

Bölüm 7

ALZHEİMER VE MİKROBİYOTA

Hicran YILDIZ¹
Rıdvan BAYRAM²

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı(AH), bireyleri bakıcılara bağımlı bırakan hafıza, mekansal yönelim, dil ve davranış eksikliklerine yol açan ilerleyen beyin fonksiyonlarının kaybına neden olan kronik ve nörodejeneratif bir hastalıktır¹. AH, demansın görülen en yaygın şeklidir^{2,3}.

Alzheimer Hastalığı Epidemiyolojisi

Yapılan araştırmalar sonucu AH'nin, yaşlı bireyler arasında oldukça sık görüldüğü ve dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişiyi etkilediği belirlenmiştir. AH'nin 2030 yılına kadar 75 milyon kişiyi ve 2050 yılına kadar ise 131,5 milyon kişiyi etkileyeceği tahmin edilmektedir^{4,5}. Alzheimer hastalığının görülme sıklığı, toplumdaki yaşlı nüfus artışı ile doğru orantılı olarak yükselmektedir. AH prevalansı 60-64 yaşları arasındaki bireylerde %0.7 iken, 65 yaş üzeri kişilerde %6-10, 90 yaş ve üstü kişilerde % 38,6'ya ulaşmaktadır. 60 yaş sonrası hastalığın prevalansı her 5 senede bir, iki katına çıkmaktadır^{6,7,8}.

Alzheimer Derneği 2017 raporuna göre; 5,5 milyon Amerikalı'nın Alzheimer hastalığından etkilendiği, bu sayının 5,3 milyonunu 65 yaş ve üzeri insanların oluşturduğu, 200.000'inini daha genç başlangıçlı Alzheimer hastaları oluşturduğu tahmin edilmektedir. Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise yaklaşık her 65 saniyede bir kişinin AH'ye yakalandığı belirtilmiştir⁴.

Yapılan çalışmalarda cinsiyet ve etnik köken farklılıklarının AH görülme sıklığını etkilediği saptanmıştır. AH, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (üçte ikisi kadın, üçte biri erkek) ve bunun kadınların erkeklerden daha uzun yaşam sürmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. AH prevalansı, Afrikalı-Amerikalı ve İspanyol yaşlılarda, beyaz yaşlılarından iki kat daha fazla görülmektedir. Bu farkın genetik faktörlerden değil, yaşam tarzı ve bu etnik kökenlere sahip kişilerde daha sık görülen hastalıklardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir⁹.

¹ Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi, hicran@uludag.edu.tr

² Arş. Gör., Uludağ Üniversitesi, ridvanbayram@uludag.edu.tr

tobacillus'lardır. Bu probiyotikler, yoğurt, fermante peynir ve sebzeler gibi bazı yiyeceklerde bulunmaktadır. Aynı zamanda, diyet takviyesi olarak da tüketilebilmektedirler^{20,30}. Prebiyotikler ise, bu bakteriler (probiyotik) için yiyecek görevi gören maddelerdir (çoğunlukla lifler). Sağlık için gerekli olan bütün reaksiyon zinciri, yalnızca bağırsaktaki bakteri florası dengede olduğu durumlarda meydana gelmektedir. Bu dengeyi desteklemek için, diyet ile probiyotiklerin ve prebiyotiklerin yeterli miktarda tüketilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, yüksek oranda probiyotik ve prebiyotik alımını içeren beslenme alışkanlıklarının nörobilişsel düşüşü geciktirdiğini ve AH riskini azalttığını göstermiştir²⁹. Bununla birlikte, probiyotik diyet takviyesinin normal beyin aktivitesini olumlu yönde etkilemenin yanı sıra, alzheimer hastalarında bilişsel açıdan olumlu gelişime yol açtığı gösterilmiştir^{11,31,32}. Yapılan deneysel bir çalışmada, probiyotiklerle tedavi edilen transgenik AH'lı farelerin tedavi edilmemiş AH'li farelere kıyasla daha iyi bilişsel performansla sahip olduğu ve hipokampustaki amiloid plaklarının azaldığı saptanmıştır^{32,33}. Alzheimer hastalığı olan fareler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada da prebiyotik uygulamasından sonra bilişsel işlev üzerinde olumlu etkiler olduğu saptanmıştır^{34,35}.

SONUÇ

Alzheimer prevalansının dünyada ve ülkemizde giderek arttığı ve tedavisine yönelik arayışlar gözönüne alındığında, AH patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmaların ortaya konulmasının daha da önemli hale gelmektedir. Bu mekanizmalardan biri de, bağırsak ve beyin aksındaki değişiklikler ile bu aksı etkileyen faktörlerdir. Mikrobiyatanın bu aks üzerinde önemli etkileri olduğu çeşitli hayvan deneylerinde ortaya konulmuştur. Ancak, bu konudaki çalışmaların sayısının artırılmasına ve insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmaların da hız kazanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Garcez, ML, Jacobs, KR ve Guillemin, GJ Neurotox Res (2019) 36: 424. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00057-3>.
2. Erbaş O. Is Alzheimer's disease, type 3 diabetes?. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2015;1(1):48-51.
3. Akkaya Ü, Beyaz EK, Probiotic-Prebiotic Use in Neurological Diseases. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2018, 2(2), 01-29.
4. Dubey SK, Lakshmi KK, Krishna KV, Agrawal M, Singhvi G, Saha RN, Saraf S, Saraf S, Shukla R, Alexander A. Insulin mediated novel therapies for the treatment of Alzheimer's disease. Life Sciences Volume 249, 15 May 2020, 117540.
5. World Alzheimer Report (2015) <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> Erişim Tarihi: 28.08.2019.
6. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, (2009) Age, neuropathology, and dementia. N Engl J Med 360:2302-2309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806142>.

7. Selekler, K. (2010). Alois alzheimer ve alzheimer hastalığı. *Türk Geriatri Dergisi*, 13, 10-11.
8. Dubois B, Hampel H, Feldman HH,(2016) Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 12:292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.
9. Alzheimer's Association, Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia* 13 (2017) 325–373.
10. Tremlett H, Bauer K.C, S. Appel-Cresswell S, The gut microbiome in human neurological disease: a review
11. Mancuso, C., Santangelo, R. (2017). Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research*, 129: 329-336.
12. Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as protective factor in dementia and alzheimer's Disease *Journal of Alzheimer's Disease* 20 (2010) S167-S174.
13. Özkay Ü, Öztürk Y, Can ÖD. Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı, S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2011;18(1)/35-42.
14. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, et al. Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther* 2006;13(6):516-26.
15. Zhang C, Zhou Q, Wu X.N, et al. Discovery of novel PDE9A inhibitors with antioxidant activities for treatment of Alzheimer's disease. *Journal Of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2018;33(1):260–270.
16. Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels, 2017, *Scientific Reports* volume 7, Article number: 2426 (2017).
17. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrà B. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *The Journal of endocrinology* 175, R1–5 (2002).
18. Chauhan NB, Sandoval J. Amelioration of early cognitive deficits by aged garlic extract in Alzheimer's transgenic mice. *Phytother Res*. 2007;21:629–640.
19. Frydman-Marom A, Levin A, Farfara D, et al. Administrated cinnamon extract reduces β -amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. *PLoS One*. 2011;6:e16564.
20. Alagöz AN. Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1 (Special issue):115-122.
21. Kalip K, Atak N, Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık, *Turk J Public Health* 2018;16(1).
22. Mukherjee S, Joardar N, Sengupta S, Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: lessons from recent findings. *J Nutr Biochem*. 2018; 61: 111-128. [10.1016/j.jnutbio.2018.07.01030196243](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.01030196243).
23. Jiang C, Li G, Huang P, The gut microbiota and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2017; 58: 1-15. [10.3233/JAD-161141](https://doi.org/10.3233/JAD-161141).
24. Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018; 19: 687-700. [10.1038/s41583-018-0067-330266970](https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-330266970).
25. Mayer, E.A., K. Tillisch, A. Gupta. 2015. Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest*. 125: 926– 938.
26. Bostancıklıoğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Applied Microbiology*. 954-967, 2019.
27. Seo D, Boros BD, Holtzman DM. The microbiome: A target for Alzheimer disease?. *Cell Res* 29, 779–780 (2019). DOI: [10.1038/s41422-019-0227-7](https://doi.org/10.1038/s41422-019-0227-7).
28. Doğan A, Yaşar S, Kayhan S, Bağırsak-Beyin Aksı, *Türk Nöroşir Derg* 28(3):377-379, 2018.
29. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a focus on human studies. *Pharmacol. Res*. 2018.
30. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease, Angelucci et al. *Journal of Neuroinflammation* (2019) 16:108 <https://doi.org/10.1186/s12974-019->

- 1494-4.
31. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013.
 32. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*. 2016.
 33. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp Gerontol*. 2019.
 34. Chen D, Yang X, Yang J, Lai G, Prebiotic effect of Fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis. *Front Aging Neurosci*. 2017.
 35. Wang T, Hu X, Liang S, *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Benef Microbes*. 2015; 6: 707-717. 10.3920/BM2014.017725869281.