): 42-45

## Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), nörodejeneratif bir bozukluk olup ilk olarak 1907 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (1). AH, hafıza idrak, muhakeme, iletişim becerileri, gibi bilişsel fonksiyonların kaybıyla sonuçlanan nöronal bozulma ile karakterize, progresse olan ve geri döndürülemez bir hastalıktır. Tanı, çoklu bilişsel fonksiyon bozukluğunun (en azından hem hafıza hem de bilişte bozulmalar) gelişmesi günlük işlevlerde sürekli düşüşün olması ve bu durumlara sebep olan farklı bir etkenin bulunmaması (Diğer santral sinir sistemi hastalıkları veya psikiyatrik hastalıklar, sistemik hastalıklar gibi) durumunda konur (2). Bu hastalıkta, ilk başta yakın hafıza ile ilgili olayların unutulmaya başladığı gözlemlenirken, eski yaşantılarla ilgili hafızanın bir süre korunduğu görülür. Hastalığın ilerleyen evrelerinde, hastaların günlük yaşamlarını sürdürmekte zorluk çektiği, hatta kendi başlarına yemek yiyemedikleri gözlemlenmektedir. Zihinsel ve hafıza kayıpları, hastaların sürekli bakıma ihtiyaç duymalarına neden olur. Bu dönemde, hareket azalmasına bağlı olarak zatürre, damar içi pıhtılaşma gibi çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkabilir ve hastaların kaybı genellikle 6-10 yıl içinde gerçekleşir (3).

AH, dünya genelinde özellikle yaşlı popülasyonda sıklıkla görülmekte olup demansın en çok görülen formudur. 2050 yılına kadar dünya çapında yaklaşık olarak 100 milyondan fazla insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü, AH'ı halk sağlığı açısından öncelikli bir hastalık olarak belirlemiştir (4). 2018 yılında yaklaşık olarak 500 bin kişi Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde AH tanısı almıştır. 2015 yılında AH nedeni yaşamlarını kaybeden yaşlı bireylerin sayısı 12059 iken bu sayının 2019 yılında 13498'e yükseldiği 2020 verilerinde belirtilmiştir (5).

AH'nin erken evresine hafif bilişsel bozukluk denir. Ancak hafif bilişsel bozuklukların yalnızca %30-40'ı AH'ye ilerler. Hastanın bilişsel fonksiyonlarında bozulma başlamadan önce AH ile ilişkili beyin özellikleri değişmeye, hipokampus ve amigdalada belirgin atrofi ve lateral ventrikülde genişleme başlamıştır. Yapılan çalışmalarda bazı beyin yapılarının küçüldüğü gözlemlenmiştir (6).

Görüntüleme yöntemlerini kullanmak, tanı koymak için şart değildir; zorunlu olmamakla birlikte yapısal anomalileri ekarte etmek ve tanıyı destekleyici bulgular görebilmek için bilgisayarlı tomografi ya da MR önerilmektedir (7).

Özellikle yaşlı popülasyonda prevalansı yüksek ciddi bir nörodejeneratif bozukluk olan AH'nin patogenezi, tedavide kullanılan onaylı kolinesteraz inhibitörleri ve yeni kolinesteraz inhibitörü geliştirmede hedef mekanizmalar bu derlemede sunulmuştur.

## Alzheimer Hastalığı Patogenezi

Esas olarak hastalığın nöropatolojik belirenleri; nörofibriler yumaklar ve tau proteininin hiperfosforilasyonu, amiloid beta (A $\beta$ ) plaklarının oluşması, nöroinflamasyon ve kolinerjik nöron defektidir (8,9). Bu proseslerin oluşumu, nöronal ve sinaptik defektlerin akabinde atrofi ve nörodejenerasyona sebep olur (10).

### Tau Proteininin Hiperfosforilasyonu

Tau proteininin majör fonksiyonu mikrotübül stabilizasyonu, tübül polimerizasyonunun stimülasyonu ve mikrotübüller vasıtasıyla organellerin transportudur. Tau proteininin hiperfosforilasyonu ile tau proteini bu fonksiyonlarını gerçekleştirme yetisini yitirerek nöronal defekt ve sitotoksositeye yol açmaktadır (11). Nörofibriler yumaklar, hiperfosforile edilmiş tau proteinlerinin aktive olması ile oluşmuş sarmal filamentlerdir. Bu nörofibriler yumaklar, tau proteininin agregasyonunun kolaylaşmasını sağlar, mikrotübül stabilitesini engeller, membranların yapısını bozar ve nöron defektlerine sebep olur

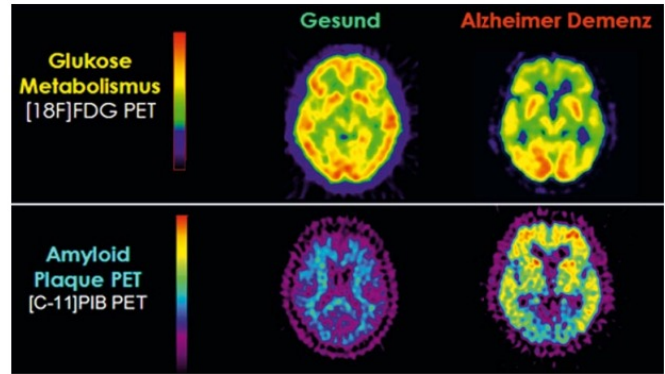
(12).

### Amiloid Beta (A $\beta$ ) Plaklarının Oluşması

A $\beta$  peptidleri olarak isimlendirilen proteinli kompleksler A $\beta$  plakalarını oluştururlar. Amiloid prekürsör protein üzerindeki  $\beta$ -sekretaz ve  $\gamma$ -sekretazın sıralı katalitik etkisi sonucu proteolitik olarak A $\beta$  peptidleri türetilmektedir. A $\beta$  peptidlerinin birikmesi ve plak oluşumu sonucu sitokin salınımı, lokal mikroglial aktivasyon, multiprotein ihtiva eden iflamatuar reaksiyon ve reaktif astrositoza yol açar. Ayrıca, A $\beta$  peptidleri birikimi; sinaps ve nöron kaybı ve serebral atrofi ile karakterize bir şekilde yapısal ve biyokimyasal farklılıklara sebep olur (13).

### Nöroinflamasyon

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun Nörodejeneratif hastalıklarda rol aldığı gösterilmiş olup yine inflamasyonun AH oluşum mekanizmasında önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Kemokinler, sitokinler, oksidatif stres, astrosit aktivitesi ve mikroglia aktivasyonu AH'nin inflamasyonla ilişkisinde etkili görülmektedir (14). Aktif astrosit ve mikroglialar, nörotoksitate oluşturmanın yanı sıra A $\beta$  birikiminde de rol oynamaktadır. Ratlar üzerinde yapılan birçok çalışmada A $\beta$  birikiminin nöroinflamasyonda arttığı öne sürülmüştür (15).



Şekil 1. AH olan bireylerin beyinlerindeki glikoz metabolizması ve Amiloid plakların Positron Emission Tomography tarama yöntemiyle incelenmesi, sağlıklı bireylerin aynı tür incelemelerle karşılaştırılmasını içermektedir (8).

## Alzheimer Hastalığı ve Kolinerjik Hipotez

Asetilkolin (ACh) tanımlanmış olan ilk nörotransmitterdir. Periferik ve santral sinir sisteminde kilit role sahip kolinerjik nöronlarca kullanılmaktadır. ACh Tüm parasempatik nöronlar, tüm pre ganglionik sempatik nöronlar ve post ganglionik sempatik nöronların bir kısmı tarafından kullanılmaktadır (16).

ACh, Asetilkolinesteraz (AChE) ve Butirilkolinesteraz (BChE) enzimlerince hidroliz edilmektedir. AChE, BChE'ye göre hidrolizi daha hızlı gerçekleştirmektedir. Bu kolinesteraz enzimleri yapısal olarak oldukça benzer enzimlerdir. Birbirlerinden farkları ise dokular, substratları ve inhibitör hassasiyetleridir (17). BChE herhangi bir kolin esterine spesifik bir enzim değildir (18).

Kolinerjik hipoteze göre AH patogenezinde kortekste ACh miktarının azaldığı öne sürülmüştür. Kolinerjik hipotez AH tedavisinde kullanılan ilaçların mekanizmasının dayandığı bir hipotezdir (17). AH bağımlı demansın tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımına bağlı sinapslarda bulunan ACh düzeyinin yükseltilmesi klinik olarak faydası kanıtlanmış bir tedavi yoludur (19).

## Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kolinesteraz

## İnhibitörleri

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), rivastigmin, galantamin ve donepezil olmak üzere AH tedavisinde 3 kolinesteraz inhibitörü grubu ilacı onaylamıştır. Bu kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel fonksiyonları düzelttiği düşünülmekte olup etkinliği tartışma konusudur (20).

### Galantamin

Galantamin, nergis, zambak ve ilgili bitkilerin çiçek ve soğanlarının bir ekstraktıdır. Galantamin, AH tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinden FDA tarafından son olarak onaylanan kolinesteraz inhibitörü olmakla birlikte ilk olarak patentlenmiş olan ve jenerik formda sunulmuş ilaçtır. Galantaminin bir kolinesteraz inhibitörü olmasının yanı sıra, sinaptik öncesi ve sinaptik sonrası nikotinik reseptörlerin allosterik modülasyonu yoluyla merkezi nörotransmisyonu arttırdığı öne sürülmüştür. Galantaminin klinik olarak etkinliği donepezilinkine eşdeğerdir ve galantamin için öne sürülmüş olan nikotonik modüle edici etkinin önemi aydınlatılmamıştır (21). Galantaminin AH tedavisinde bilişsel bozuklukların düzelmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Oral olarak alınan galantaminin (0,5 ve 1,0 mg/kg) hafıza ve idrak yetilerinde iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (22). Galantaminin bazı çalışmalarda bilişsel fonksiyonları geliştirmede plaseboya göre etkili olduğu belirtilmiştir. Davranışsal bozukluklar ve fiziksel etkinliklerde düzelmeye dair çalışmalar vardır (23). Transgenik ratlarda nöroinflamasyonu ve Aβ birikimini azalttığına dair deney bulguları bildirilmiştir (24). Gözlerde sulanma, bilinç bulanıklığı, kas zayıflığı, mide bulantısı ve mide spazmları galantaminin sıklıkla görülen yan etkileridir (25).

### Donepezil

Bir piperidin türevi olan Donepezil hidroklorür, AH tedavisinde kullanılan geri dönüşümlü ve merkezi etkili bir AChE inhibitörüdür. Donepezil, geri dönüşümlü olarak AChE enzimine bağlanarak ACh hidrolizini inhibe edip sinapslarda ACh kullanılabilirliğini artırarak kolinerjik iletimi artırır. FDA, donepezili hafif, orta ve şiddetli AH tedavisi için onaylamıştır. Donepezil'in hastalık progresyonunu yavaşatabileceğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmamasına rağmen, biliş ve/veya davranış iyileştirerek spesifik semptomların hafifletilmesinde etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (26). Nörotransmitter etkisinin yanı sıra inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun supresyonu, oksidatif stresin baskılanması ve glutamatin yol açtığı eksitotoksitenin supresyonu gibi neredeyse AH patogenezinde rol oynayan tüm proseslerde etkilidir. (25). Donepezilin, kolinesteraz enzimlerini güçlü bir şekilde inhibisyona uğratmanın yanı sıra Aβ birikiminin sebep olduğu nörotoksititeyi de önlediği bildirilmiştir. Donepezilin AH tedavisinde tedavi dozu günde tek doz 5 ya da 10 mg'dır (27, 28). Yüksek doz alımlarda şiddetli kusma, kas güçsüzlüğü, şiddetli mide bulantısı, hipotansiyon ve solunum bozuklukları gözlemlenmiştir. İştahsızlık, ishal, mide bulantısı, uykusuzluk ve kas krampları sık gözlemlenen yan etkileridir (25).

### Rivastigmin

Rivastigmin, FDA tarafından hafif ila orta AH tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış bir kolinesteraz inhibitörüdür. AH tedavisinin yanı sıra, Parkinson hastalığıyla ilişkili hafif ila orta dereceli demans tedavisinde de endikedir. Çok sayıda çalışma rivastigminin Lewy cisimcikli demans hastalarında biliş geliştirebildiğini göstermiştir (29). Rivastigmin farmasötik form olarak kapsül şeklinde 1 günde 2 kapsül olmak üzere 1,5, 3, 4,5 ya da 6 mg olarak solüsyon şeklinde oral yolla 2 mg/ml olarak verilmektedir (30). 6 ay süresince (3, 6 veya 9 mg/gün) rivastigmin alan Hafif-orta dereceli AH'li hastaların manyetik rezonans ve PET görüntülemelerinde beyin hipokampal metabolizmasında anlamlı bir şekilde düzelmeye dair çalışmalar mevcuttur

(31). Bulantı, ishal, kusma, mide ağrısı iştahsızlık ve kilo kaybı sık gözlemlenmiş yan etkileridir (25).

### Butirikolinesteraz: Yeni Kolinesteraz İnhibitörleri Geliştirilmesinde Güncel Hedef

Beynin kan-beyin bariyerince korunmakta olan korunaklı yapısı, ilaç araştırmalarının yüksek maliyet gerektirmesi ve etkinliği değerlendirilecek olan ilacın etkinliğinin değerlendirilebilmesi için uzun süre gerekmesi gibi faktörler AH tedavisinde yeni ilaç geliştirilmesini zorlaştırmakta olup AH'nin ilerlemesini durdurmak için yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (33).

AH tedavisinde sinaptik boşlukta ACh seviyesini yükselterek bilişsel fonksiyonları düzeltmek amacıyla AChE inhibitörleri klinik olarak kullanılmaktadır. Ancak AH durumunda nöronların ciddi derecede hasar görmesi; AChE düzeylerinin fizyolojik duruma göre %90'dan fazla azalması ve BChE düzeylerinin fizyolojik durumun %120'sine çıkması AH tedavisinde bu inhibitörlerin tedavi süresinin sınırlı olması anlamına gelmektedir (34). Bu doğrultuda son zamanlarda AH'nin ilerlemesinde artan BChE seviyesi, ACh düzeyini ve azalmış olan bilişsel durumu arttırmak için BChE enzimini AH tedavisinde umut verici bir hedef haline getirmiştir (32).

Ayrıca BChE'nin Aβ birikimi ile korelasyonunun olduğu da gösterilmiştir. Bu nedenlere dayanarak spesifik olarak BChE inhibisyonunun AH tedavisi için potansiyel terapötik hedef olduğu farklı çalışmalarda ileri sürülmüştür (34).

Yapılan çalışmalarda selektif bir şekilde BChE inhibisyonunun fare beyin hücrelerinde β-amiloid peptid düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Yaşlı farelerde labirent performansının selektif olarak BChE inhibisyonuna bağlı olarak arttığı ve fare beyinlerinde uzun süreli güçlenmeyi sağladığı öne sürülmüştür. Ayrıca, yüksek düzey BChE'nin nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar gibi AH patogenezinde rol oynadığını öne süren çalışmalar da öne sürülmüştür (35).

AChE ve BChE yapıcı oldukça benzer enzimlerdir. Bu nedenle seçici bir şekilde BChE inhibisyonu yapan ajanların geliştirilmesi zorlu bir işittir. İzosorbit analogları, fenserin bazı bileşiklerin Naftamid bileşikleri ve paltanik asit türevleri seçici olarak BChE inhibitörü olarak bildirilmesine rağmen bu ajanlardan oldukça az sayıda ajan (bismorsimserin ve eptastigmin) klinik aşamada değerlendirilmiştir (36).

## Sonuç

Günümüzde AH tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin kullanılıyor olması, bu enzimlerin AH ile ilişkisinin önemi belirtmekte olsa da mevcut ilaçlarla AH tedavisinde radikal bir tedavi mümkün değildir. Bu bakımdan AH tedavisinde radikal tedavi sağlayacak yeni kolinesteraz inhibitörlerinin geliştirilmesi AH tedavisinde oldukça önemli bir ihtiyaçtır.

**Conflict of Interest:** None declared by the author.

**Funding sources:** None declared by the author.

**Ethics Committee Approval:** Not required.

**ORCID and Author's contributions:** M.G.K. (0009-0003-5309-5293): Data collection, design, processing, practice, analysis, literature search, writing, critical review. M.Ş. (0000-0002-3708-0054): Data collection, design, processing, practice, analysis, literature search, writing, critical review.

**Acknowledgement:** None declared by the author.

## KAYNAKLAR

- Xie W, Stribley JA, Chatonnet A, et al. Postnatal developmental delay and supersensitivity to organophosphate in gene-targeted mice lacking acetylcholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293(3):896-902.
- Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ.* 2003;169(6):557-564.
- Gaugler J, James B, Johnson T, et al. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):321-387.
- Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem Pharmacol.* 2023;211:115522.
- Tarı Ö, Yağmurtaşan, R. Alzheimer hastalığı ve anti-Alzheimer etkili bileşiklerin yapılarının araştırılması. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2023;43(2):150-173.
- Gao S, Lima D. A review of the application of deep learning in the detection of Alzheimer's disease. *Int J Cogn Comput Engineer.* 2021;3:1-8.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I. Efn guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1236-48.
- Jessen F. Novel neuroimaging perspectives in the diagnosis of dementia. *Nervenarzt.* 2008;79 (3):129-136.
- Hillmann A, Hahn S, Schilling S, et al. No improvement after chronic ibuprofen treatment in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33(4):833-e39.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2009;66(2):200-8.
- Khan SS, Bloom GS. Tau: The center of a signaling nexus in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2016;10:31.
- Özkan GÖ. Alzheimer hastalığında flavonoidlerin etkisi. *Sağlık Bilimleri ve Yaşam Dergisi.* 2022;6(1):26-38.
- Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015;52:1-18.
- Akiyama H. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21(3):383-421.
- Guo J, Yu J, Grass D, de Beer FC, Kindy MS. Inflammation-dependent cerebral deposition of serum amyloid a protein in a mouse model of amyloidosis. *J Neurosci.* 2002;22(14):5900-5909.
- Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101-115.
- Demir Z, Türkan F. Asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimlerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2022;12(4):2386-2395.
- Darvesh S, Hopkins D, Geula, C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(4):131-138.
- Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018;141(7):1917-33.
- Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lancot KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs.* 2011;71(15):2031-65.
- Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2010;5:1-6.
- Dimitrova DS, Getova DP. Effects of galantamine and donepezil on active and passive avoidance tests in rats with induced hypoxia. *J Pharmacol Sci.* 2006;101(3):199-204.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD001747.
- Wu Z, Zhao L, Chen X, Cheng X, Zhang Y. Galantamine attenuates amyloid-beta deposition and astrocyte activation in APP/PS1 transgenic mice. *Exp Gerontol.* 2015;72:244-50.
- Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 2019;20(2):1479-1487.
- Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
- Yüksel N. Alzheimer hastalığının ilaçla tedavisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2000;3(2):137-41.
- Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4(3):223-30.
- Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557438/>
- Korabecny J, Zemek F, Soukup O, et al. Chapter 1 - Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: Current State and Future Perspectives, in *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease.* R. Atta ur and M.I. Choudhary (Editors). 2014, Elsevier. p. 3-39.
- Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacol.* 2021;190:108352.
- Xing S, Li Q, Xiong B, et al. Structure and therapeutic uses of butyrylcholinesterase: Application in detoxification, Alzheimer's disease, and fat metabolism. *Med Res Rev.* 2021;41(2):858-901.
- Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(4):325-373.
- Zhou S, Huang G. The biological activities of butyrylcholinesterase inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112556.
- Li S, Li AJ, Travers J, et al. Identification of compounds for butyrylcholinesterase inhibition. *SLAS Discov.* 2021;26(10):1355-1364.
- Jiang CS, Ge YX, Cheng ZQ et al. Discovery of new selective butyrylcholinesterase (BChE) inhibitors with Anti-A $\beta$  aggregation activity: Structure-based virtual screening, hit optimization and biological evaluation. *Molecules.* 2019;24(14):2568.