
TIBBİ BİYOKİMYADA İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali GÜL

Tıbbi Biyokimyada İleri Araştırmalar

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL

yaz
yayınları

2024

Tıbbi Biyokimyada İleri Araştırmalar

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-71-8

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Proton Pompası İnhibitörleri Biyokimyası Ve Klinik Önemi.....	1
<i>Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL</i>	
Apolipoprotein E Ve Nörolojik Hastalıklar	22
<i>Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

İÇİNDEKİLER

Proton Pompası İnhibitörleri Biyokimyası Ve Klinik Önemi.....	1
<i>Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL</i>	
Apolipoprotein E Ve Nörolojik Hastalıklar	22
<i>Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN</i>	

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ BİYOKİMYASI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL¹

1. GİRİŞ

Midede asit salgısı parietal hücreler tarafından gerçekleştirilir. Asit salgısı durdurmak için bu hücreleri hedef alan ilaçlar geliştirilmiştir. Parietal hücrelerde ise histamin tip 2 reseptörü (H₂) ve H⁺, K⁺-ATPaz hedef alınmıştır. H₂ reseptörüne bağlanan histamin, hücre içinde siklik AMP konsantrasyonunun artmasına ve protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna neden olur. Aktifleşen PKA, gastrik H⁺, K⁺-ATPaz'ın sitoplazmadan plazma membranına taşınmasında rol oynayan hücre iskeleti proteinlerini fosforiller. Hücre içi proton, hücre dışı K iyonu ile değiştirilir. PPI'ler kovalent bağlanarak H⁺, K⁺-ATPaz'ı inhibe eder. (Shin & Kim, 2013)

Ülser, gastroözofageal reflü hastalığı gibi hastalıkların önlenmesinde, kısa veya uzun süreli tedavilerinde ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kullanılan diğer ilaçların mideye, bağırsaklara olan olumsuz etkilerini azaltmak için de kullanılabilirler. Uzun dönem kulla-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, mehmetali.gul@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5849-0116.

Tıbbi Biyokimyada İleri Araştırmalar

nımları da yaygındır. PPI'lerin endikasyon dışı kullanımıyla ilgili global sistematik inceleme çalışmaları yapılmamış olsa da ülke bazında yapılan çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda endikasyon dışı kullanımın arttığı gösterilmiştir. Hem sağlık üzerine hem ekonomi üzerine, uzun dönem ve reçetesiz kullanımın olumsuz etkileri vardır.

2023 yılında yapılan araştırmada, 20'den fazla ülkeden yaklaşık 20 milyondan fazla PPI kullanıcısının incelenmiş; PPI kullananların üçte ikisinin yüksek doz aldığını göstermiştir. Ayrıca kullanıcıların yaklaşık %25'inin 1 yıldan fazla ilaçları kullanmaya devam ettiğini göstermiştir.(Shanika, Reynolds, Pattison, & Braund, 2023)

PPI'lerin yan etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından üst gastrointestinal sistem ve ülser kanamalarını takip eden akut dönemde ve gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde ve ilk basamak tedavi olarak PPI kullanımı önerilmeye devam etmektedir. (Thurber, Otto, & Stricker, 2023)

Yeni doğanlar üzerine yapılan çalışmalarda da yenidoğanlarda PPI kullanımında artış olduğu gösterilmiştir. Gerek yetişkinler de gerek yenidoğanlarda PPI'lerin bilinçsiz kullanımı, kullanımının artması, PPI'lerin dikkatli incelenmesine ve kullanıcılara aktarılmasına olan ihtiyacı artırmıştır.(Blank & Parkin, 2017)

PPI'ler genellikle hastane ortamında hastalara stres veya ek ilaçların neden olabileceği gastrointestinal ülserlere karşı profilaksi olarak önerilmektedir.

Tıbbi Biyokimyada İleri Araştırmalar

Proton pompa inhibitörlerinin kullanıldığı çeşitli durumlar:

- Gastrik ve duodenal ülserler,
- Gastroözofageal reflü hastalığı,
- Zollinger-Ellison sendromu,
- Non-steroid anti-inflamatuar ilaca bağlı peptik ülserasyonun önlenmesi
- Üst gastrointestinal hastalıklar.

Proton pompası olarak da bilinen, H^+/K^+ -ATPaz mide mukozasındaki paryetal hücrelerde bulunan önemli bir enzimdir. Metabolizma açısından çok önemli görevleri vardır, hücre içi hidrojen iyonlarını (H^+) hücre dışı potasyum iyonları (K^+) ile değiştirerek mide içeriğini asidik hale getirir. Bu sayede mide asidinin üretilmesinde kritik bir rol oynar. H^+/K^+ -ATPaz ve Na^+/K^+ -ATPaz farklı alt birimden oluşan heterodimer yapıdadır. Alfa (α) ve beta (β) alt birimlerden oluşmaktadır.

α alt birimi, iyon taşıma işlemini gerçekleştirir ve enzimin katalitik bölgesidir. 1034 amino asitten oluşur ve hücre zarını on kez geçer. On transmembran segmente sahiptir ve böylece iyonların taşınabileceği bir yol sağlanır.

İyon değişimi için gerekli olan enerji ATP hidrolizi ile sağlanır ve alfa alt birim katalitik aktive gösterir. Alfa alt birimi, farklı türler arasında oldukça korunmuştur ve bu da biyolojik işlevinin öneminin göstergesi olarak kabul edilebilir.

Nitrojen bağlı glikozilasyon bölgeleri içeren, Beta alt birimi ise 290 amino asitten oluşur. Yapısındaki glikozilasyon bölgeleri, protein kompleksinin doğru katlanması, stabilitesi ve hücre zarına taşınması için gereklidir. Beta alt birimi, alfa alt biriminin paryetal hücreler içindeki konumu ve yerleşimine

yardımcı olarak $H^+/K^+-ATPaz$ kompleksinin asit salgılama işlevini gerçekleştirecek doğru pozisyonunda olmasını sağlar.

Enzimin çeşitli fizyolojik uyarıcılara tepkisini etkileyerek mide asidi salgısının dinamik olarak düzenlenmesinde rol oynayabilir. Bu da biriminin, enzimin aktivitesinin düzenlenmesinde de rol oynadığını gösterebilmektedir. Her iki alt birimin işlev veya ifadesindeki bozulmalar, asit salgısı ile ilgili reflü veya peptik ülser gibi bozukluklara yol açabilir. $H^+/K^+-ATPaz$, metabolizmanın önemli bir bileşenidir ve düzgün çalışması, sindirim için gerekli olan asidik ortamın ve patojenlere karşı savunmanın sürdürülmesi açısından önemlidir. (Li, Meng, Liu, Wei, & Wang, 2013)

Emilmeden önce mide asitinden korunmaları PPI'lerin etkin olabilmeleri için gereklidir. Asit salınımının istikrarlı şekilde inhibe edilmesi birkaç gün sürebilir Ancak PPI'lar, nispeten kısa bir yarı ömre sahiptir ve tüm asit pompalarının aktive olmaması durumunda asit salınımının istikrarlı bir şekilde inhibe edilmesi birkaç gün sürebilir. İnhibisyon sürecinde, aktif pompanın kovalent inhibisyonunu sonrası, ilacın kan dolaşımından uzaklaştırılması sonrası etkisiz pompaların yeniden uyarılması ve yeni pompaların de novo sentezi arasında bir denge oluşturulması meydana gelir. Bu dengelenme süreci, PPI'lerin terapötik etkilerini sağlamak için önemlidir. Gece asit pompası sentezinin gündüze oranla daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, gece yatmadan önce alınan dozun, asit salınımını inhibe etmeye katkısının az olacağı ya da bulunmayacağına dikkat edilmelidir. Gündüz kahvaltıda pompaların yaklaşık %70'inin aktive olduğu düşünülürse ve PPI'nin 30-60 dakika önce verildiğini varsayımıyla, bir kez günde bir kez dozlama ile maksimum asit çıkışının yaklaşık %66'sı olduğu hesaplanabilir. (Shin & Kim, 2013)

2. PPI'LERİN BİYOKİMYASI

PPI ailesi aktif parietal hücre asit sekresyonunu inhibe ederek, benzer şekilde hareket etse de, PPI'ler arasında metabolizmaları, farmakokinetik özellikleri, klinik endikasyonları ile ilgili küçük farklılıklar vardır. PPI'ler zayıf bazlardır. pKa değerleri 3.8 ile 4,9 arasındadır.

PPI'ler: bir metilsülfinil grubu ile bağlanmış hem bir piridin hem de benzimidazol parçasını içeren heterosiklik organik moleküller. PPI ilaç çeşitlerinin her biri piridin ve/veya benzimidazol halkalarında farklı süstitüsyonlara sahip olsa da, genel olarak farmakolojik özellikleri bakımından oldukça benzerdirler.(Daniel S. Strand, Daejin Kim, & David A. Peura, 2017)

Sülfonamidlerin aktif formundaki proton pompası inhibitörleri sülfhidril grupları ile reaksiyona girebilmektedir. Parietal hücre kanalikül membranındaki çok düşük pH'da, bu mekanizma ile proton pompasının inhibisyonu mide pH'sının yükselmesine neden olur.(Bosnjak et al., 2019)

Proton pompasının Cys813 rezidüsü, PPI'lerin bağlandığı asit pompası enziminin inhibisyonundan sorumlu birincil bölgedir. Piyasaya sürülen ilk PPI omeprazol'dür, sonra pantoprazol, lansoprazol ve rabeprazol izlemiştir. Bu PPI'ler benzimidazol ve piridin çekirdek yapılarını paylaşımlarına rağmen, farmakokinetik ve farmakodinamikleri biraz farklıdır. PPI'nın parietal hücrede birikimi, yeni pompa enziminin de novo sentezi, PPI metabolizması, kanalikülde bulunan pompa enziminin oranı, PPI'nın parietal hücrede kovalent bağlanma miktarları ve PPI bağlanmasının stabilitesi gibi durumlar PPI'lerin farmakodinamiğine etki eden nedenler arasındadır.(Shin & Kim, 2013)

Piridin veya benzimidazol üzerindeki süstitüentlerin farklılığına bağlı olarak, PPI'ler farklı sisteinlere bağlanır. ATPaz

inhibisyonunun tersine çevrilmesi PPI ile protein arasındaki disülfid bağının azaltılmasıyla gerçekleşebilir. PPI'ler ön ilaçlardır. Mide asidi salgısının, mide asidi salgısını bloke eden aktif sülfenamide veya sülfenik asite dönüştürülmesini gerektirir.

Lansoprazol, proteaz aktif bölgesindeki SH grubu ile disülfid bağları yoluyla sistein proteazların doğrudan kovalent inhibitörü olarak işlev görür. Sistein proteazların bu şekilde inhibisyonu PPI'ların hedef dışı etkilerinin bazılarını açıklayabilir.(Bosnjak et al., 2019)

Timoprazol, hücre içi ikinci haberci olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) yoluyla etki eden etkenler, histamin veya asetilkolin gibi hücre dışı reseptörler olsun asit salgılanmasını inhibe eden bileşiktir.(Shin & Sachs, 2008)

PPI'ler, membran geçirgenliğine sahip zayıf bazlardır. Bu ilaçlar, mide asidinin erken aktivasyon ve bozunumunu önlemek için çeşitli sistemlerde paketlenirler. Luminal gastrik asit tarafından erken aktivasyonu ve bozunmayı önlemek için, bu ilaçlar enterik kaplı tabletler, jelatin kapsüller veya süspansiyon için toz olarak tedarik edilen kaplanmış granüller gibi çeşitli dağıtım sistemlerinde paketlenir. Geçici luminal pH nötralizasyonu sağlamak için bikarbonat ile birlikte paketlenebilirler. PPI'ler mideden çıktıktan sonra proksimal ince bağırsakta emilir. Oral uygulamanın uygun olmadığı hastalar için lansoprazol, pantoprazol ve esomeprazol için intravenöz formülasyonlar da mevcuttur.(Daniel S. Strand et al., 2017)

2.1.PPI'lerin Mekanizması

PPI'lerin ana etkisi mide asit salgısını azaltmaktır. Genel olarak proksimal ince bağırsakta emilim gerçekleşir ve dolaşıma giriş sonrası midenin parietal hücrelerine etkiler.

Yiyecekleri sindirmek ve patojenlere karşı korunmaya yardımcı olmak için mide düşük pH değerini korur. Bu durum, parietal hücreler tarafından hidrojen klorürün salgılanmasıyla sağlanır. Mide asidi sekresyonu karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir, parietal hücre üzerindeki en az üç farklı uyarın tarafından düzenlenir. Dış uyarılara ve sindirim sürecinin aşamasına bağlı olarak değişir. Mide pH'sının düşmesinin ve artmasının kendine özgü yolları vardır. Asit salgılanmasının son ortak yolunda (H/K ATPaz) inhibe edilir. (D. S. Strand, D. Kim, & D. A. Peura, 2017) Parietal hücre histamin ve asetilkolin gibi uyarınlarla aktive edildiğinde, dinlenme durumundan uyarılmış duruma kadar morfolojik değişikliklere uğrar. Proton pompaları ATPaz ailesine aittir ve aralarında P-ATPaz ve V-ATPaz tipleri hücre içi ve hücre dışı asit dengesini düzenlemede görev alır. Midede H⁺/K⁺-ATPaz'ı dinlenme durumunda sitoplazmik tübüler membranlardadır ve mide asidini pompalar.(Edizer, Akcalı, Leblebici, Korkut, & Ellidokuz, 2023; Fossmark, Martinsen, & Waldum, 2019)

Asit salgılanmasındaki ana olay proton pompasının (H⁺/K⁺ ATPaz) uyarılmasıdır. H⁺/K⁺-ATPaz mide lümenine girer H⁺ İyonları serbest bırakırken lümendeki K⁺ iyonlarını hücre içine alır. Enzim dinlenme durumunda sitoplazmik tübüler membranda bulunur ve parietal hücrelerin uyarılmasıyla genişlemiş salgı kanaliküllerinin mikrovilluslarında bulunur. Enzim kanalikül içine doğru hareket ettikçe ekstraselüler K⁺ ve sitoplazmik H⁺ yer değiştirir ve asit lümene salınır. (Schubert & Peura, 2008)

Asit salgı mekanizmasında başarısızlık olduğunda, aşırı asit üretimini kontrol etmek için PPI'leri kullanılabilir. Zayıf baz özelliğinde olduklarından midenin paryetal hücrelerin aktif olduğu asidik alanlarda birikirler. PPI'ler enzimi inhibe ederek salgılanmayı durdurur. Parietal hücrelerde asit salgılayan H⁺/K⁺-ATPaz enziminin sistein kalıntılarına kovalent bağlanan PPI'ler

tarafından inhibe edilir. Bu nedenle 48 saate kadar etki gösterebilirler.

2.2.PPI ve Kliniği

PPI kullanımı, esas olarak aylar ve yıllar boyunca devam eden kullanımın etkisiyle önemli ölçüde artmıştır. Reçetesiz kullanımın da yaygınlığını arttırdığı düşünülmektedir. PPI'ler asit salgısını engelleyen en iyi ilaç olarak kabul edilmektedir. PPI kullanımına ait klinik bilgilerin çoğunluğu kısa dönem kullanıma aittir. Uzun dönem kullanıma ait çok fazla bilgi mevcut değildir. Çünkü yapılan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde gözlem süresinin genellikle uzun yıllar boyunca gelişen hastalıkların tespiti için kısa olduğu anlaşılmaktadır.

2.2.1. PPI'lerin Glukoz Metabolizmasına Etkileri

Glukoz metabolizması çok önemlidir ve hormonlar ile sıkı denetim altındadır. Çünkü birçok hayati organı ve metabolizmayı doğrudan etkilemektedir. Glukoz düzeylerindeki istenmeyen sürekli değişimler hastalıklara sebep olabilmektedir. İnsülin hormonunun kan glukoz seviyesinin kontrol edilmesinde büyük rolü vardır. Gastrin hormonu ile de asit salgıları kontrol edilmektedir. Bu hormonun diyetle ilişkili olarak inkretin benzeri bir etkiyle insülin salgılanmasını uyarması muhtemeldir. PPI'ler gastrin konsantrasyonunu önemli ölçüde artırabilir ve insülin sekresyonunu artırarak glukoz metabolizmasını etkileyebilir.

Çeşitli deneysel hayvan çalışmalarında endojen gastrin seviyelerini yükseltmek için uygulanan PPI tedavisinin glisemik kontrolde bir iyileşme gidildiği gösterilmiştir. ayrıca tip 2 diyabet modelinde de glisemik kontrol üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Yapılan retrospektif çalışmalarda, PPI kullanan ve insülin tedavisi almayan tip 2 diyabetlilerde HbA1c düzeyleri düşük bulunmuştur. (Boj-Carceller, 2013)

2.2.2. PPI'lerin magnezyum seviyeleri üzerine etkileri

Nedeni tam anlaşılmasa da PPI kullanımı magnezyum seviyelerini düşürebilmektedir. Magnezyum seviyelerindeki düşüşün sebebinin bağırsaklarda aktif magnezyum emiliminin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük magnezyum seviyeleri, nöbet, tetani ve aritmiler gibi semptomlara neden olabilir. Hipomagnezemi, biyokimyasal olarak piridilmetilsülfonil benzimidazadol türevleri olan tüm PPI'lerle bildirilmiştir. PPI kullanımı bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonunu etkilemektedir, bağırsak mikrobiyomunun etkilenmesinin de PPI kaynaklı hipomagnezeminin gelişimine katkıda bulunabileceği göz ardı edilmemelidir. PPI kaynaklı hipomagnezemi olan hastalarda idrar Mg^{2+} atılımı genellikle azalmaktadır. Bu durum, böbreğin bağırsaklardan kaynaklı magnezyum kaybını telafi ettiğini düşündürmektedir. (Florentin & Elisaf, 2012; Gommers, Hoenderop, & de Baaij, 2022; Heidelbaugh, 2013)

2.2.3. PPI'lerin Vitamin seviyeleri üzerine etkileri

Sadece uzun dönem değil, kısa dönem PPI kullanımı ile vitamin ve mineral eksiklikleri arasında olumsuz ilişki bulunabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar arasında vitamin B12, vitamin D, vitamin C eksiklikleri vardır. Bilindiği üzere B12 vitaminin emilimi için diyetteki B12 diyetteki proteinlerden ayırmalıdır. Bunun için mide asidine ihtiyaç duyan pepsine ihtiyaç vardır. Mide asidi olmadan, B12 vitamini diyetteki proteinden ayrılamaz bu durumda B12 vitaminini pankreatik sindirimi olumsuz etkilenir. B12 sindiriminde mide pH'ı da önemlidir, mide pH'ı B12 vitamini ile tükürük bezleri tarafından salgılanan bir protein olan Haptocorrin arasındaki bağlanmayı destekler. B12 vitamininin mide asidi tarafından hidrolizini önler. Duodenumda pH'ın artmasıyla, B12 vitamini

ile Haptocorrin arasındaki bağlantı zayıflarken başka bir protein olan intrinsik faktöre bağlanması kuvvetlenir. Bu faktör B12'nin emilmesine yardımcı olur. PPI kullanımıyla mide asiti azalması ile bu yolun etkileneceği açıktır.

Bazı veriler PPI kullanımıyla B12 vitamini eksikliği riskinin arttığını öne sürse de, B12 vitamini eksikliğinin doğrudan neden-sonuç ilişkisinin tam olarak bilinmemesinden de kaynaklı ek takviye B12 kullanılması gerekliliği net değildir. Ayrıca biyokimyasal ve klinik B12 vitamini eksikliğinin tanımı ve tanısal belirteçleri belirsizliğini korumaktadır. (Heidelbaugh, 2013) DNA sentezi, metilasyon, mitokondriyal metabolizma ve miyelin zarı üretimi için gereklidir. Eksikliği, megaloblastik anemiye ve simetrik parestezi, vibrasyon duyusu kaybı, ataksi, görme bozukluğu, baş dönmesi, tat veya koku kaybı ve bazı nörolojik semptomlara yol açabilir.(Castellana et al., 2021)

C vitamini insan vücudunda sentezlenmediği için diyetle alınması gerekmektedir. PPI'ler mide sıvısı konsantrasyonunu ve ayrıca aktif formu olan askorbik asitteki C vitamini oranını azaltarak biyoyararlanımını etkiler. Ayrıca helicobacter pylori ile enfekte olan hastalarda vitamin C düşüklüğü gösterilmiştir. Enfeksiyonun C vitamini metabolizmasını artırarak sistemik tükenmeye yol açabileceği düşünülmektedir.(Heidelbaugh, 2013)

2.2.4. Enfeksiyon Riski

PPI kullanımının, özellikle clostridium difficile enfeksiyonu ve pnömoni gibi enterik ve ekstraintestinal enfeksiyon riskini artırmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Artışın sebebi incelendiğinde bununla ilgili birkaç mekanizma belirlenmiştir.

Mide asiditesinin azalması: PPI kullanımıyla mide asiditesinin azalması, mikroorganizmaların mideyi geçerek bağırsaklara daha kolay ulaşmasını sağlayabilir. Antinötrofilik etki: PPI'lerin antinötrofilik etkisi, bağışıklık sistemi yanıtını zayıflatarak

enfeksiyon riskini artırabilir. Hücreler arası sıkı bağlantılarda değişiklikler: PPI'lerin hücreler arası sıkı bağlantılarda değişikliklere neden olması, bakterilerin diğer organlara geçişini kolaylaştırabilir. Bu mekanizmalar, PPI'lerin kullanımının enfeksiyon riskini artırabileceğini göstermektedir.(Castellana et al., 2021)

PPI kullanımıyla hipoklorhidrinin mikroaspirasyonu artırması ve bunun sonucunda akciğer kolonizasyonunu ve pnomoni insidansını artırması ve böylece solunum yolu enfeksiyonu riskinin artması düşünülebilir. Bu durum özellikle kısa vadeli (genellikle 30-90 günden az) PPI kullanımı ile yaygın olarak ilişkilendirilmiştir. Ancak son yapılan çalışmalar da zıt görüşler de mevcuttur bu ilişkinin abartıldığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. COVID-19 pandemisi sonrası yapılan çalışmalarda araştırmacılar, koronavirüslerin omeprazol ve esomeprazol gibi ilaçların kullanımının neden olduğu daha bazik mide pH seviyelerinde hayatta kalabildiğini göstermiştir. COVID-19'un kötü sonuçları ile ilişkilendirilmiştir.(Yibirin, De Oliveira, Valera, Plitt, & Lutgen, 2021)

2.2.5. Kardiyovasküler Risklerle İlişkisi

PPI kullanımı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli veya yüksek doz PPI tedavisi, akut miyokard enfarktüsü ve inme gibi ciddi akut kardiyovasküler olayların riskini artırmaktadır. PPI'ler, dimetilarginin dimetilaminohidrolaz enzimatik aktivitesini inhibe ederek endotelial nitroz oksit seviyelerini azaltabilir. Bu enzim, asimetrik dimetilargininin temizlenmesinden sorumludur, dolayısıyla nitroz oksit sentaz aktivitesini düşürür. PPI'ler, nöroendokrin tümörlerin önemli bir belirteci olan ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların biyobelirteci olabileceği önerilen kromogranin A'nın kan seviyelerini artırabilir. Kromogranin A ve türevi peptitler (vasostatinler ve katestatin)

kısa vadede adaptif, uzun vadede ise maladaptif olabilecek vazodilatör ve kardiyoregülatuar etkiler gösterirler. Kromogranin A seviyelerinin artması, hem nöroendokrin tümörler hem de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilebilir.(Casula et al., 2018; Dhaun & Webb, 2019; Yibirin et al., 2021)

2.2.6. Kısa dönem kullanım riskleri

PPİ'ler kısa süreli ve uygun dozda kullanıldığında genellikle güvenlidir. Uzun süreli kullanımda ciddi yan etkiler ortaya çıkabileceğinden, bu ilaçların kullanım süresi ve dozu konusunda dikkatli olunmalıdır. Onaylanmış dozlarda ve yaklaşık iki haftalık kısa süreli tedavi süresince ciddi yan etkileri konusunda genellikle endişe edilmez. (Yibirin et al., 2021)PPİ kullanımının potansiyel riskleri ve yararları dengeli bir şekilde değerlendirmelidir. Kısa süreli PPİ kullanımının yan etkileri şunları içerebilir:

- Karın ağrısı
- İshal
- Ateş
- Baş ağrısı
- Döküntü
- Kabızlık
- Baş dönmesi
- Şişkinlik
- Mide bulantısı
- Karın ağrısı

2.2.7. Uzun dönem kullanım riskleri

Uzun dönem kullanımda PPİ'ler metabolizmada birden çok sistemi olumsuz etkileyebilir. Çünkü PPİ kullanımı ile pH değişimi, besinlerin sindirimi, gastrointestinal mikroorganizmalar etkilenmektedir. Bu etkilenmelerinde bağırsak mukozasının zarar görmesi gibi olumsuz sonuçları vardır. Olumsuz sonuçların arasında mide-bağırsak kanserleri de yer alabilir.(Kinoshita, Ishimura, & Ishihara, 2018) PPİ'lerin uzun süreli kullanımının önemli olumsuz bir değer etkisi de kemik metabolizması üzerinedir. B12 vitamini emiliminin

azalması, homosistein konsantrasyonunun artmasıyla sonuçlanabilir. Yüksek homosistein konsantrasyonu kolajen çapraz bağlanmasını engelleyerek kemiksi zayıflatabilir. Bu durum da osteoporotik kırık riskini artırabilir.(Yunju et al., 2015)

2.2.8. Hamilelik Dönemi PPI Kullanımı

Hamilelik döneminde progesteron kullanıma da bağılı olarak mide yanması şikayetleri artabilmektedir. PPI kullanımı önerilebilmektedir. Omeprazol, hamileliğin ilk trimesterinde 20-40 mg/gün dozunda düşük riskli olarak tanımlanmıştır. Hamilelikte PPI kullanımını konu alan çalışmalarda, gebelikte mide asidi baskılayıcı ajanlara maruz kalan çocuklarda astım ve alerji riskinde artış öne sürölmüştür. PPI'lere fetal dönemde maruz kalan yaklaşık 500 bebekte büyük malformasyon riski %1.18 olarak bulunmuş, sadece omeprazole maruz kalan bebekte ise risk %1.05 olarak gösterilmiştir. Literatürde yapılan araştırma sayısı sınırlıdır anca mevcut verilere göre PPI'lerin hamilelikte dikkatli bir şekilde kullanılmasının gerektiğı, özellikle omeprazolün daha fazla güvenlik verisi nedeniyle şiddetli gastroözofageal reflü hastalığı vakalarında tercih edilebileceğı söylenebilir.(Koyyada, 2021)

Proton Pompası Tipleri

A) ATP Aracılı Proton Pompaları

- ATP Binding Cassettes (ABC Süper ailesi)
- Plazma Membran H⁺-ATPaz (P-tipi Proton ATPaz)
- F-tipi Proton ATPaz (F-ATPaz)
- V-tipi Proton ATPaz (V-ATPaz)

B) Elektron Taşıma Aracılı Proton Pompaları

- NADH Dehidrogenaz (Elektron Taşıma Kompleksi I)
- Süksinat Dehidrogenaz (Elektron Taşıma Kompleksi II)

- Koenzim Q-stokrom c Redüktaz (Elektron Taşıma Kompleksi III)
- Stokrom c Oksidaz (Elektron Taşıma Kompleksi IV)
- ATP Sentaz (Elektron Taşıma Kompleksi V)

C) Pirofosfat Aracılı Proton Pompaları

D) Işık Aracılı Proton Pompaları

3. PPI TIPLERİ

Çeşitli geliştirme aşamalarında ve klinik deneylerde bir dizi yeni PPI bulunsada, yapı olarak iki ana grupta incelenebilir (anti-ülser ve anti-gastroözofageal reflü ilaçları). Esomeprazol, dekslansoprazol ve deksrabeprazol, sırasıyla omeprazol, lansoprazol ve rabeprazolün optik izomerleridir ve yüksek biyolojik aktiviteye sahiptirler. Tablo 1’de Amerika Birleşik Devletleri’nde ticari olarak mevcut proton pompası inhibitörleri gösterilmiştir.(Daniel S. Strand et al., 2017)

PPI’lerin farklı isimleri ve markaları mevcuttur. Hemen hemen hepsi aynı düzeyde işe yarasa da yan etkileri ilaçtan ilaca değişebilir. Bunlardan bazıları;

- Omeprazole (Prilosec)
- Esomeprazole (Nexium)
- Lansoprazole (Prevacid)
- Rabeprazole (AcipHex)
- Pantoprazole (Protonix)
- Dexlansoprazole (Dexilant)
- Zegerid (omeprazole)

Tıbbi Biyokimyada İleri Araştırmalar

Dünya genelinde reçeteli ve reçetesiz her yıl milyonlarca kişi PPI kullanmaktadır. En çok kullanılanlardan biri omeprazoldur. Omeprazol, 2019'daki toplam PPI reçetelerinin yaklaşık %57'sini oluşturmaktadır.(Morris & Nighot, 2023) Bazı ülkelerde düşük, standart ve yüksek doz PPI kullanımını tanımlamak için kullanılan kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir.(Hendrix et al., 2019)

Tablo 1 Proton Pompası İnhibitörleri

İlaç	Doz, mg	IV	Sıvı veya süspansiyon	Genel	Reçetsiz
Omeprazole	10, 20, 40	Evet	Hayır	Evet	Evet
Esomeprazole	20, 40	Evet	Evet	Evet	Evet
Lansoprazole	15, 30	Evet	Evet	Evet	Evet
Dexlansoprazole	30, 60	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Pantoprazole	20, 40	Evet	Evet	Evet	Hayır
Rabeprazole	20	Hayır	Hayır	Evet	Hayır

Tablo 2 Düşük, standart ve yüksek doz proton pompası inhibitörü düzeyleri

	PPI toplam günlük dozu		
	Düşük doz (mg)	Standart doz (mg)	Yüksek doz (mg)
Pantoprazole	≤20	40	>40
Omeprazole	≤10	20	>20
Esomeprazole	N/A	20	>20
Lansoprazole	≤15	30	>30
Rabeprazole	≤10	20	>20

3.1.PPI ilaç Etkileşimleri

PPI'ler ile ilgili birçok ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarda gösterilmiştir. Etkileşimdeki en yaygın mekanizma, mide pH'ının artmasıyla, pH'ya bağlı çözünürlüğe sahip birçok ilacın emilimini ve biyoyararlanımını değiştirmesidir. Bu tür pH'ya bağlı ilaç-ilaç etkileşimlerini önlemek için bazı formülasyonlar geliştirilmiştir ancak etkinliklerinin sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir. Yeni geliştirilen yöntemlerle ilaç-ilaç etkileşimi üzerine yapılan çalışmaların sayısı son yıllarda artmaktadır.

Diğer bir yaygın mekanizma ise CYP2C19 ve CYP3A4 gibi P450 sitokromlarının rekabetçi inhibisyonudur. Omeprazol, esomeprazol ve lansoprazol gibi bazı PPI'lar yüksek CYP2C19 inhibitör potansiyeline sahipken, pantoprazol, rabeprazol ve dexlansoprazol düşük inhibitör potansiyele sahiptir ve eş zamanlı olarak reçete edilen tedavilere göre tercih edilebilir.(Ben Ghezala, Luu, & Bardou, 2022)

Kemoterapi gören hastalar arasında, tedavinin neden olduğu gastriti veya gastro-özofageal reflüyü hafifletmek için PPI'lerin kullanımı yaygındır. En çok reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Son zamanlarda yapılan birçok retrospektif gözlemsel çalışma, kesin olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, kanser tedavisinde bazı ilaçları kullanan hastalarda PPI kullanımının daha kötü sağlıkım sonuçlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu ilaçların birçok önemli anti-kanser tedavisine sahip olması nedeniyle, bu raporlar onkoloji topluluğu ve ilaç düzenleyici kurumlar arasında endişe yaratmıştır. Mevcut raporlarda öne sürülen etkileşim mekanizması, PPI'nin pH'ı değiştiren etkilerinin bu ilaçların emilimini azaltarak biyoyararlanımını düşürdüğü yönündedir. (Mevcut kanıtlar, büyük ölçüde retrospektif çalışmalardan ve sonradan yapılan analizlerden gelmektedir ve bu etkileşimi kesin olarak doğrulamamaktadır.)(Jeong, Molloy, Ang, & Helsby, 2022)

4. SONUÇ

PPI'lere kolay ulaşılabilmesi ve ekonomik olması gibi sebeplerden dolayı PPI kullanımı oldukça yaygındır. Uzun dönem ve kısa dönem de çeşitli etkileri olabilmektedir. Metabolizmamızda çeşitli değişikliklere sebep olarak bazı metabolitlerin fizyolojik özelliklerini etkileyebilmektedir. İlaç etkileşimleri, mineral ve vitamin metabolizması üzerine olumsuz etkileri bulunabilmektedir. Bu etkilerinin incelenmesi ve bilinmeyen etkilerinin ortaya çıkarılması için PPI mekanizmaları üzerine daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Uzun dönem riskleri düşünüldüğünde klinisyen önerisi ve kontrolünde kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ben Ghezala, I., Luu, M., & Bardou, M. (2022). An update on drug–drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 18(5), 337-346. doi:10.1080/17425255.2022.2098107
- Blank, M. L., & Parkin, L. (2017). National Study of Off-label Proton Pump Inhibitor Use Among New Zealand Infants in the First Year of Life (2005-2012). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 65(2), 179-184. doi:10.1097/MPG.0000000000001596
- Boj-Carceller, D. (2013). Proton pump inhibitors: impact on glucose metabolism. *Endocrine*, 43(1), 22-32. doi:10.1007/s12020-012-9755-3
- Bosnjak, T., Solberg, R., Hemati, P. D., Jafari, A., Kassem, M., & Johansen, H. T. (2019). Lansoprazole inhibits the cysteine protease legumain by binding to the active site. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 125(2), 89-99. doi:10.1111/bcpt.13230
- Castellana, C., Pecere, S., Furnari, M., Telese, A., Matteo, M. V., Haidry, R., & Eusebi, L. H. (2021). Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med*, 131(6), 541-549. doi:10.20452/pamw.15997
- Casula, M., Scotti, L., Galimberti, F., Mozzanica, F., Tragni, E., Corrao, G., & Catapano, A. L. (2018). Use of proton pump inhibitors and risk of ischemic events in the general population. *Atherosclerosis*, 277, 123-129. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.035
- Dhaun, N., & Webb, D. J. (2019). Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*, 16(8), 491-502. doi:10.1038/s41569-019-0176-3
- Edizer, D. T., Akcali, Z., Leblebici, A., Korkut, S. Ö., & Ellidokuz, E. (2023). A dual role of proton pump inhibition on

cancer: a critical review. *Turkish Journal of Biochemistry*, 48(2), 135-141. doi:doi:10.1515/tjb-2021-0296

Florentin, M., & Elisaf, M. S. (2012). Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J Nephrol*, 1(6), 151-154. doi:10.5527/wjn.v1.i6.151

Fossmark, R., Martinsen, T. C., & Waldum, H. L. (2019). Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 5203.

Gommers, L. M. M., Hoenderop, J. G. J., & de Baaij, J. H. F. (2022). Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*, 235(4), e13846. doi:10.1111/apha.13846

Heidelbaugh, J. J. (2013). Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*, 4(3), 125-133. doi:10.1177/2042098613482484

Hendrix, I., Page, A. T., Korhonen, M. J., Bell, J. S., Tan, E. C. K., Visvanathan, R., . . . Sluggett, J. K. (2019). Patterns of High-Dose and Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Cross-Sectional Study in Six South Australian Residential Aged Care Services. *Drugs Real World Outcomes*, 6(3), 105-113. doi:10.1007/s40801-019-0157-1

Jeong, S. H., Molloy, L., Ang, E., & Helsby, N. (2022). Re-thinking the possible interaction between proton pump inhibitors and capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*, 90(5), 381-388. doi:10.1007/s00280-022-04473-9

Kinoshita, Y., Ishimura, N., & Ishihara, S. (2018). Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*, 24(2), 182-196. doi:10.5056/jnm18001

- Koyyada, A. (2021). Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies*, 76(1), 13-21. doi:<https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.019>
- Li, H., Meng, L., Liu, F., Wei, J.-F., & Wang, Y.-Q. (2013). H⁺/K⁺-ATPase inhibitors: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(1), 99-111. doi: 10.1517/13543776.2013.741121
- Morris, N., & Nighot, M. (2023). Understanding the health risks and emerging concerns associated with the use of long-term proton pump inhibitors. *Bulletin of the National Research Centre*, 47(1), 134. doi:10.1186/s42269-023-01107-9
- Schubert, M. L., & Peura, D. A. (2008). Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 134(7), 1842-1860. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.021
- Shanika, L. G. T., Reynolds, A., Pattison, S., & Braund, R. (2023). Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol*, 79(9), 1159-1172. doi:10.1007/s00228-023-03534-z
- Shin, J. M., & Kim, N. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*, 19(1), 25-35. doi:10.5056/jnm.2013.19.1.25
- Shin, J. M., & Sachs, G. (2008). Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 10(6), 528-534. doi:10.1007/s11894-008-0098-4
- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, 11(1), 27-37. doi:10.5009/gnl15502
- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*, 11(1), 27-37. doi:10.5009/gnl15502

Thurber, K. M., Otto, A. O., & Stricker, S. L. (2023). Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm*, 80(8), 487-494. doi:10.1093/ajhp/zxad009

Yibirin, M., De Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*, 13(1), e12759. doi:10.7759/cureus.12759

Yunju, J., Eunkyong, P., Sang Bong, A., Young Kwan, J., Byungkwan, S., Seong Hwan, K., . . . and Hyo Jeong, K. (2015). A Proton Pump Inhibitor's Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study. *Gut and Liver*, 9(5), 607-614. doi:10.5009/gnl14135

APOLİPOPROTEİN E VE NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN²

1. GİRİŞ

İnsan apolipoprotein E (apoE), treonin 194 kalıntısında O-bağlantılı glikozilasyon yoluyla değişken düzeylerde posttranslasyonel sialilasyona sahip 34 kDa'lık 299 amino asitlik bir glikoproteindir (Frieden ve Garaj, 2013). ApoE, en yüksek ifadesi karaciğerde olmak üzere, beyinde ve çeşitli organlarda ifade edilir. Nöronal olmayan hücreler, esas olarak astrositler ve kısmen mikrogliya, beyinde apoE'yi ifade eden başlıca hücre tipleridir (Grehan ve ark., 2001). Ancak, nöronlar da belirli koşullar altında apoE üretebilirler fakat bu seviyeler astrositlerden çok daha düşüktür (Xu ve ark., 2006). ApoE, lipoprotein parçacıklarının reseptör aracılı endositozunda bir ligand olarak işlev görür. Plazmada, apoE proteinleri diğer apolipoproteinlerle birlikte lipoproteinlerde bulunurken, beyinde apoE ve 2 diğer apolipoprotein, apoJ ve apoA-1, esas olarak farklı yüksek yoğun-

² Doç. Dr. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Şabanözü Meslek Yüksekokulu
ayseguloi@karatekin.edu.tr. ORCID: 0000-0003-0052-3955

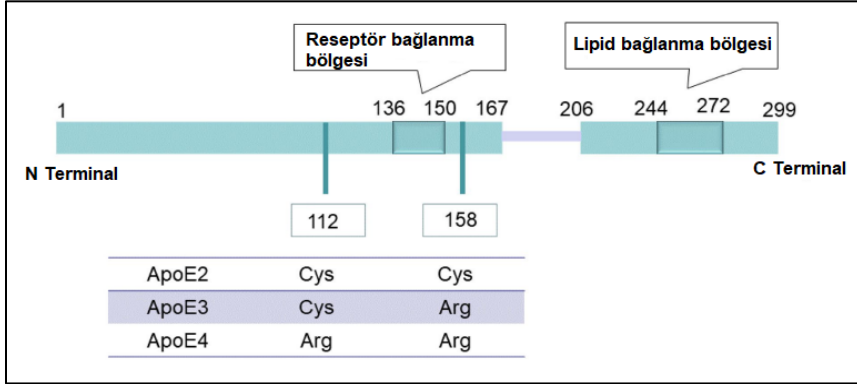
luklu lipoprotein parçacıklarında bulunur (Fagan ve ark., 1999). Plazma HDL'sinde ana apolipoprotein olarak apoA-1 bulunurken, merkezi sinir sistemindeki (CNS) baskın apolipoprotein apoE'dir (Pfriege, 2003). ApoE içeren lipoprotein parçacıklarının düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ailesi üyeleri tarafından reseptör aracılı endositozundan sonra apoE ya parçalanabilir ya da hücre yüzeyine geri dönüştürülebilir (Rensen ve ark., 2000). ApoE içeren lipoprotein parçacıklarından salınan kolesterol, sinaptogenez ve sinaptik bağlantıların korunmasını desteklemek için kullanılır (Pfriege, 2003).

2. APOE YAPISI VE İZOFORMLARI

İnsan APOE geni, dört ekson ve üç introndan oluşan 19q13.32 kromozomunda yer almaktadır (Rao ve ark., 2018). İnsan alellik varyasyonlarından, APOE altı ana genotipe ayrılır, bunlardan üçü homozigot (APOE2/2, APOE3/3 ve APOE4/4) ve üçü heterozigot (APOE2/3, APOE2/4 ve APOE3/4)'dur. Sonuçta oluşan proteinler, 112 ve 158. pozisyonlarda bulunan amino asitlerde birbirlerinden farklılık gösterir, bu da apoE2 (Cys112; Cys158), apoE3 (Cys112; Arg158) ve apoE4 (Arg112; Arg158) oluşumuna yol açar.

İnsan apoE proteini, birbirine bağlı bir N-terminal ve bir C-terminal bölge içeren üç ana bölge içerir. N-terminal ve C-terminal bölgeleri sırasıyla reseptör bağlanma ve lipid bağlanma bölgelerini içerir. ApoE izoformları arasındaki amino asit dizilerindeki değişiklikler, apoE'nin farklı protein katlanmasından sorumludur ve bu da farklı apoE izoformlarının lipid ve reseptör bağlanma yeteneklerindeki farklılıklara yol açar ((Frieden ve Garai, 2013). Tersine, fare apoE geni (m-apoE) 7. kromozomda yer alır ve tek bir izoform olarak bulunur. İnsan ve m-apoE'nin promotör bölgeleri arasındaki homologluk %40'tan azdır ve m-apoE etkileşimleri insan apoE3'ün etkileşimlerine

benzer (Raffaï ve ark., 2001; Maloney ve ark., 2007). Ayrıca, insan ve m-apoE'nin A β temizlenmesi, nöroinflamasyon ve sinaptik bütünlük gibi çoğu AD sürecinde işlevsellik açısından farklılık göstermemektedir (Tai ve ark., 2017).



Şekil 1: ApoE izoformlarının yapısı (Sun ve ark., 2023).

3. APOE VE ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı (AD), kademeli bilişsel gerileme ve hafıza kaybı ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AD, demans vakalarının %60 ila %70'ini temsil eder ve dünya genelinde 50 milyondan fazla insanı etkiler (Gauthier ve ark., 2021). AD'nin iki ana patolojik belirteci, ekstraselüler amiloid plaklarının birikimi ve hiperfosforile mikrotübül ile ilişkili protein tau'nun nörofibriler yumaklar (NFT'ler) şeklinde nöronlar arası birikimidir. AD'nin patofizyolojisiyle ilgili 1992 yılında Hardy ve Higgins tarafından "amiloid kaskad hipotezi" öne sürülmüştür (Hardy ve Higgins, 1992). Bu hipoteze göre, AD'nin başlıca nedeni amiloid plaklarının amiloid- β (A β) peptitlerinin üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengesizlik ve A β peptitlerinin birikmesinin olduğu yönündedir. A β peptitleri, amiloid öncü proteini (APP) adlı, α -sekretazlar (non-amiloidjenik yol) veya β -sekretazlar (amiloidjenik yol) tarafından kesilip

metabolize edilebilen tek geçişli transmembran tip-1 integral glikoproteininin parçalanmasıyla üretilir. Fizyolojik koşullar altında, A β peptidi üretim ve temizlenme arasındaki denge korunur (Haass ve ark., 2012). ApoE, A β ile etkileşir ve AD beyindeki agregasyonunu ve temizlenmesini düzenler. Ayrıca, ApoE, beyin sinaptik plastisitesini (Kim ve ark., 2014), glukoz metabolizmasını (Jiang ve ark., 2008), nöronal sinyalizasyonu (Huang ve ark., 2019), oksidatif stresi, nöroinflamasyonu (Lanfranco ve ark., 2021), mitokondriyal disfonksiyonu (Yin ve ark., 2020) ve kolesterol taşınmasını modüle ederek AD patogeneze katkıda bulunur.

AD vakaları genellikle erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı AD vakaları (EOAD ve LOAD) olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma, klinik semptomların başladığı yaşa karşılık gelen bir yaş kesim noktasına dayanmaktadır (Reitz ve ark., 2020). EOAD vakaları, tüm AD vakalarının %2 ile %10'u arasında bir oranı temsil eder (Van Cauwenberghe ve ark., 2016). Hastalarda 65 yaşından önce semptomlar geliştirir ve çoğunlukla 21. kromozomda bulunan APP, 14. kromozomda bulunan presenilin1 (PSEN1) ve 1. kromozomda bulunan Presenilin 2 (PSEN2) üzerindeki otozomal baskın genetik mutasyonlarla ilişkilidir. EOAD'nin kalıtılabilirliği %92-100 arasında değişir, bu nedenle ailesel EOAD adını da alırlar (Cacace ve ark., 2016). LOAD'un tahmin edilen kalıtım oranı %60 ila %80 arasındadır (Carmona ve ark., 2018). Çoğu LOAD vakası sporadik olup, belirlenmemiş bir ailevi hastalık modeli sergiler.

LOAD ile ilişkili en etkili genetik risk faktörü, APOE polimorfizmlerin ifadesidir. APOE'nin AD riskini artırmadaki rolü karmaşık ve çok faktörlüdür. APOE'nin AD patolojisi üzerindeki zararlı etkileri, immünomodülatör işlevleri ile ilişkilendirilmiştir (Shi ve Holtzman, 2018). APOE, merkezi sinir sisteminin bağışıklık yanıtında anahtar rol oynayan astrositler ve

mikrogliaların ifade profilini değiştirebilir (Ahmad ve ark., 2019). APOE4, A β agregasyonunu, tau patolojisini, nöroinflamasyonu ve nörodejenerasyonu kötüleştirir ancak APOE4'ün AD patolojisindeki zararlı etkilerini gösteren mekanizmalar net değildir (Tzioras ve ark., 2019).

4. APOE VE SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİSİ (CAA)

CAA, geç başlangıçlı AD'li hastalarda birlikte görülür, ancak önemli sayıda birey demans olmaksızın semptomatik CAA geliştirir. CAA, patolojik olarak, CNS'deki leptomeningeal arteriyollerinde ve penetran arteriollerin adventisiasında ve medyasında çoğunlukla A β 40 olmak üzere A β birikimi ile karakterizedir (Love ve ark., 2009). CAA, 60 yaşın üzerindeki bireylerde lobar kanamanın sık görülen bir nedenidir. A β birikintilerinin AD'de beyin parankiminde ve CAA'de damarlarda bulunması, apoE izoformlarının CAA'deki rolünü anlamak için çeşitli araştırmaları teşvik etmiştir. APOE ϵ 4, sporadik CAA riski ve beyin kanaması riski ile ilişkilidir, bu riskin şiddeti APOE ϵ 4 dozuna bağlıdır (Greenberg ve ark., 1998).

5. APOE VE TRAVMATİK BEYİN YARALANMASI (TBI)

Yapılan araştırmalar, TBI ile AD riski arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir (Roberts ve ark., 1991). Çeşitli araştırma grupları, APOE ϵ 4 alelini taşıyan TBI hastalarında AD riskinin arttığını bildirmiştir (Katzman ve ark., 1996). TBI hastalarında demans gelişiminin artmasının nedenine dair bir hipotez, beyin travmasının A β birikimini tetiklediğini öne sürmektedir. Bu hipotez, akut beyin hasarı olan hastalardan alınan otopsi kortikal ekstraktlarında A β birikiminin artmış insidansı ile

desteklenmektedir. TBI hastalarından alınan otopsi dokularında A β birikimlerinin veya CAA bulgularının tespit edilme olasılığı, APOE ϵ 4 taşıyıcılarında, taşıyıcı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Leclercq ve ark., 2005). APOE ϵ 4 taşıyıcılarında amiloid birikiminin daha fazla olduğu göz önüne alındığında, APOE ϵ 4 taşıyıcılarının beyinlerinde akut beyin hasarından önce A β birikimlerinin bulunabileceği düşünülmektedir (Chen ve ark., 2004). Çalışmalar, APOE ϵ 4 aleline sahip olmanın TBI hastalarını beyin hasarından sonra kötü nörolojik sonuçlara karşı daha hassas hale getirdiğini de ortaya koymuştur (Liaquat ve ark., 2002). Özellikle, bir prospektif kohort çalışması, APOE ϵ 4 alelini taşıyan TBI hastalarının taşıyıcı olmayanlara göre kötü nörolojik sonuç yaşama olasılığının iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur (Teasdale ve ark., 1997). Yapılan bir başka çalışmada ise bu ilişkinin özellikle genç hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (Teasdale ve ark., 2005).

6. APOE VE DOWN SENDROMU İLE İLİŞKİLİ DEMANS (DAD)

Kırk yaşına geldiklerinde, Down sendromlu (DS) bireylerin tamamı AD nöropatolojik özelliklerini geliştirir (Lott ve Head, 2013). Birçok çalışma, APOE ϵ 4 alelinin DAD için yatkınlık oluşturduğunu ve başlangıç yaşını azalttığını, APOE ϵ 2 alellerinin ise koruyucu olabileceğini öne sürmüştür (Khachaturian ve ark., 2004). Bu çalışmaların en büyük sınırlaması, analiz edilen hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Bununla birlikte, bir kohort çalışması, APOE ϵ 4 taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla DAD için daha yüksek risk taşıdığını, daha erken başlangıç yaşına ve hızlanmış bir ilerleme sürecine sahip olduğunu rapor etmiştir (Prasher ve ark., 2008). Mevcut veriler, APOE ϵ 4 ile DAD arasındaki ilişki için kanıt düzeyinin oldukça güçlü olduğunu önermektedir.

7. APOE ve VAKÜLER DEMANS (VaD)

VaD, demansın ikinci en yaygın nedenidir. APOE $\epsilon 4$ alelinin VaD riskini artırdığına dair yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak, eşit sayıda çalışma APOE $\epsilon 4$ 'ün risk oluşturmadığını bildirmektedir. Bu çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçlar, küçük kohort boyutları, VaD'nin AD ile yanlış teşhisi ve karışık demans vakaları gibi faktörlere bağlı olabilir (Kim ve ark., 2008; Sulkava ve ark., 1996).

8. APOE VE CREUTZFELDT-JAKOB HASTALIĞI (CJD)

Amiloid plaklarında apoE immünoreaktivitesinin CJD hastalarından bulunduğuna dair bir raporun ardından, ilk çalışma CJD hastalarının APOE $\epsilon 4$ alel frekansının kontrollerden farklı olmadığını buldu (Saunders ve ark., 1993). Amouyel ve ark. çalışması, apoE'nin CJD hastalarındaki plaklarla ilişkili olduğu, ancak hastalık sürecinde belirli bir rolü olmadığı görülmektedir (Amouyel ve ark., 1994).

9. APOE VE MULTİPL SKLEROZ (MS)

APOE genotipi ile hastalık arasındaki ilişkisinin belirsiz olduğu bir başka nörolojik bozukluk MS'dir. İlk çalışmalardan biri APOE $\epsilon 4$ homozigot bireylerde MS sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Hogh ve ark., 2000). Ancak, birçok çalışmada APOE $\epsilon 4$ alel frekansı ile MS duyarlılığı arasında bir ilişki bulamamıştır ancak popülasyon karışımının analizdeki etki büyüklüğünü sınırlamış olabileceği düşünülmektedir (Pinholt ve ark., 2006). APOE $\epsilon 4$ 'ün MS'nin ilerlemesini olumsuz etkileyen bir faktör olduğunu, beyin patolojisi, bilişsel işlev bozukluğu ve şiddet üzerinde olumsuz etkisi olduğunu destekleyen çalışmada mevcuttur. Ancak, bu sonuçlar tartışmalıdır (Ghaffar ve ark.,

2010). MS hastalarında bilişsel ölçümlerde daha fazla birlik ve daha uzun takip sürelerine sahip daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. APOE VE AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS)

APOE ve ALS arasında, APOE genotipinin sporadik veya ailesel ALS riski ile ilişkili olmadığı konusunda güçlü bir fikir birliği vardır (Mui ve ark., 1995). Ancak apoE izoformlarının ALS hastalarında başlangıç yaşı, ilerleme hızı ve başlangıç yeri üzerinde farklı modülasyon yapma rolü konusunda geniş bir tartışma mevcuttur. Bir çalışma, APOE durumunun ALS'nin başlangıç yaşı veya başlangıç yeri ile ilişkili olmadığını bildirmiştir; ancak, hastalığın ilerlemesi APOE $\epsilon 4$ taşıyıcılarında daha hızlı görünmüştür (Drory ve ark., 2001). Yapılan bir analiz, APOE $\epsilon 2$ 'nin koruyucu olduğunu ve taşıyıcı olmayanlara göre daha geç hastalık başlangıcı ile sonuçlandığını bulmuştur; APOE $\epsilon 4$ varlığı, ilerleme üzerindeki önerilen rolüne rağmen başlangıç üzerinde bir etkiye sahip değildir (Li ve ark., 2004). Ancak, yapılan başka bir çalışma, APOE $\epsilon 4$ taşıyıcılarında sporadik ALS'nin daha düşük başlangıç yaşı ile APOE $\epsilon 4$ gen dozuna bağlı bir ilişki bulmuştur (Zetterberg ve ark., 2008).

11. APOE VE PARKİNSON HASTALIĞI (PD)

APOE $\epsilon 4$ alelinin PD duyarlılığı veya hastalığın başlangıç yaşıyla bir ilişki göstermediğini belirten çalışmalar mevcuttur (Ezquerro ve ark., 2008; Jasinska-Myga ve ark., 2007). Ancak yapılan meta-analiz çalışmasında, APOE $\epsilon 2$ alel frekansı ile PD riski arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir, ancak APOE $\epsilon 3$ veya APOE $\epsilon 4$ alel taşıyıcılarında böyle bir ilişki bulunmamıştır (Papapetropoulos ve ark., 2007). APOE'nin PD'nin klinik

özelliklerini modüle etmede bir rol oynamadığı, PD'deki demansın altında yatan nedenin AD'den farklı olduğu öne sürülmektedir (Huang ve ark., 2004).

12. APOE VE LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS (DLB)

Demanslı Lewy cisimciği (DLB), Parkinson hastalığı (PD) ve Alzheimer hastalığı (AD) ile klinik ve patolojik benzerlikler gösterir. Yapılan çalışmalar, APOE $\epsilon 4$ alelinin DLB'de artmış riskle ilişkili olduğunu, ancak APOE $\epsilon 2$ 'nin bu konuda bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Bu ilişki, APOE $\epsilon 4$ 'ün A β birikimini artırarak, pek çok DLB vakasında α -sinüklein patolojisi ile birlikte bulunmasına yol açabilir. Bununla birlikte, bazı araştırmalar APOE $\epsilon 4$ 'ün DLB'nin başlangıcını veya ilerlemesini etkilemediğini bildirmiştir. Bu da APOE ile DLB ilerlemesi arasındaki ilişkinin, mevcut kanıtların yetersizliği nedeniyle netleşmediğini göstermektedir. Ayrıca, α -sinükleini aşırı üreten farelerde yapılan yakın tarihli bir çalışma, apoE'nin α -sinükleinin çözünürlüğünü etkileyerek onun agregasyonunu değiştirebileceğini önermektedir (Nielsen ve ark., 2003; Carrillo ve ark., 2008; Gallardo ve ark., 2008).

13. SONUÇ

ApoE, merkezi sinir sisteminde önemli bir rol oynayan ve AD ile ilişkili genetik bir faktördür. ApoE'nin üç ana izoformu, APOE2, APOE3 ve APOE4, farklı lipid bağlama kapasiteleri ve reseptör etkileşimleri ile AD'nin patogenezi etkiler. Özellikle, APOE4 alelinin AD riskini artırıcı etkileri, A β agregasyonu, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve sinaptik plastisite gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilidir. Bununla birlikte, apoE'nin AD dışında birçok nörolojik hastalık, serebral amiloid anjiyopatisi, travmatik beyin yaralanması, Down sendromu ile ilişkili demans ve

vasküler demans gibi farklı hastalıklarla da etkileşimi gözlemlenmektedir. Ancak, APOE'nin her hastalıkta gösterdiği etki farklılıklar gösterdiği için, bu genin rolü üzerine daha derinlemesine çalışmaların yapılması gerekmektedir. ApoE'nin farklı izoformlarının nörodejeneratif hastalıkların patogenezinin olan katkılarının daha iyi anlaşılması, bu hastalıkların erken teşhis ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

Ahmad, M. H., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2019). Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *Journal of Clinical Neuroscience*, 59, 6–11.

Amouyel, P., Vidal, O., Launay, J. M., & Laplanche, J. L. (1994). The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 344, 1315–1318.

Cacace, R., Sleegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*, 12(6), 733–748.

Carmona, S., Hardy, J., & Guerreiro, R. (2018). The genetic landscape of Alzheimer disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 148, 395–408.

Carrillo Garcia, F., Gil Neciga, E., Alberca, R., Garcia-Solis, D., Millan, J., Rodriguez Uranga, J. J., et al. (2008). Apolipoprotein E4 in dementia with Lewy bodies. *Neurologia*, 23, 152–156.

Chen, X. H., Siman, R., Iwata, A., Meaney, D. F., Trojanowski, J. Q., & Smith, D. H. (2004). Long-term accumulation of amyloid-beta, beta-secretase, presenilin-1, and caspase-3 in damaged axons following brain trauma. *American Journal of Pathology*, 165, 357–366.

Drory, V. E., Birnbaum, M., Korczyn, A. D., & Chapman, J. (2001). Association of APOE epsilon4 allele with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 190, 17–20.

Ezquerro, M., Campdelacreu, J., Gaig, C., Compta, Y., Munoz, E., Marti, M. J., et al. (2008). Lack of association of APOE and tau polymorphisms with dementia in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 448, 20–23.

- Fagan, A. M., Holtzman, D. M., Munson, G., Mathur, T., Schneider, D., Chang, L. K., Getz, G. S., Reardon, C. A., Lukens, J., Shah, J. A., & LaDu, M. J. (1999). Unique lipoproteins secreted by primary astrocytes from wild type, apoE (-/-), and human apoE transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*, 274(43), 30001–30007.
- Frieden, C., & Garai, K. (2013). Concerning the structure of apoE. *Protein Science*, 22(12), 1820-1825.
- Frieden, C., & Garai, K. (2013). Concerning the structure of apoE. *Protein Science*, 22(12), 1820–1825
- Gallardo, G., Schluter, O. M., & Sudhof, T. C. (2008). A molecular pathway of neurodegeneration linking alpha synuclein to ApoE and Abeta peptides. *Nature Neuroscience*, 11, 301–308.
- Gauthier, S., Rosa-Neto, P., Morais, J. A., & Webster, C. (2021). *World Alzheimer report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. Alzheimer's Disease International.
- Ghaffar, O., Reis, M., Pennell, N., O'Connor, P., & Feinstein, A. (2010). APOE epsilon4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis. *Neurology*, 74, 1611–1618.
- Greenberg, S. M., Vonsattel, J. P., Segal, A. Z., Chiu, R. I., Clatworthy, A. E., Liao, A., et al. (1998). Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 50, 961–965.
- Grehan, S., Tse, E., & Taylor, J. M. (2001). Two distal downstream enhancers direct expression of the human apolipoprotein E gene to astrocytes in the brain. *Journal of Neuroscience*, 21(3), 812–822.
- Haass, C., Kaether, C., Thinakaran, G., & Sisodia, S. (2012). Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), a006270.

Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184–185.

Hogh, P., Oturai, A., Schreiber, K., Blinkenberg, M., Jorgensen, O. S., Ryder, L., et al. (2000). Apolipoprotein E and multiple sclerosis: Impact of the epsilon-4 allele on susceptibility, clinical type, and progression rate. *Multiple Sclerosis*, 6, 226–230.

Huang, X., Chen, P. C., & Poole, C. (2004). APOE-[epsilon]2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 62, 2198–2202.

Huang, Y. W. A., Zhou, B., Nabet, A. M., Wernig, M., & Südhof, T. C. (2019). Differential signaling mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in human neurons parallels Alzheimer's disease risk. *Journal of Neuroscience*, 39(37), 7408–7427.

Jasinska-Myga, B., Opala, G., Goetz, C. G., Tustanowski, J., Ochudlo, S., Gorzkowska, A., et al. (2007). Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level, and Parkinson disease dementia. *Archives of Neurology*, 64, 261–265.

Jiang, Q., Lee, C. Y. D., Mandrekar, S., Wilkinson, B., Cramer, P., Zelcer, N., Mann, K., Lamb, B., Willson, T. M., Collins, J. L., Richardson, J. C., Smith, J. D., Comery, T. A., Riddell, D., Holtzman, D. M., Tontonoz, P., & Landreth, G. E. (2008). ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron*, 58(5), 681–693.

Katzman, R., Galasko, D. R., Saitoh, T., Chen, X., Pay, M. M., Booth, A., et al. (1996). Apolipoprotein-epsilon4 and head trauma: Synergistic or additive risks? *Neurology*, 46, 889–891.

Khachaturian, A. S., Corcoran, C. D., Mayer, L. S., Zandi, P. P., & Breitner, J. C. (2004). Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 518–524.

Kim, J., Yoon, H., Basak, J., & Kim, J. (2014). Apolipoprotein E in synaptic plasticity and Alzheimer's disease: Potential cellular and molecular mechanisms. *Molecular Cells*, 37(11), 767–776.

Kim, K. W., Youn, J. C., Han, M. K., Paik, N. J., Lee, T. J., Park, J. H., et al. (2008). Lack of association between apolipoprotein E polymorphism and vascular dementia in Koreans. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 21, 12–17.

Lanfranco, M. F., Sepulveda, J., Kopetsky, G., & Rebeck, G. W. (2021). Expression and secretion of apoE isoforms in astrocytes and microglia during inflammation. *Glia*, 69(6), 1478–1493.

Leclercq, P. D., Murray, L. S., Smith, C., Graham, D. I., Nicoll, J. A., & Gentleman, S. M. (2005). Cerebral amyloid angiopathy in traumatic brain injury: Association with apolipoprotein E genotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 229–233.

Li, Y. J., Pericak-Vance, M. A., Haines, J. L., Siddique, N., McKenna-Yasek, D., Hung, W. Y., et al. (2004). Apolipoprotein E is associated with age at onset of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 5, 209–213.

Li, Z., Shue, F., Zhao, N., Shinohara, M., & Bu, G. (2020). APOE2: Protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 63.

Liaquat, I., Dunn, L. T., Nicoll, J. A., Teasdale, G. M., & Norrie, J. D. (2002). Effect of apolipoprotein E genotype on hematoma volume after trauma. *Journal of Neurosurgery*, 96, 90–96.

Lott, I. T., & Head, E. (2001). Down syndrome and Alzheimer's disease: A link between development and aging. *Molecular Psychiatry*, 6(3), 161–165.

Love, S., Miners, S., Palmer, J., Chalmers, K., & Kehoe, P. (2009). Insights into the pathogenesis and pathogenicity of

cerebral amyloid angiopathy. *Frontiers in Bioscience*, 14, 4778–4792.

Maloney, B., Ge, Y. W., Alley, G. M., & Lahiri, D. K. (2007). Important differences between human and mouse APOE gene promoters: Limitation of mouse APOE model in studying Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 103(3), 1237–1257.

Mui, S., Rebeck, G. W., McKenna-Yasek, D., Hyman, B. T., & Brown, R. H. Jr. (1995). Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with earlier age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 38, 460–463.

Nielsen, A. S., Ravid, R., Kamphorst, W., & Jorgensen, O. S. (2003). Apolipoprotein E epsilon 4 in an autopsy series of various dementing disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 5, 119–125.

Papapetropoulos, S., Farrer, M. J., Stone, J. T., Milkovic, N. M., Ross, O. A., Calvo, L., et al. (2007). Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 414, 141–144.

Pfriege, F. W. (2003). Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(7), 1158–1171.

Pinholt, M., Frederiksen, J. L., & Christiansen, M. (2006). The association between apolipoprotein E and multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 13, 573–580.

Prasher, V. P., Sajith, S. G., Rees, S. D., Patel, A., Tewari, S., Schupf, N., et al. (2008). Significant effect of APOE epsilon 4 genotype on the risk of dementia in Alzheimer's disease and mortality in persons with Down syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 1134–1140.

Raffai, R. L., Dong, L. M., Farese, R. V., Jr., & Weisgraber, K. H. (2001). Introduction of human apolipoprotein E4 “domain

interaction” into mouse apolipoprotein E. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11587–11591.

Rao, S., Ghani, M., Guo, Z., Deming, Y., Wang, K., Sims, R., Mao, C., Yao, Y., Cruchaga, C., Stephan, D. A., & Rogaeve, E. (2018). An APOE-independent cis-eSNP on chromosome 19q13.32 influences tau levels and late-onset Alzheimer's disease risk. *Neurobiology of Aging*, 66, 178.e1–178.e8.

Reitz, C., Rogaeve, E., & Beecham, G. W. (2020). Late-onset vs non-Mendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference? *Neurology Genetics*, 6(5), e512.

Rensen, P. C., Jong, M. C., van Vark, L. C., van der Boom, H., Hendriks, W. L., van Berkel, T. J., Biessen, E. A., & Havekes, L. M. (2000). Apolipoprotein E is resistant to intracellular degradation in vitro and in vivo: Evidence for retroendocytosis. *Journal of Biological Chemistry*, 275(12), 8564–8571.

Roberts, G. W., Gentleman, S. M., Lynch, A., & Graham, D. I. (1991). Beta A4 amyloid protein deposition in brain after head trauma. *Lancet*, 338, 1422–1423.

Shi, Y., & Holtzman, D. M. (2018). Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nature Reviews Immunology*, 18(12), 759–772.

Sulkava, R., Kainulainen, K., Verkkoniemi, A., Niinisto, L., Sobel, E., Davanipour, Z., et al. (1996). APOE alleles in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population aged 85+. *Neurobiology of Aging*, 17, 373–376. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43:1467–72.

Sun, Y. Y., Wang, Z., & Huang, H. C. (2023). Roles of ApoE4 on the pathogenesis in Alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 43, 3115–3136.

Tai, L. M., Balu, D., Avila-Munoz, E., Abdullah, L., Thomas, R., Collins, N., Valencia-Olvera, A. C., & LaDu, M. J. (2017). EFAD transgenic mice as a human APOE relevant preclinical model of Alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research*, 58(9), 1733–1755.

Teasdale, G. M., Murray, G. D., & Nicoll, J. A. (2005). The association between APOE epsilon4, age and outcome after head injury: A prospective cohort study. *Brain*, 128, 2556–2561.

Teasdale, G. M., Nicoll, J. A., Murray, G., & Fiddes, M. (1997). Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet*, 350, 1069–1071.

Tzioras, M., Davies, C., Newman, A., Jackson, R., & Spires-Jones, T. (2019). Invited review: APOE at the interface of inflammation, neurodegeneration and pathological protein spread in Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 45(4), 327–346.

Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 18(5), 421–430.

Xu, Q., Bernardo, A., Walker, D., Kanegawa, T., Mahley, R. W., & Huang, Y. (2006). Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *Journal of Neuroscience*, 26(17), 4985–4994.

Yin, J., Reiman, E. M., Beach, T. G., Serrano, G. E., Sabbagh, M. N., Nielsen, M., Caselli, R. J., & Shi, J. (2020). Effect of ApoE

isoforms on mitochondria in Alzheimer disease. *Neurology*, 94(23), e2404–e2411.

Zetterberg, H., Jacobsson, J., Rosengren, L., Blennow, K., & Andersen, P. M. (2008). Association of APOE with age at onset of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 273, 67–69.

TIBBİ BİYOKİMYADA İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com