

# Alzheimer Hastalığında Hormon Replasman Tedavisi ve Diğer Potansiyel Tedavi Yöntemleri

Yrd. Doç. Dr. A. Kemal ERDEMOĞLU,\* Dr. Ayhan VARLIBAŞ\*

Ülkelerin sanayileşmeleri neticesinde görülen yaşam sürelerindeki artış ile demansiyel hastalıklar güncellik kazanmaktadır. Alzheimer hastalığı (AH) demansın en sık nedenidir. AH günlük yaşam aktivitelerinde yetersizliğe yol açan hafıza ve zihinsel yetilerdeki bozuklukların görüldüğü, ilerleyici klinik tablodur.

AH ekonomik ve sosyal boyutları ile toplumda önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Bu nedenle AH'nin oluşumunu ve ilerlemesini önlemeye yönelik çabalar hastalığın semptomatik tedavisi kadar önem kazanmaktadır. Bu amaçla çeşitli ilaçlar ve tedavi protokolleri denenmektedir. AH'de bozulan kognitif fonksiyonların küratif tedavisi yoktur. Primer amaç kognitif fonksiyonların iyileştirilmesi ve hastalığın ilerleyişinin durdurulmasıdır. Kolinergik ilaçlar, özellikle kolinesteraz inhibitörleri kognitif semptomların tedavisinde kullanılmaktadır. Hastalığın semptomlarının ortaya çıkışını geciktirmeye ve progresyonunu önlemeye yönelik tedavi arayışları devam etmektedir. Bu konuda bir çok ilaç denenmiş olsa da günümüzde antioksidantlar, östrojenler ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAI) potansiyel tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır.

## HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Son yıllarda hormonların santral sinir sistemi üzerine etki mekanizmaları incelenmiştir. Nöropsikolojik ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın hormon yetersizliklerine bağlı olabileceği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır.

AH sıklığı, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat fazladır (McBee ve ark. 1997). Kadınların erkeklere oranla yaşam ömrünün daha uzun olması nedeniyle rölatif prevelansta bir artış olduğu öne sürülmüştür (Grundman ve Thal 2000). Bu durum postmenopozal kadınlarda östrojen düzeylerinde ani düşüş olurken erkeklerde testosteronun aromatisasyonu sonucu östrojene dönüşüm nedeniyle östrojen düzeylerinde düşüşün olmaması ile açıklanmaktadır. Östrojenin AH'de oluşan amiloid öncü protein oluşumunu engellediği, bu şekilde beta-amiloid ve senil plak birikimini azaltarak koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Birge 1997). Bu etkisinin yanısıra östrojenin anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerinin de bulunduğu belirtilmiştir.

Destekleyici östrojen replasman tedavisinin AH'li kadınlarda kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, nöropatolojik, prelinik ve klinik çalışmalar ile desteklenmiştir. (Grundman ve Thal 2000, Sherwin ve ark. 2000, McDermott ve ark. 1994). Düşük östrojen seviyesinin kognitif fonksiyonların

\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

azalmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında düşük endojen östrojen düzeyi ile öğrenme ve hafıza arasındaki ilişki gösterilmiştir. Overektomi yapılmış genç sıçanlarda östrojen eksikliğine bağlı uzaysal öğrenme bozuklukları gözlenmiş ve östrojen tedavisi ile bozukluğun düzeldiği izlenmiştir (Singh ve ark. 1994). Klinik çalışmalarda östrojen düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki saptanmış olmasına karşın son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir (Drake ve ark. 2000, Barret-Connor ve Goodman-Gruen 1999, Cunningham ve ark. 2001).

Epidemiyolojik çalışmalarda östrojenin demans riskini azalttığı gözlenmiştir (Waring ve ark. 1999, Yaffe ve ark. 1998, Kawas ve ark. 1997, Paganini-Hill ve Henderson 1996, Tang ve ark. 1996). AH hastalarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, östrojenin hastalığın ortaya çıkışını geciktirici etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (Waring ve ark. 1999, Kawas ve ark. 1997, Paganini-Hill ve Henderson 1996).

Çok sayıda açık ve randomize klinik çalışmada, östrojen replasman tedavisi alan demanslı hastaların kognitif fonksiyonlarında düzelme olduğu bildirilmiştir (Asthana ve ark. 2001, Henderson ve ark. 2000, Mulnard ve ark. 2000, Asthana ve ark. 1999). Ancak bu çalışmalar 6-8 hafta gibi kısa süreli, hasta sayılarının az olduğu çalışmalardır. Bu çalışmaların yanısıra, randomize klinik çalışmalarda östrojenin AH'de etkinliği saptanamamıştır (Wang ve ark. 2000, Henderson ve ark. 2000, Mulnard ve ark. 2000).

AH'de uzun dönem östrojen tedavisinin etkinliğini inceleyen çalışmaların sayısı azdır. Son yıllarda yapılan randomize çift-kör plasebo kontrollü 120 histerektomi olmuş AH hastasında, östrojen replasman tedavisinin kognitif ve fonksiyonel kötüleşmeye olan etkisi incelenmiştir (Mulnard ve ark. 2000). Konjuge östrojen 0.625 ve 1.25 mg/gün dozlarında 12 ay boyunca uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda, tedavi grupları arasında kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve hastalığın progresyon hızının yavaşlamadığı bildirilmiştir. 42 AH hastasını içeren benzer bir çalışmada, 16 haftalık östrojen (1.25/mg/gün) tedavisinin plaseboya oranla üstün bulunmadığı bildirilmiştir (Henderson ve ark. 2000).

Erkek AH hastalarında hormon tedavisi ile ilgili çalışmaların sayısı azdır. Östrojen ve antiandrojen ilaçların erkek AH hastaları üzerine etkisini inceleyen kontrollü çalışmalar yoktur. Testesteronun yaşlı sağlıklı kişilerde kognitif fonksiyonların bazı öğelerini arttırdığı bildirilmiştir (Cherrier ve ark. 2001). Dihidroepiandrosteron sulfat ile kognitif fonksiyonlar arasında bir ilişki saptanamamıştır (Kalmijn ve ark. 1998).

Çalışmaların sonucunda, uzun süre östrojen kullanımının AH progresyonunu önlediğini gösteren çalışmaların olmaması sebebiyle, AH hastalığının tedavisindeki yerininin tam olarak belirlenebilmesi için uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda uzun dönem östrojen kullanımının AH ortaya çıkışına ve progresyona etkinliğinin incelenmesi gerekmektedir.

### ANTIOKSIDAN TEDAVİ

Günümüzde, birçok dejeneratif hastalığın patogenezinde ve biyolojik yaşlanma sürecinin başlangıcında serbest radikal oluşumunun rol aldığı düşünülmektedir (Pitchumoni ve Doraiswamy 1998). Dejeneratif beyin hastalıkları ile oksidatif hasar arasında ilişkinin tespit edilmiş olması, son yıllarda araştırmacıların nöronal patolojide serbest radikallerin zararlı etkilerini antioksidan ilaçların koruyucu ve terapötik etkileri ile gidermeye karşı ilgilerini giderek arttırmıştır (Galasko 2001).

AH'de görülen kompleks nörodejenerasyonda, nöronal ölüme doğru giden nörodejeneratif kaskatta, oksidatif hasarın önemli bir rol aldığı ve oksidatif hasarın AH hastalarının beyinlerinde kalıcı hasar oluşturduğu düşünülmektedir (Selkoe 1999). Bu hasar sırasında membran lipidleri, proteinler ve DNA gibi hücrel komponentler zarar görür. AH'deki oksidatif hasarı arttıran bir çok faktör vardır. Bunlar; hastaların çoğunluğunda gözlenen ileri yaş, nöronların lipidden zengin ortamı ve hastalığa spesifik mekanizmalar olan nörotoksik amiloidozis, inflamasyon, anormal oksidatif fosforilasyon ve demir metabolizmasındaki değişikliklerdir.

Selejilin belirli protoksinleri toksinlere çeviren MAO-B enzimini inhibe eder. Selejilin MAO-A enzimini etkilemeden nöronları hasarlardan korur. Selejilin Parkinson hastalığında da koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Vitamin E (alfa-tokofe-rol) lipid peroksidasyonunu suprese eder. Vitamin

E hücre lipid membranına lokalize olarak kalır ve lipid peroksidasyonunu önler.

Epidemiyolojik çalışmalarda, demansı olmayan yaşlı hastalarda düzenli olarak antioksidatif vitamin kullanımının kognitif testlerde iyileşme ve AH'deki gelişme riskini azaltacağı ileri sürülmüştür (Morris ve ark. 1998, Pitchumoni ve Doraiswamy 1998, La Rue ve ark. 1997, Gale ve ark. 1996).

Vitamin E'nin demansın kognitif fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen klinik çalışma sayısı sınırlıdır ve etkinliği halen araştırılmaktadır. Vitamin E (2000 IU) ve selejilinin (10 mg/gün) etkinliğinin incelendiği çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, AH progresyonunun yavaşladığı saptanmıştır (Sano ve ark. 1997). Ancak takip eden çalışmalarda selejilinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkinliği gösterilememiştir (Farlow M ve ark. 1999, Freedman ve ark. 1998). Vitamin E'nin etkinliği ise halen araştırılmaktadır (Grundman 2000). Vitamin E'nin AH'de kullanılan diğer tedavi ajanları ile beraber etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma yapılmamıştır.

İdebanon yapısal olarak koenzim-Q'ya benzer ve antioksidan özellik gösterir. Hücre membranlarını lipid peroksidasyonundan korur (Weyer ve ark. 1997). Hücre kültürlerinde glutamat ve beta amiloidin indüklediği oksidasyona karşı nöronları koruduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin etkinliğinin yetersiz olması nedeni ile günümüzde çalışmalar yapılmamaktadır.

Ginkgo ekstresinde ginkgolit-b bulunur. Bu madde trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Ginkgo bilobanın AH tedavisindeki etkinliği halen araştırılmaktadır. Ginkgo bilobanın, AH'de başlıca antioksidan mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. Ginkgo bilobanın AH ve vasküler demanslı hastalarda etkinliği ve güvenilirliğini inceleyen çok merkezli ve randomize bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada Ginkgo biloba (120 mg/gün) ile plasebo karşılaştırılmış ve Ginkgo bilobanın demanslı hastaların kognitif fonksiyonları ve davranışları üzerine yararlı olduğu gözlenmiştir (Le Bars ve ark. 1997). Hasta sayısının az olduğu çalışmalarda, Ginkgo bilobanın değişen dozlarının demanslı ve AH hastalarının kognitif fonksiyonlarını düzeltici etkisi gösterilmiştir (Kanowski ve ark. 1996, Hofferberth 1994).

Klinikte, antioksidan ilaçların kolay tolere

edilebilmesinden dolayı, kombine ilaç tedavisi ile sinerjistik etkiden faydalanılabilmektedir. Ancak kombine ilaç kullanımını öneren veriler günümüzde bulunmamaktadır. Antioksidan ilaçların nöroprotektif etkilerinin varlığı, optimal dozu ve süresi, etkinliğin gözlenebilmesi için antioksidan tedavinin ne zaman başlanması gerektiği ve hangi kombinasyonlarla kullanılabileceği prospektif çalışmalar ile belirlenmelidir.

## **NON-STEROİDAL ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR**

NSAI'nın kullanımı günümüzde AH'nin önlenmesinde ve progresyonunda günümüzde incelenen potansiyel tedavi yöntemlerinden birisidir. AH'de oluşan nörodejenerasyonda inflamasyonun önemli bir komponent olduğuna ilişkin bulgular bulunmaktadır. Bir çok inflamasyon markeri demansif olmayan yaşlı hastaların beyin dokularında izlenmez iken, AH hastalarında görülmüştür (Akiyama ve ark. 2000).

Son yıllarda NSAI ajanların AH'nin tedavisinde kullanılması üç temel esasa dayanmaktadır. Bunlardan birincisi; epidemiyolojik çalışmalarda NSAI ilaçların AH'de koruyucu etkisinin olduğudur (Stewart ve ark. 1997, McGeer ve ark. 1996). İkincisi, AH hastalarının beyin dokusunda aktive olmuş mikroglialar, proinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-6), akut faz proteinleri, klasik yol komplemanları ve kompleman regülatörleri içine alan inflamatuvar markerları ile inflamatuvar değişiklikler gösterilmiştir (Bauer ve ark. 1992). Sonuncusu; plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada indometasin tedavisinin kognitif fonksiyonları plaseboya oranla anlamlı olarak düzelttiği gözlenmiştir (Roger ve ark. 1993). Ancak son yıllarda diklofenak ile yapılan bir pilot çalışmada ise belirgin bir etkinlik gözlenmemiştir (Scharf ve ark. 1999). Bunların yanısıra, retrospektif ve prospektif çalışmalarda konvansiyonel NSAI'ların AH'nin progresyonunu yavaşlattığı ileri sürülmüştür (McGeer ve ark. 1996, Rozzini ve ark. 1996). Asetil salisilik asit ve benzeri bileşiklerin AH'yi yavaşlatabileceği veya durdurabileceği ileri sürülse de yeterli veri yoktur (Rozzini ve ark. 1996).

NSAI ilaçların uzun süre kullanımında ciddi gastrointestinal yan etkilerin bulunması nedeni ile tedavide kullanımları tartışmalıdır. Bu riskler, yaşla

birlikte artmaktadır. Bu nedenle selektif siklo-oksijenaz (COX-2) özelliği olan antiinflamatuvar ilaçların AH hastalarında etkinliği ve güvenilirliği araştırılmalıdır. AH'de NSA'nın uzun dönemde

kullanılmasını destekleyecek yeterli belirtiler elde edilememiştir. NSA'ların prospektif, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalar ile daha fazla incelenmeleri gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Akiyama H, Barger S, Barnum S ve ark. (2000) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21:383.
- Asthana S, Baker LD, Craft S ve ark. (2001) High-dose estradiol improves cognition for women with AD: Results of a randomized study. *Neurology*, 28;57(4):605-612.
- Asthana S, Craft S, Baker LD ve ark. (1999) Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: Results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 24:657-677.
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D (1999) Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *J Am Geriatr Soc*, 47(11):1289-1293.
- Bauer J, Ganter U, Strauss S ve ark. (1992) The participation of interleukin-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Res Immunol*, 143:650-657.
- Cherrier MM, Asthana S, Plymate S ve ark. (2001) Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology*, 10;57(1):80-88.
- Cunningham CJ, Sinnott M, Denihan A ve ark. (2001) Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women with Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3):1099-1103.
- Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ ve ark. (2000) Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology*, 54(3):599-603.
- Farlow M, Tariot P, Hochadel T ve ark. (1999) Disease stage severity at baseline influenced progression rate in a 48-week selegiline Alzheimer's disease treatment trial. *Neurology*, 52(6 Suppl 2):172-173.
- Freedman M, Rewilak D, Xerri T ve ark. (1999) L-deprenyl in Alzheimer's disease: Cognitive and behavioral effects. *Neurology*, 50:660-668.
- Galasko D (2001) New approaches to diagnose and treat Alzheimer's disease: A glimpse of the future. *Clin Geriatr Med*, 17(2):393-410.
- Gale CR, Martyn CN, Cooper C (1996) Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *Br Med J*, 312:608-611.
- Grundman M, Thal LJ (2000) Treatment of Alzheimer's disease: rationale and strategies. *Neurol Clin*, 18(4):807-828.
- Grundman M (2000) Vitamin E and Alzheimer's disease: The basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr*, 71(Suppl 2):630-637.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL ve ark. (2000) Estrogen for Alzheimer's disease in women: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 54:295-301.
- Hofferberth B (1994) The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer's type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol*, 9:215-222.
- Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP ve ark. (1998) A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(10):3487-3492.
- Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K ve ark. (1996) Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer's type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*, 29:47-56.
- Kawas C, Resnick S, Morrison A, ve ark. (1997) A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging [published erratum appears in *Neurology* 1998 Aug; 51(2):654.], *Neurology*, 48:1517-1521.
- La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ ve ark. (1997) Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: A 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr*, 65:20-29.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N ve ark. (1997) A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo Biloba for dementia. *JAMA*, 1327-1332.
- McBee WL, Dailey ME, Dugan E ve ark. (1997) Hormone replacement therapy and other potential treatments for dementias. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26:329-345.
- McDermott JL, Kreutzberg JD, Liu B ve ark. (1994) Effects of estrogen treatment on sensorimotor task performance and brain dopamine concentrations in gonadectomized male and female CD-1 mice. *Horm Behav*, 28:16-28.
- McGeer P, Schulzer M, McGeer E (1996) Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease. *Neurology*, 47:425-432.
- Morris MC, Beckett LA, Scherr PA ve ark. (1998) Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12:121-126.
- Mulnard R, Cotman C, Kawas C ve ark. (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: A randomized controlled trial. *JAMA*, 283:1007-1015.
- Paganini-Hill A, Henderson VW (1996) Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, 156:2213-2217.
- Pitchumoni SS, Doraiswamy PM (1998) Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*, 46(12):1566-1572.
- Rogers J, Kirby L, Hempelman S, ve ark. (1993) Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*, 43:1609-1611.

Rozzini R, Ferrucci L, Losonczy K ve ark. (1996) Protective effect of chronic NSAID use on cognitive decline in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 44(9):1025-1029.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG ve ark. (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New Eng J Med*, 336:1216-1222.

Scharf S, Mander A, Ugoni A ve ark. (1999) A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology*, 53(1):197-201.

Selkoe DJ (1999) Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*, 399(Suppl 6738):23.

Sherwin BB (2000) Mild Cognitive Impairment: Potential Pharmacological Treatment Options. *J Am Geriatr Soc*, 48(4):431-441.

Singh M, Meyer EM, Millard WJ ve ark. (1994) Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res*, 644:305-312.

Stewart WF, Kawas C, Corrada M ve ark. (1997) Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 48:626-632.

Tang MX, Jacobs D, Stern Y ve ark. (1996) Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348:429-432.

Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I ve ark. (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, 279:688-695.

Waring SC, Rocca WA, Petersen RC ve ark. (1999) Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: A population-based study. *Neurology*, 52:965-970.

Wang P, Liao S, Liu R ve ark. (2000) Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD. *Neurology*, 54:2061-2066.

Weyer G, Babej-Dolle R, Hadler D ve ark. (1997) A controlled study of two doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*, 36:73-82.