

# Alzheimer Hastalığı

Editör: Prof.Dr. Sibel KARŞIDAĞ



Türkiye Klinikleri



Lundbeck Türkiye'nin hekimlere armağanıdır.



Türkiye Klinikleri

## Alzheimer Hastalığı

Kitabın her türlü yayın hakkı Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.'ye aittir. Kitaptaki soru, yazı, resim, tablo, grafik ve şekiller kısmen de olsa yayıncının yazılı izni alınmadan fotokopi, kayıt, elektronik veya mekanik yöntemlerle basılamaz, çoğaltılamaz. Kaynak göstermek suretiyle dahi alıntı yapılamaz.

ISBN:978-975-9118-34-1

© 2012 Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 127  
1. Baskı, Ankara-Türkiye

**Basıma verilmiş tarihi:** 24.12.2012

### **BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI**

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Türkocağı Cad. No: 30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : +90 312 286 56 56

Faks : +90 312 220 04 70

e-posta : [info@turkiyeklinikleri.com](mailto:info@turkiyeklinikleri.com)

web : [www.turkiyeklinikleri.com](http://www.turkiyeklinikleri.com)

## Editör

Prof.Dr. Sibel KARŞIDAĞ (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İSTANBUL)

## Yazarlar

- Prof.Dr. Ayşe ARISOY (İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, İSTANBUL)
- Doç.Dr. Gülistan BAHAT (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Geriatri BD, İSTANBUL)
- Uz.Psk. Meral BOZDEMİR (Maltepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İSTANBUL)
- Yrd.Doç.Dr. Nilgün ÇINAR (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İSTANBUL)
- Uz.Dr. Ayşegül ÇUBUK (İstanbul Meslek Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL)
- Doç.Dr. Rahmi ÇUBUK (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Gökhan ERKOL (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Peykan G. GÖKALP (Serbest, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Haşmet A. HANAĞASI (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD,  
Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Ahmet Turan IŞIK (Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri BD, İSTANBUL)
- Yrd.Doç.Dr. Neşe İNAN (İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Sibel KARŞIDAĞ (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Nurdan KOTEVOĞLU (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, İSTANBUL)
- Dr.Psk. Pınar KURT (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Nöropsikoloji Laboratuvarı, İZMİR)
- Prof.Dr. Selim NALBANT (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Öget ÖKTEM (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Emekli Öğr. Üy., İSTANBUL)
- Prof.Dr. B. Demet ÖZBALIK ADAPINAR (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, ESKİŞEHİR)
- Doç.Dr.Dyt. Emel ÖZER (Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, KKTC)
- Prof.Dr. Aynur ÖZGE (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, MERSİN)
- Doç.Dr. Serhat ÖZKAN (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, ESKİŞEHİR)
- Doç.Dr. Esra SAĞLAM (Üsküdar Üniversitesi NP İstanbul Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, İSTANBUL)
- Uz.Dr. İbrahim Yaman SAĞLAM (Medical Park Göztepe Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İSTANBUL)
- Yrd.Doç.Dr. Gülbüz SEZGİN (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İSTANBUL)
- Uz.Dr. Çiğdem SUSUZ (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, ESKİŞEHİR)
- Doç.Dr.Şevki ŞAHİN (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Türker ŞAHİNER (Anadolu Sağlık Merkezi, Nöroloji Bölümü, KOCAELİ)
- Yrd.Doç.Dr.Turhan ŞALVA (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, İSTANBUL)
- Yrd.Doç.Dr. Devran TAN (Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İSTANBUL)
- Dr. Sebahat Dilek TORUN (İşyeri Hekimi, İSTANBUL)
- Uz.Dr. Aslı TUFAN (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Geriatri BD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Neşe TUNCER ELMACI (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İSTANBUL)
- Prof.Dr. Görsev G. YENER (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Nöropsikoloji Laboratuvarı, İZMİR)

# Alzheimer Hastalığında Enfeksiyon Etkenlerinin Rolü

Ayşe ARISOY<sup>a</sup>

Neşe İNAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, İstanbul*

Yaklaşık yüz yıl önce Alzheimer Hastalığı (AH)'nın beyindeki başlıca nöropatolojik özellikleri keşfedilmesine karşın, altta yatan nedenler henüz hala bilinmemekte ve hastalığın temel olarak tedavisinin mümkün olmadığı kabul edilmektedir.<sup>1</sup>

Sporadik AH'nın çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın ortaya çıkardığı gibi çok çeşitli nedenlerden kaynaklandığı düşünülmüştür.<sup>2-5</sup> AH olan kişilerin beyinleri sadece senil plaklar ve nörofibriller yumaklarla değil, inflamatuvar yanıt ve oksidatif reaksiyonlarla da karakterizedir.<sup>3</sup> AH'da görülen granuloakular dejenerasyon nöronlardaki değişimin diğer karakteristiklerindedir.<sup>5</sup>

Çeşitli önemli patojenlerle enfeksiyon bilişsel bozukluk, demans ve özellikle AH için risk faktörü olabileceği çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Herpes Simpleks virus 1 (HSV1), Picornavirus, Borna virus gibi virusların, *Chlamidiae pneumoniae*, *Helicobacter pylori* ve spiroketler gibi bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların, AH patofizyolojisine ve bilişsel değişikliklere olan katkıları daha önce yayınlanmıştır. Santral sinir sistemi veya sistemik enfeksiyonların, AH'nın patogeneze ve patofizyolojisine yapabileceği katkılar göz önünde bulundurularak, çeşitli patojenlerle kronik enfeksiyonların sporadik AH için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. Bu durumda, enfeksiyonlara karşı erken müdahale gelecekteki AH gelişimini geciktirebilir hatta önleyebilir.<sup>3</sup> Difteri, tetanoz, poliomyelit ve influenzaya karşı uygulanan aşılıların AH'na karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür.<sup>3</sup> Bu yazıda, AH için risk faktörü olarak saptanabilecek virus, bakteri ve prion gibi kronik enfeksiyonlara yol açabilecek çeşitli patojenler ile AH patogenezi arasındaki ilişkinin incelendiği daha önce yapılmış çalışmaların bir özeti sunulmaktadır.

## VİRAL ETKENLERLE İLİŞKİ

Herpes Simpleks virus 1 (HSV1), Herpes Simpleks virus 2 (HSV2), kızamık virusu, adenovirus, sitomegalovirus (CMV), poliovirus, hepatit B virusu (HBV), influenza A ve B virusunu de içeren çok sayı-

da çeşitli virusların neden olduğu enfeksiyonlar ile geç evre sporodik AH arasındaki nedensel ilişki araştırılmıştır.<sup>3</sup>

### Herpes Simpleks Virus Tip 1 (HSV1)

HSV1, çok nadir fakat santral sinir sisteminin çok ciddi akut enfeksiyonu olan herpes simpleks ensefalitine neden olur. Temporal, frontal korteks ve hipokampus etkilenen başlıca bölgelerdir. Aynı bölgeler AH'da başlıca patolojik değişikliklerin görüldüğü bölgeler olduğu için HSV1'in AH'da rol oynayan olası etken adaylardan olduğu ileri sürülmüştür. Oksipital korteks AH'da çok az etkilenen bölgelerdendir ve HSV1 DNA'sı oksipital kortekste ve genç kontrollerde saptanmamıştır. Beyinde HSV1'in reaktivasyonu iki epidemiyoloji bulguyu açıklayabilir. Anti-inflamatuvar ilaçlar reaktivasyonu azalttıkları için AH'na karşı koruma sağlarlar. İkinci olarak kafa travması AH için bilinen bir risk faktörüdür, akso-tomiye neden olarak HSV1'i reaktive ettiği bilinmektedir.<sup>3,7</sup> Başlangıçta AH hastalarının yanı sıra yaşlı kontrollerin beyinlerinde de HSV1'in saptanması hayal kırıklığına uğratmasına karşın, bir konak faktörünün virusun etkilerini etkileyebileceği anlaşılmış ve genetik faktör olan apolipoprotein E araştırılmıştır.<sup>7</sup> Virusun olası rolü, yaşlıların beyinlerinde yüksek oranda HSV1 DNA'sının varlığı ve ApoE-4 ile birlikteliği, AH için yüksek risk olarak görülmüştür.<sup>1,7</sup> Ne virus olmadan tek başına ApoE-4 varlığı, ne de virusun diğer allellerle birlikteliği hastalık için risk olarak görülmemiştir.<sup>7</sup> Bu sonuçlar moleküler düzeyde; hem ApoE proteinin hem de HSV1'nin hücelere heparan sülfat proteoglikan (HSP)'i kullanarak tutunduğu ve benzer yapısal özelliklere (6-O-sülfat gruplar) bağlanabildiği gerçeği ile açıklanabilir. Tutunma ve beyin içine girişte ApoE-4 virusa göre daha iyi yarışamazsa daha çok virusun girişine, yayılmasına ve hasara izin verir. ApoE-4 varlığında hidrojen peroksidin hücre kültürlerinde yol açtığı hasarın diğer isoformlardan çok daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu konu ile direkt olarak ilgili olmasa da ApoE'nin enfeksiyonun gidişatını yönettiğini gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin; Hepatit C virusu (HCV) ile enfeksiyonda AH'daki zararlı rolüne zıt bir şekilde ApoE-4'ün koruyucu olduğu gösterilmiştir. ApoE-4'ün hepatit hücrelerine daha sıkı bağlanması HCV'nin girişini ve karaciğere yayılmasını daha iyi engellemektedir. Human herpes virus 6 (HHV6) AH'larının beyin dokusunda kontrollere kıyasla anlamlı oranla daha yüksek oranda saptanmıştır. HHV6'nın, HSV1'in AH'ların beyinlerinde yol açtığı hasarı arttırabileceği öne sürülmüştür. Buna karşın Varisella zoster virusu (VZV), Epstein Barr Virus(EBV), Human herpes virus 8(HHV8) AH gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>3,7</sup> Alzheimer hastaları ve kontrollerinde düşük düzeyde HSV2 ve CMV DNA'sı saptanmıştır. CMV özellikle vasküler nedenli demanstan sorumlu tutulmuştur.<sup>7</sup>

İlginç olarak; HSV1 enfeksiyonunda indüklenen başlıca sitokin olan proinflamatuvar sitokin IL-6'nın ciddi AH'daki düzeyleri ile nörofibriller yumak patolojisindeki düzeyleri korele bulunmuştur. Böylece, bu inflamasyon göstergesi HSV1 ve AH arasında daha ileri bir paralellik kurulmasını sağlamıştır. Sadece akut HSV1 enfeksiyonu değil latent HSV1 enfeksiyonu da inflamasyona neden olabilir. Bu nedenle beyindeki latent HSV1 enfeksiyonu inflamasyona ve AH'na yol açabilir.<sup>3,7</sup> Ekstrasellüler senil

plaklarda b-amiloid proteininin, nörofibriller yumaklarda ise hiperfosforile tau proteininin rol aldığı bilinmektedir. HSV1 APP degradasyonunu etkilemektedir. Bir alternatif olasılık da, UL21 ve gB adındaki HSV1 proteinleri ile tau ve amiloid proteinlerinin arasındaki homoloji ve bu viral proteinlerin senil plak ve nörofibriller yumak oluşumunun başlamasına ve gelişimine katkı sağlamasıdır.<sup>7</sup>

### Picornavirus

Picornavirus tek zincirli RNA içerir. Bu guba ait viruslardan rhinovirus nazal kavitede yer alırken, enteroviruslar gastrointestinal sistemde yer alırlar, aphthovirus el-ayak hastalığına, hepatovirus hepatit A'ya, cardiovirus ise ensefalomyokardite neden olur. AH'nın erken dönemlerinde gözlenen benzer şekilde hipokampal bölgenin hasarına yol açabilirler. Alzheimer hastalarında görülen tipte bilişsel problemler ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur.<sup>3</sup>

### BAKTERİYOLOJİK ETKENLERLE İLİŞKİ

Viruslarla olan ilişkiye benzer şekilde çeşitli bakteri türlerinin de AH ile nedensel ilişkisi araştırılmıştır. *Chlamydia trachomatis*, *Coxiella burnetti*, *Borrelia* gibi spiroketler örnek olarak sayılabilir.<sup>8</sup>

#### *Chlamydia pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae* asemptomatik infeksiyonlardan, başta toplum kökenli pnömöni olmak üzere, bronşit, farenjit, sinüzite kadar çeşitli alt ve üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olabilen zorunlu hücre içi bir patojendir.<sup>7-10</sup> Gelişimsel siklusu içinde elementer cisimcik (EB) ve retiküler cisimcik (RB) olmak üzere iki farklı morfolojisi vardır. Metabolik olarak inaktif form olan EB infeksiyözdür. Endositozdan sonra RB'ye farklılaşır. RB ikiye bölünerek çoğalır. Her RB 7-8 kez mitotik bölünmeden sonra EB'ye dönüşür. EB'ler konak hücrede uzun süre canlı kalabilir.<sup>8,10</sup> *C. pneumoniae*'nin makrofajları infekte etme ve içerisinde kalma yeteneği; santral sinir sistemini de içeren farklı dokulara yayılma özelliği, klamidyayı olası aday yapmıştır.<sup>10</sup> *C. pneumoniae*'nin kan-beyin bariyerini geçerek yayıldığı gösterilmiştir. AH'da özellikle nöropatolojik lezyonların bulunduğu mikrogliya ve astroglia'larda *C. pneumoniae* yüksek oranda saptanmıştır.<sup>8,10</sup> ApoE-4 alleli taşıyan Alzheimer hastalarında anlamlı olarak daha fazla sayıda *C. pneumoniae* saptanmıştır.<sup>3</sup> *C. pneumoniae* ve AH arasındaki ilişkiyi araştırılan birçok çalışmada farklı ve çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. *C. pneumoniae* ile serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişki incelenirken, etkenin saptanması için beyin dokusunda; immünohistokimyasal, moleküler yöntemler ve serolojik yöntemler gibi farklı yöntemler kullanılmıştır.<sup>7,9</sup>

Geç başlangıçlı AH'da gözlenen kronik inflamasyonun *C. pneumoniae* infeksiyonu ile uyandırılacağı, AH olan hastaların beyinlerinde nöropatolojinin saptandığı bölgelerdeki glial hücrelerde yüksek sıklıkta *C. pneumoniae* saptandığını ve bunun sporadik AH vakaları için risk faktörü olabileceğini belirten çalışmaların yanı sıra tam tersini gösteren çalışmalarda vardır.<sup>8,11,12</sup> Bu çalışmalarda AH hastalarının beyin dokularında ne *C. pneumoniae* spesifik DNA'sı ne de Klamidyal antijenler saptana-

mamış ve *C pneumoniae*'nin risk faktörü olarak aralarındaki ilişki gösterilememiştir.<sup>11,12</sup> Bu çelişkili sonuçların, çalışmalardaki doku örnekleri için rölaf olarak duyarlı olmayan tekniklerin kullanılmasından ya da örneğin hazırlanma işleminin farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.<sup>3,10</sup> Aβ fibrillerinin birikmesini engellemek amaçlı antibiyotik ile tedavinin denendiği çalışmalar devam etmektedir. Yakın gelecekte belirli antibiyotik rejimlerinin AH'na etkisi olup olmadığı görülebilecektir.<sup>3</sup>

### Spiroketler

Lyme hastalığına neden olan *Borrelia burgdorferi* ve sifilise neden olan *Treponema pallidum*'un geç dönemlerinde kortikal atrofi ve demansa yol açması spiroketlerin AH patogenezinde rolünü araştırmaya yöneltmiştir.<sup>3</sup> Kronik spiroket infeksiyonu, yavaş ilerleyen demansa, beyin atrofisine ve geç dönem nörosifilide amiloid depozitine neden olabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda *Treponema pallidum* da dahil olmak üzere çeşitli tipte spiroketlerin demansa neden olabileceği ve AH patogenezi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Miklosy'nin AH ile spiroketler arasındaki nedensel ilişkiyi araştırdığı derleme; spiroketler ile AH arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. AH vakalarının %90'ından fazlasında spiroketler gözlenirken, kontrollerin hepsi negatif kalmıştır. Benzer şekilde periodontal patojen olan *Treponemalar* ile AH arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (%93.7 AH vakaları'na karşın %33.3 kontrol vakalar).<sup>5</sup> *Borrelia burgdorferi* AH vakalarının %25.3'ünde saptanmış olup kontrollerle (%1.9) karşılaştırıldığında 13 kat daha sıktır. Periodontal patojen *Treponemalar* ve *Borrelia burgdorferi* spesifik PCR ve antikolar kullanılarak saptanmıştır.<sup>5</sup> Kronik periodontal infeksiyonun AH'nin ilerlemesine yol açabileceği de gösterilmiştir.<sup>13</sup> Önemli olarak, AH'da çeşitli spiroketlerle koinfeksiyonlar oluşabilir. *T pallidum* kolonilerin morfolojileri ve dağılımı senil plaklarla aynıdır. Spiroketler hipokampus ve frontal kortekste daha çok sayıda bulunurlar. *Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu Lyme hastalığının geç evresinde de demans ilişkili kortikal atrofi ve mikrogliozis oluşur. Çeşitli tipte spiroketler, *T pallidum* ile karşılaştırılabilecek şekilde demansa ve AH'na benzer beyin patolojisine neden olabilirler. Spiroketler; senil plaklarda, nörofibriller yumaklarda, korteks duvarında ve leptomeningeal arterlerde amiloid depozitleri göstererek gözlenmişlerdir. AH olmayan kontrol beyinlerde kortikal değişiklikler negatif bulunmuştur. Bu gözlemler çeşitli tipte spiroketlerin demansa neden olabileceği ve AH'nın patogenezinde katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Periodontal patojenlerden sık görülen *Treponema* tipleri, kontrollere kıyasla AH'nın beyinlerinde anlamlı oranda yüksek oranda bulunmuştur. *Treponema* antijenleri hem hipokampus hem de frontal kortekste saptanmıştır. Periodontal spiroketler *T. pallidum*'a benzer şekilde beyni işgal etme yeteneğine sahip olup, beyinde kalarak demansa neden olurlar ve çeşitli spiroketlerle koinfeksiyonlara yol açabilirler.

İlk kez MacDoald ve Miranda tarafından iki AH olan hastanın beyin dokusunda *B. burgdorferi* izole edildikten sonra, immünohistokimyasal yöntemlerle ve elektron mikroskop analizi ile spiroketlerin morfolojik özellikleri ortaya konmuş olup, senil plaklarda ve nörofibriller yumaklarda *B. burgdorferi* spesifik OspA ve flagellin genleri saptanmıştır.<sup>5</sup>

Spiroketlerin AH'da saptanıp normal beyin hücrelerinde mikroskopik olarak görüntülenememesi beyin dokusundan izole edilebileceği ve kültürünün yapılabileceği fikrini ortaya koymuştur. Akabinde, AH olan hastaların beyinlerinde kontrole kıyasla anlamlı oranda yüksek düzeyde *Treponema* suşları, PCR ve monoklonal antikorlarla saptanmıştır. Bakteriyi saptamada başarısızlığa uğramış çalışmalar da vardır. Açıkça bu etkenlerin varlığını kanıtlayacak veya çürütecek, eğer varsa bakterinin etken mi yoksa AH sonucu mu olduğunu gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>7</sup>

Koch ve Hill kriterlerine dayanarak bu konuda yapılmış çalışmalar analiz edildiğinde, nörospiroket enfeksiyonları ile AH arasında istatistik olarak anlamlı bir nedensel ilişkinin var olduğu ortaya konmuştur. Spiroket enfeksiyonları demans bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce olur; sifiliste olduğu gibi yeterli antibiyotik ve anti-inflamatuvar tedaviler demansı engelleyebilir ve eradike edebilir.<sup>5</sup>

### ***Helicobacter pylori***

*Helicobacter pylori*; spiral şeklinde, Gram-negatif, ilk kez 1984 yılında peptik ülser ve gastritli hastaların midesinde bulunarak tanımlanmış bir bakteridir. *H. pylori* enfeksiyonunun neden olduğu kronik atrofik gastritin; düşük vit B12 ve folat düzeylerine neden olduğu, sekonder hiperkromosistemiye neden olarak endotel hasarını tetiklediği, vasküler aterosklerotik hastalıklara ve AH'na neden olabileceği gösterilmiştir. Vakuolasyon yapan sitotoksin A'nın da *H. pylori* ve AH arasındaki ilişkiye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Bu epitel ve immün hücrelerde etkili multifonksiyonel toksindir.<sup>9</sup> Alzheimer hastalarının BOS ve serum örneklerinde *Helicobacter pylori* spesifik IgG antikor düzeylerinin anlamlı oranda arttığı hatta BOS örneğindeki antikor titrasyonunun AH'nın ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma AH'nın patobiyolojisinde yaygın olarak görülen *H. pylori* enfeksiyonunun rolünü desteklemiştir.<sup>14</sup> *H. pylori* eradikasyonu başarı ile sağlanmış Alzheimer hastalarında beş yıllık sağ kalım oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>15</sup> Japonya'da yapılan yeni bir çalışmada ise AH ve *H. pylori* enfeksiyonu arasında nedensel korelasyon gösterilememiş, buna neden olarak da hastalığın AH olmayan kişilerde de çok yaygın görülmesi ve bu enfeksiyonun prevalansının yüksek olması gösterilmiştir.<sup>16</sup>

### **PRIONLA İLİŞKİ**

Alzheimer ve prion hastalığı nörodejeneratif hastalıklar kategorisinde yer alırlar. AH'dan farklı olarak prion hastalığı çok daha nadir görülmesine rağmen insanlar arasında bulaşıcı olması bazı durumlarda hayvandan insana bulaşması nedeni ile büyük ilgi çekmiştir. Her iki hastalıkta da temel patolojik mekanizma normalde sunulan proteinlerin konformasyonel değişiklikleri ile ilgilidir. AH'da amiloid (A $\beta$ ) peptid ve prion hastalığında prion protein (PrP). Çözünebilir A $\beta$  peptid serumda ve BOS'da saptanabilir. Aynı şekilde PrP<sup>C</sup>(C-hücre) proteinini nöronlarda ve folliküler dentritik hücrelerde yüksek seviyede bulunan hücre zarı proteindir. Prion hastalığında toksik olan PrP<sup>Sc</sup>(Sc-Scrapie) formuna dönüşür. Fibriller A $\beta$  ve PrP<sup>Sc</sup> yüksek  $\beta$ -tabakasına sahip olup çözünmeyen, proteolitik yıkıma dayanıklı ve nöronlara toksik formlarını oluşturur. AH ve prion hastalığındaki nörolojik belirtiler direkt ola-



rak nöron ve sinaptik bağ kaybı ile ilişkilidir. Fibriller A $\beta$  direkt olarak nörotoksik olabilir veya nörofilriller yumak oluşumuna neden olabilir. Hem fibriller A $\beta$  hem de PrP<sup>Sc</sup> amiloid depozitleri yapabilirler. Amiloid depozitleri hem AH hem de varyant Creutzfeld-Jakob hastalığı (vCJD), Gerstmann-Strausler-Scheinker sendromu (GSS) ve kuru hastalığının tanısında önemlidir. AH ve prion hastalığı hem sporadik hem de kalıtsal olabilir. Prion hastalığında ek olarak bulaşıcı olma özelliği vardır. Organizmaya girdikten sonra, nöroinvasiyondan ve nörolojik semptomların ortaya çıkmasından aylar, yıllar önce dalkak, lenf nodları gibi lenforetiküler organlarda çoğalırlar ve böylelikle enfekte olmuş asemptomatik kişilerde enfekte materyalin kaynağı olarak bulunurlar. İmmün sistem PrP<sup>Sc</sup> ile PrP<sup>C</sup>'yi ayırt edemediği için PrP<sup>Sc</sup> replikasyonu mümkün olabilir.<sup>6</sup> AH için hayvan modellerinde A $\beta$  depozitleri için geliştirilmekte olan aşılarda umut vaat edici görünmektedir. Özellikle mukozal immünite çalışmalarının prion enfeksiyonunda da oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında A $\beta$  ile onun patolojik taşıyıcıları arasındaki interaksiyonun blokasyonunun A $\beta$  birikiminin tedavisinde yararlı olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Benzer bir yaklaşım henüz prion hastalığı için tanımlanamamıştır.<sup>6</sup>

## SONUÇ

Sürekli patojen replikasyonu (örn: HIV ve *C.pneumoniae* enfeksiyonları), tekrarlayan enfeksiyonlar (örn: influenza virüsü) veya ömür boyu reaktivasyonları takip eden latent enfeksiyonlar (örn: HSV1) persistan santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olurlar. Santral sinir sisteminde patojen çoğalmalarının tekrarlayan siklusları; proteinlerin yanlış katlanması, yanlış katlanan protein agregatlarının depolanması, otofajik yolların değişimi, oksidatif stres, nöronal fonksiyon değişiklikleri ve apoptotik hücre ölümlerini de içeren nörodejenerasyonun fonksiyonel ve moleküler göstergelerini ortaya çıkarır. Tüm bu etkiler birikerek zaman içinde nörodejenerasyona katkı sağlar. Patojenlerin neden olduğu bu etkilerin eklenmesi ve metabolik hastalıklar, genetik değişiklikler ve çevresel risk faktörleri gibi çeşitli faktörlerle bu etkilerin çoğalması nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde yer alır. Sonuç olarak, belirtilerinin genellikle yaşlılıkta ortaya çıktığı, bu patojenlerin neden olduğu hasar nörodejeneratif süreci çoğaltır ve hızlandırır.<sup>17</sup>

Bu çalışmalar AH'nın günümüzdeki geçici veya daha ileri kötüleşmeyi engelleyici tedaviler yerine, gelecekte, HSV1, HHV6 gibi hedefe yönelik antiviral tedavilerin uygulanabileceğini göstermektedir. CMV'nin yol açtığı vasküler demansa da aynı açıdan yaklaşılabilir. HSV1'e karşı aşılanma da gelecekte bir olasılık olabilir. Fare deneylerinde HSV1 glikoproteinleri ile aşılamanın, beyni viral latent enfeksiyonun gelişiminden koruyabileceği gösterilmiştir. Eğer AH'da bakterilerin rolü kanıtlanırsa antibiyotiklerle tedavi ihtimali de gündeme gelebilir.<sup>7</sup> Enfeksiyon etkenleri ile AH arasındaki ilişkiyi ve sadece olası etkenin eradikasyonu değil, aynı zamanda inflamasyonun kontrolü, duyarlı etkenlere karşı aşılama da içeren AH tedavisini inceleyen daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.<sup>3</sup>

## KAYNAKLAR

1. Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E, and cholesterol: A dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. *Prog Lipid Res* 2006;45(1):73-90.
2. Ozkay UD, Ozturk Y, Can OD. Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. *SDU Tıp Fakültesi Derg* 2011;18(1):35-42.
3. Honjo K, ReekumRV, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2009;5(4):348-60.
4. Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer Hastalığı. *Turkish J Geriatrics* 1998;1(2):63-7.
5. Miklosy J. Alzheimer's disease-a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation* 2011;8:90.
6. Wisniewski T, Sigurdsson EM. Therapeutic approaches for prion and Alzheimer's disease. *FEBS J* 2007;274(15):3784-98.
7. Dobson CB, Wozniak MA, Itzhaki RF. Do infectious agents play a role in dementia? *Trends in Microbiol* 2003;11(7):312-7.
8. Balin BJ, Appelt DM. Role of infection in Alzheimer's disease. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101(suppl12):S1-6.
9. Ecemis T, Mavioglu H, Ozkutuk N, Akcalı S, Karacam M, Sanlıdag T. Alzheimer ve Vasküler Demanslı Hastalarda Chlamydia pneumoniae Seroprevalansı. *J Neurol Science* 2010;27(4): 400-6.
10. Stratton CW, Sriram S. Association of Chlamydia pneumoniae with central nervous system disease. *Microbes Infect* 2003;5(13):1249-53.
11. Ring RH, Lyons JM. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the Late-onset Alzheimer's brain. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2591-4.
12. Gieffers J, Reusche E, Solbach W, Maass M. Failure to detect C.pneumoniae in brain sections of Alzheimer Disease's patients. *J Clin Microbiol* 2000;38(2):881-2.
13. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, Leon MJ. Alzheimer's Disease and peripheral infection. *J Alzheimers Dis* 2008;13(4):437-49.
14. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Griqoriadis N, et al. Increased cerebrospinal fluid Helicobacter pylori antibody in Alzheimer's Disease. *Int J Neurosci* 2009; 119(6): 765-77.
15. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Chatziqeorqiu S, et al. Five year survival after Helicobacter pylori eradication in AD patients. *Coqn Behav Neurol* 2010;23(3):199-204.
16. Shiota S, Murakami K, Yoshiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011;258(8):1460-3.
17. De Chiara G, Marcocci ME, Sqarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R et al. Infectious agents and Neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2012 Aug 17. [Epub ahead of print]