





Alzheimer Hastalığının Gelişiminde Kimyasal Ajanların Olası Etkileri

The Possible Effects of Chemical Agents on the Development of Alzheimer's Disease

 Ayça ADALI^a,
 Anıl YİRÜN^{a,b},
 Belma KOÇER GÜMÜŞEL^c,
 Pınar ERKEKOĞLU^a

^aFarmasötik Toksikoloji ABD, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

^bFarmasötik Toksikoloji ABD, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Adana, TÜRKİYE

^cFarmasötik Toksikoloji ABD, Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Received: 18 Feb 2019

Received in revised form: 11 Apr 2019

Accepted: 13 Apr 2019

Available online: 16 Apr 2019

Correspondence:

Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
 erkekp@yahoo.com

ÖZET Demans, düşünme ve hatırlama yeteneğinde uzun süreli ve kademeli olarak azalmaya neden olan bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı, yaşlılardaki demansın en sık nedenidir ve bilişsel işlevlerin genel kaybı ve ölümün izlendiği, genellikle yavaş ilerleyen, kısa erimli bellek kaybı ile karakterize kronik bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık ilerledikçe ruh hâli değişimleri, motivasyon kaybı, konuşma işlevlerinde bozulma, özbakım yapamama ve davranış sorunları ortaya çıkabilmektedir. Dünya genelinde yaşlı nüfus oranının giderek artması, yaşam tarzında doğallıktan uzaklaşma ve kronik hastalıkların artması Alzheimer hastalığı görülme sıklığını artırmaktadır. Bu nedenle, Alzheimer hastalığına yol açması olası faktörlerin bilinmesi, hastalığa erken dönemde tanı konması ve tedaviye mümkün olduğunca erken başlanması açısından önemlidir. Kimyasal ajan olarak çevresel kirleticilerin nöropatolojik durumları indükleyerek Alzheimer hastalığına yol açabileceği belirtilmektedir. Bu konuda toksik metaller, endüstriyel kirleticiler, hava kirleticileri, pestisitler, antimikrobiyal ajanlar konularında farklı araştırma grupları tarafından, gerek in vivo gerekse in vitro birçok farklı araştırma yapılmıştır. Ayrıca, büyük cerrahi girişimler sırasında kullanılan genel anestezipler, yaşlı hastalarda postoperatif kognitif disfonksiyon komplikasyonuna yol açabilmektedir. Bu ilaçlar sinir dokusunda inflamasyona neden olabilmektedir, bu durumda sık cerrahi girişimde bulunulan hastalarda seneler sonra Alzheimer hastalığı ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, Alzheimer hastalığının genel özelliklerinden bahsedilmesi; bu hastalığın patofizyolojinde rol oynayabileceği bildirilen kimyasal ajanlardan ve bu konularda yapılmış çalışmalarından söz edilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; toksik metal; antimikrobiyal ajan; endüstriyel kimyasal; anestezipler

ABSTRACT Dementia is a disease that causes long and gradual decreases in the thinking and remembering. Alzheimer's disease is the main cause of dementia in elderly. It is mainly a long-lasting neurodegenerative condition characterized with short staged memory loss, a general loss of cognitive functions and finally death. As the disease proceeds, mood changes, motivation loss, deterioration of speech, self-care and behavior problems can arise. Throughout the world, increase in incidence of Alzheimer's disease are suggested to be caused by ageing of population, widespread chronic diseases and divergence of modern lifestyle from the nature. Therefore, it is important to know these factors affecting the incidence of Alzheimer's disease and it plays a vital role in early diagnosis and medical treatment. As chemical agents, environmental pollutants might trigger Alzheimer's disease by inducing the neuropathological conditions. Many research -both in vivo and in vitro- were conducted on air pollutants, toxic metals, antimicrobial agents and industrial pollutants. In addition, the general anesthetics that are used during vital surgical operations to old patients may cause post-operative cognitive-disfunction complications. These anesthetics can also result in inflammation in neural tissue. It has been stated that Alzheimer's disease might occur in years in patients that had frequent surgical operations. In this review, we will discuss the general characteristics of the Alzheimer's disease; the chemical agents that plays role on the pathophysiology of Alzheimer's disease and we will give a general overview of previous research on studies conducted on chemicals agents as a cause of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; toxic metal; antimicrobial agents; industrial chemical; anesthetics

Demans, kişinin düşünme ve hatırlama yeteneğinde uzun süreli ve kademeli olarak azalmaya neden olan bir hastalıktır; yaşlı nüfusun artması ile birlikte önemli bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmıştır.¹ Alzheimer hastalığı (AH) yaşlılarda demansın en sık nedenidir. AH, bilişsel işlevlerin genel kaybının izlendiği, genellikle yavaş ilerleyen, kısa erimli bellek kaybı ile karakterize kronik bir nörodejeneratif hastalıktır.² Hastalığın başlangıcında en sık görülen semptom son yaşanan olayları hatırlamada güçlük, yani kısa süreli hafızanın kaybıdır. Hastalık ilerledikçe ruh hâli değişimleri, motivasyon kaybı, konuşma işlevlerinde bozulma, özbakımı yönetememe ve davranış sorunları ortaya çıkabilmektedir. Sonrasında bedensel işlevler kaybolmakta ve ölümler sonuçlanmaktadır. Tanıyı takiben tipik yaşam beklentisi üç-dokuz yıldır.³

AH, serebral kortekste ve bazı subkortikal bölgelerde nöronların ve sinapsların kaybıyla karakterizedir. Manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan çalışmalar, AH grubu ve sağlıklı yaşlı erişkinler karşılaştırıldığında, belirli beyin bölgelerinin boyutlarında azalma olduğu gösterilmiştir.⁴ Hastalığın başlangıcındaki belirtiler genellikle normal yaşlanma ve stres ile karıştırılmaktadır. Küçük bir yüzde dil, yönetici işlevler, algı veya hareketlerde yaşanan zorluklar bellek sorunlarından daha belirgindir. AH, tüm bellek sistemlerini eşit derecede etkilememektedir. Eski hatıralar, anlamsal bellek ve işlemsel bellek kısa süreli bellekten daha az etkilenmektedir.^{5,6}

AH'nin nedenleri hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Bazı hipotezler aşağıda özetlenmiştir:

■ **Genetik:** Ailesel vakalarda görüldüğü gibi bazı AH vakalarının oluşumunda genetik faktörler (%5) rol oynamakta; genellikle hastalığın erken başladığı durumlarda görülmektedir. Memelilerde 21. kromozomun amiloid prekürsör proteini (APP) kodlamaktadır. AH ile trizomi 21 (Down sendromu) arasındaki benzerlikler bu kromozomda meydana gelen anormalliklerin AH'ye neden olabileceğini düşündürmektedir. Kırk yaşın üzerindeki Down sendromlu hastalarda gözlenen morfolojik değişikliklerin AH'ye benzer olması bu kanıyı kuv-

vetlendirmektedir. On dördüncü kromozom (Presenilin 1) ve 1. kromozomdaki (Presenilin 2) mutasyonlar da erken başlangıçlı hastalarda AH'nin genetik temeline işaret etmektedir. Bu mutasyonlar santral sinir sisteminde artmış amiloid β ($A\beta$) üretimine ve apoptoz yoluyla nöron kaybına eşlik etmektedir.^{2,7}

■ **Kolinerjik Hipotez:** En eski hipotezlerden "Asetilkolinin sentezinin azalması"na dayanan kolinerjik hipotezden AH tedavisinde yararlanılmaktadır; ancak kolinerjik tedavi çok etkili değildir. Asetilkolinesterazı inhibe ederek asetilkolin metabolizmasını azaltan ilaçların kullanımı geçici düzelme sağlasa da AH'yi tedavi edememektedir.⁸

■ **Amiloid Plak Hipotezi:** 1991 yılında "Amiloid hipotezi"yle hücre dışı $A\beta$ birikimlerinin hastalığın temel nedeni olduğu ileri sürülmüştür. APP'nin parçalanmasıyla oluşan amiloidin birikimi AH'nin temel tanı kriteridir. $A\beta$ yıkılma ürünleri beyinde senil plaklar oluşturmaktadır.⁷ Normal şartlarda membrana bağlı APP, γ -sekretaz olarak bilinen proteazla APP'nin çözünebilir şekline dönüşmektedir. İkinci daha ileri ayırma β -sekretazla olmaktadır. Böylece $A\beta$ peptitleri oluşmaktadır. Bunlar amiloid fibrilleri olarak kümelenmeye eğilim göstermektedirler (Şekil 1). Yaşlılıkta birçok bireyde bu plaklar gelişse bile, hastalarının beyinlerinde temporal lob gibi bölgelerde bu plakların oluşumu normal yaşlanmayla oluşan düzeyden çok fazladır.⁹

AH'nin nedenleri hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa yol açan faktörlerin bilinmesi hastalığın tanısı ve tedavisi için önem taşımaktadır. Ayrıca, AH'ye yol açabilecek çevresel etmenlerin belirlenmesi hastalığın önlenmesine yardımcı olacaktır.

ALZHEİMER HASTALIĞININ GELİŞİMİNDE KİMYASAL AJANLARIN ETKİLERİ

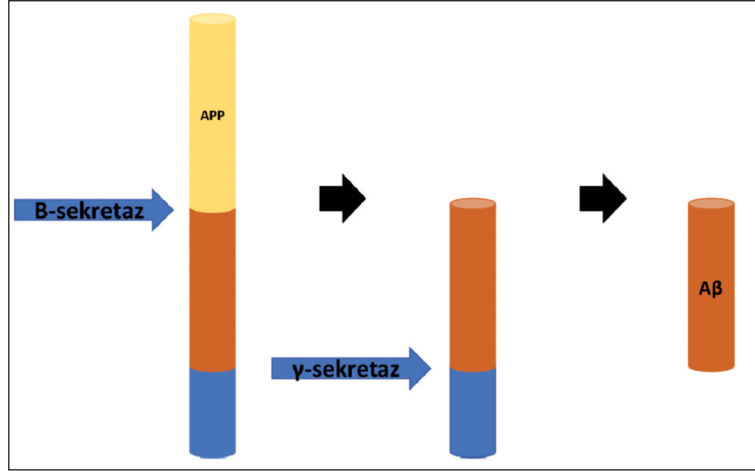
AH'nin oluşmasında %30 çevresel faktörler ve yaşam tarzının neden olduğu varsayılmaktadır. Muhtemel çevresel faktörler arasında; metallere, pestisitlere, endüstriyel kimyasallara ve hava kirleticilere maruz kalma bulunmaktadır ve bu maddeleri nöroinflamasyon, nöropatoloji ve takiben AH'nin indüklendiği düşünülmektedir.¹⁰ AH'nin olası çevresel nedenleri Şekil 2'de görülmektedir.

TOKSİK METALLER

İnsanların metallere maruziyeti kirli hava, toprak, su, tarımsal ürünler, et ve deniz ürünleriyle olabilmektedir. Metal tuzlarına maruz kaldıktan sonra A β nöronal hücreler üzerine toplanmaktadır. Bu durum, metal maruziyetin AH'yi tetikleyebileceğine işaret etmektedir.^{11,12} AH ile ilişkili olduğu düşünülen metaller Şekil 3'te görülmektedir.

ALÜMİNYUM

Alüminyum nörotoksik bir metaldir. AH ile olası ilişkisi postmortem çalışmalarda incelenmiş, AH'de beyinde alüminyum miktarının artışı gözlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda, alüminyumun nöropati, nörofibriler dejenerasyon, oksidatif stres ve inflamasyona yol açabileceği belirlenmiştir.¹² Alüminyumun in vitro A β oligomerleşmesinde çapraz bağlayıcı

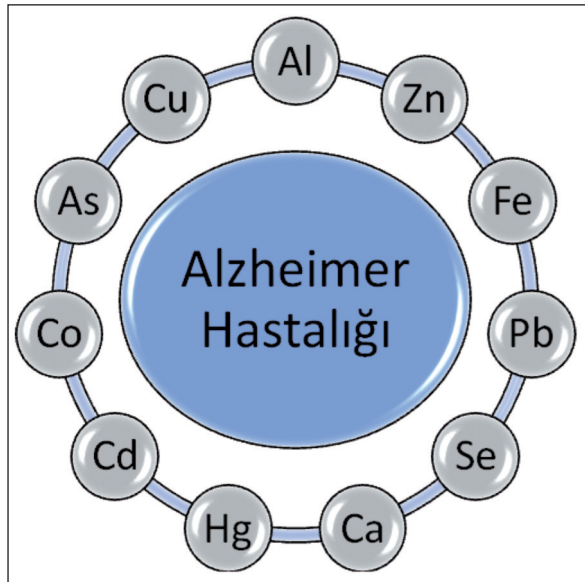


ŞEKİL 1: Amiloid prekürsör proteinin proteolitik yıkımı ve A β oluşumu.

APP: Amiloid prekürsör protein; A β : Amiloid β .



ŞEKİL 2: Alzheimer hastalığının olası çevresel nedenleri.



ŞEKİL 3: Alzheimer hastalığına sebep olan toksik metaller.

Al: Alüminyum; As: Arsenik; Ca: Kalsiyum; Cd: Kadmiyum; Co: Kobalt; Cu: Bakır; Fe: Demir; Hg: Cıva; Pb: Kurşun; Se: Selenyum; Zn: Çinko.

olarak davrandığı belirlenmiştir; ancak AH patogenezindeki bağımsız rolü hâlâ tartışmalıdır.¹³ İçme suyundan alüminyuma kronik maruziyetle AH ile ilişkili senil plak oluşumları gözlenmiştir.^{14,15}

Mirza ve ark., ailevi AH teşhisi konan 12 kişinin postmortem beyin dokusu örneklerinde alüminyum değerlerinin oldukça yüksek olduğunu; beş kişide alüminyumun >10 g/g (kuru dokuda) olduğunu belirlemişlerdir. Bir donörün beyinde odaksal yoğun alüminyum birikimi saptamışlardır. Diğer bir araştırmada, beyinde aynı bölgelerde Aβ plaklarının ve alüminyumun birlikte lokalizasyonları bulunmuştur. Bu veriler, AH'de genetik yatkınlık nedeniyle beyinde alüminyum tutma/biriktirme eğiliminin artırdığını düşündürmektedir. Bu birikimin ise Aβ'nin artışına bağlı olarak gerçekleştiği öne sürülmektedir.¹⁶

BAKIR

Yapısında bakır bulunduran süperoksit dismutaz, sitokrom c oksidaz ve serüloplazmin gibi enzimlerin/proteinlerin, beyinde AH'den etkilenen bölgelerinde aktivitelerinin/ekspresyonlarının azalması hastalıkla ilişkilendirilmiştir.¹⁷ Diyetle yüksek bakır alımının Aβ plak benzeri yapılar oluşturan yapısal değişikliklere neden olduğu; bu değişikliklerin öğ-

renme eksikliklerini indüklediği bulunmuştur.^{18,19} Uzun süre yüksek miktarda bakır maruziyeti sonucu, fare beyininde Aβ düzeylerinin ve nöroinflamasyonun arttığı görülmüştür.¹⁹ İnsanlarda, değişmiş bakır metabolizmasının AH'deki oksidatif patoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰

DEMİR

Epidemiyolojik çalışmalar, AH'de hipokampus, amigdala ve serebral kortekste kaynağı bilinmeyen yüksek demir birikimi olduğunu ortaya koymuştur.^{17,21} İn vitro çalışmalarda, demirin alüminyumla birlikte Aβ agregatlarının oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir.²¹

İNORGANİK KURŞUN

Kurşuna erken yaşta maruziyet fizyolojik gelişimi etkilemektedir. Bu durumun nörodejenerasyonu ve AH patolojisine duyarlılığı artırması muhtemeldir. Kurşun maruziyetinin artmış APP ekspresyonu ve Aβ üretimine yol açtığı belirlenmiştir.²² Çocuk ve erişkinlerde çevresel kurşun maruziyetinin, bilişin azalmasına ve nörotoksositeye neden olduğu belirtilmiştir.²³

KOBALT

Kobaltın vücutta birikimiyle nöromusküler iletide ve nörolojik durum üzerinde olumsuz etkiler gözlenmiştir.^{24,25} Postmortem AH beyin dokusunda, özellikle AH'de yaygın olarak etkilenen Meynert bölgesinde nükleus bazalisinde yüksek kobalt seviyeleri gözlenmiştir.²⁶

KADMIYUM

Yüksek kadmiyum maruziyeti dikkat kaybı, psikomotor hızda ve bellekteki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.²⁶ İn vitro deneyler, kadmiyumun Tau peptidinin agregat oluşturmaya ve nörotoksositeye neden olarak AH patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.^{25,27}

CIVA

Cıva nörotoksiktir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, cıvanın Tau proteininin hiperfosforilasyonuna ve Aβ oluşumunda artışa neden olduğunu göstermiştir. Cıva, nöron membranlarının yapısal bütünlüğünü bozmakta; oksidatif stresi ve AH gibi

nörodejeneratif hastalıkları indüklemektedir. Ayrıca, AH'de kan cıva düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.^{28,29}

ARSENİK

Arseniğin önemli toksik etkileri bulunmaktadır.³⁰ Avrupa ülkelerinde topraktaki 7-18 ppm düzeylerdeki arseniğin, AH prevalansı ve mortalitesi ile pozitif korelasyonu saptanmıştır.³¹ Epidemiyolojik veriler, düşük arsenik maruziyetinin bile nöropsikolojik bozukluklarla ilişkisini göstermektedir.³² Arsenik bileşikler pestisitlerde kullanıldığında; gıda, su ve havada kirletici olarak bulunabilmekte ve beyinde nöronal apoptozu tetikleyebilmektedirler.³³

ÇİNKO

Düşük serum çinko düzeylerinin, mikrotübül polimerizasyonunu ve ağlarının yapısını bozduğu ve AH gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir.³⁴ AH'ye sahip bireylerin belirli beyin bölgelerinde anormal hücre dışı ve içi çinko düzeyleri görülmüştür.³⁵ Çalışmalarda, düşük veya yüksek çinko düzeylerinin farklı mekanizmalarla AH ile ilişkilendirildiği görülmektedir. Yüksek çinko düzeyleri, polimerize mikrotübül stabilitesini etkilemekte; A β birikimine neden olabilmektedir.^{21,36}

SELENYUM

Selenyumun AH ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamakla birlikte; yüksek selenyumun, kolinerjik sinyalizasyon ve kolinerjik nöronlardaki glutatyonu tüketerek nöronal oksidatif stres oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir.³⁷

KALSİYUM

Kalsiyum konsantrasyonu fizyolojik koşullarda sıkı bir şekilde ve farklı mekanizmalarla düzenlenmektedir. Yüksek kalsiyumun APP mutasyonlarını tetiklediği; apolipoprotein E (ApoE) e4 ekspresyon düzeylerinde değişimlere ve A β plaklarının oluşumuna yol açtığı, Tau hiperfosforilasyonunu indüklediği ve apoptoz gibi farklı mekanizmayla AH'nin patofizyolojisinde rol aldığı belirtilmektedir. Kalsiyum birikimi A β oluşumunu kolaylaştırır iken, A β 'de AH'nin fenotipini ağırlaştırıcı hücreye kalsiyum girişini artırmaktadır.³⁸

Metal ve eser elementlerin AH ile ilişkisini inceleyen çalışmalar [Tablo 1](#)'de görülmektedir.

PESTİSİTLER

Nüfus artışı ve gıda üretimine karşı artan talep, pestisitlerin yaygın bir şekilde kullanılmasını beraberinde getirmektedir.⁴² Pestisitlerle nörodejeneratif bozukluklar arasında bir ilişkinin olabileceği önerilmektedir. Birçok insektisit hücre sinyalleşmesini ve nörokimyasal süreçleri bozarak nörotoksositeye neden olmaktadır.⁴²

Hekzaklorosikloheksan [Hexachlorocyclohexane (HCH)] türevleri ve aldrin en kalıcı organoklorlu insektisitlerdendir. İnsanların HCH türevleri ve aldrine maruziyetiyle biyoakümülyasyon gözlenmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, bu pestisitlerin oksidatif stres ve nörotoksositeye neden olduğunu göstermiştir.⁴³ Kızılderililerde yapılan bir çalışmada, β -HCH ve dieldrin düzeylerinin artmasının genetik risk faktörlerinden bağımsız olarak AH riskinde belirgin artışlara neden olduğu bulunmuştur.⁴⁴ Benzer şekilde, paratyon gibi organofosfatlı insektisitlerin de beyinde morfolojik değişikliklere neden olduğu, aksonal transport gibi kolinesteraz ile ilişkili olmayan hedefleri de etkilediği gösterilmiştir.⁴⁵

Karbofuran gibi karbamatlar organofosfatlarla birlikte kolinesteraz enzimini inhibe eden pestisitlerdir. Kemiricilerde nöronal asetilkolinesteraz reseptörleri karbamatların neden olduğu toksositeye duyarlıdır, uzun süreli maruziyetle sinir sisteminde sorunlar görülebilmektedir.⁴⁶ Bir çalışmada, bipiridilyum bileşiklerinin (Parakuat) karbamatlarla farelere kombine uygulanmasıyla dopamin düzeylerinde düşme ve dopaminerjik nöronlarda kayba neden olabilecekleri görülmüştür.⁴⁷ Ayrıca, parakuata maruz bırakılan farelerde, A β seviyelerinde artışla bilişsel işlevde bozulmalar belirlenmiştir.⁴⁸

Fenilpirazol yapısında bir insektisit olan fibronil, böcek g-aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini seçici olarak inhibe etmektedir.⁴⁹ İnsanda fibronile maruziyet nörolojik semptomlara neden olmaktadır. Fibrinolinin AH yatkınlığına yol açabileceği düşünülmektedir.⁵⁰

TABLO 1: Toksik metal ve eser elementlerin Alzheimer hastalığı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar.

Toksik metal	Referans	Doz	İnsan/hayvan/in vitro çalışmalar	Özet
Alüminyum	14, 15	İçme suyunda >1.000 ng/L alüminyum olması AH için bir risk faktörü olabilir	Epidemiyolojik çalışma. 3.777 kişi 2000-2009 yılları arası	AH ile ilişkili senil plak oluşumları membran yapısının bozulması
	25	10 µM alüminyum	Alüminyum varlığında in vitro Aβ değerlendirmesi	Amiloid fibriller oluşumak üzere Aβ'nin kümeleşmesi; plak benzeri yapıların oluşumu
Arsenik	21	AH'ye sahip kişilerde alüminyum seviyesi: 3.605-21,738 µg/g; kontrol grubu: 0,379-4,768 µg/g (Postmortem)	AH grubu 30 kişi, kontrol 30 kişi	AH grubunda yüksek alüminyum seviyeleri
	32	Yer altı suyundaki 240,15±182,96 µg/L arseniğe uzun süreli maruziyet. Ortalama olarak, katılımcılar mevcut konularında 34-12 yıl ikamet etmişlerdir.	Epidemiyolojik çalışma (434 katılımcı)	Arseniğe uzun süreli, düşük düzeyde maruziyetle bilişsel işlevlerde azalma
	31	Topraktaki 13-15 mg/kg arsenik	Jeolojik ve epidemiyolojik veriler ve WHO tarafından belirlenen ölüm verileri (FOREGS projesi)	Düşük düzeyde çevresel arseniğe maruziyet, AH ve diğer demansların prevalansını ve bunlara bağlı ölümleri artırır
	39	İçme suyunda 10 µg/L arsenik	Sıçan ve insan beyin kültürlerinde in vitro çalışmalar	Tau proteininin hiperfosforilasyonu, APP'nin aşırı transkripsiyonu
Bakır	40	Ekstraselüler bakır konsantrasyonu normal olarak 10 µM'dir, bu düzeyin 15 µM'ye kadar yükselmesi	Bakırın Aβ'ye afinitesi ve Aβ'ye bağlanmasının değerlendirilmesi	Beyinde senil plak oluşumu ile Aβ'de yapısal değişiklikler
	17	AH'ye sahip kişilerin amigdala bakır düzeyleri 13,0±1,5; kontrol grubu 19,8±1,5 µg/g, AH'de hipokampus bakır düzeyleri 12,6±1,2; kontrol grubu 16,8±0,9 µg/g	AH grubu 10 kişi, kontrol 11 kişi (Yaşça uygun denekler)	AH'de ciddi histopatolojik değişiklikler, hipokampus, amigdalada bakır düzeylerinde belirgin azalma, çinko ve demirde anlamlı artışlar
	41	Kontrollerde 94,53±2,00 µg/dL ve AH grubunda 120,80±4,23 µg/dL bakır	AH grubu 70 kişi, kontrol 75 kişi	AH grubunda kontrole göre yüksek serum bakır seviyeleri
Çinko	21	AH'de hipokampal doku çinko değerleri: 31,42-57,91 µg/g; kontrolde: 37,31-87,10 µg/g	AH grubu 30 kişi, kontrol 30 kişi	AH ile ilişkili düşük çinko seviyeleri
	18	AH'de beyin amigdala çinko değerleri: 89,9±4,6; kontrol grubu: 75,9±2,7 µg/g; AH'de hipokampus çinko değerleri: 85,1±4,7; kontrol: 72,0±4,8 µg/g	AH grubu 10 kişi, kontrol 11 kişi	AH'de ciddi histopatolojik değişiklikler, hipokampus ve amigdalada bakırda belirgin bir azalma, çinko ve demirde anlamlı artışlar

AH: Alzheimer hastalığı; Aβ: Aminoiloid β; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; APP: Aminoiloid prekürsör proteini.

DIĞER ENDÜSTRİYEL VE TİCARİ KİRLETİCİLER

Polibromlu difenil eterler (PBDE); elektrikli ev aletleri, yapı malzemeleri ve tekstil ürünlerinde bulunmaktadır. PBDE'ler farelerde spontan davranışlarda değişiklik, öğrenme ve hafızada bozulma ve hipokampal kolinerjik reseptörlerde azalmaya yol açabilmektedirler.⁵¹ PBDE'lerin nörotoksik olduğu, Aβ salınımına neden olarak AH'de önemli nörodejeneratif patolojiler oluşturduğu bulunmuştur.⁵¹

Alkilfenol polietoksilatlar (APEO'ler); kâğıt, boya, tekstil ve insektisitlerde bulunmaktadır. Nonilfenol ve oktilfenol (OP), APEO yapısındadır. Esas toksik etkileri, endokrin sistem üzerindedir; ancak OP'ye maruziyetiyle kaplumbağalarda artmış östrojenik etkiler, Aβ benzeri yapılar ve APP ekspresyonu artışı görülmüştür.⁵² Alkilfenollerin özellikle balıklarda biyoakümüle olması, önemli derecede insan maruziyetine neden olmaktadır.⁵²

Dioksinler, poliklorlanmış di-benzo-p-dioksinler, poliklorlu dibenzofuranlar ve bazı poliklorlu bifenil bileşiklerini içeren çeşitli toksik yan ürünlerden oluşan bir grup kimyasaldır.⁵³ Dioksinler kararlı lipofilik bileşiklerdir; beyinde nörotransmitter işlevlerini değiştirdikleri, kalsiyum homeostatik süreçleri etkiledikleri ve oksidatif strese neden oldukları bilinmektedir.⁵³ En etkili dioksin türü olan 2,3,7,8-tetrahidroklorobenzo-p-dioksin'in nöronal hücrelerin kalsiyum seviyelerini ve Tau fosforilasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu değişiklikler, AH'deki postmortem beyin dokularındaki patolojilerle benzerdir.⁵⁴

Bisfenol A [bisphenol A (BPA)] ve ftalatlar, yaygın kullanılan plastizerlerdir. Bu maddelere en yaygın maruziyet plastik su şişeleri ve gıda kutularından olmaktadır.⁵⁵ BPA'nın deney hayvanlarında gelişimsel ve üreme sistemi sorunlarına ve davranış değişikliklerine neden olabileceği bulunmuştur.⁵⁶ Di(2-etilhekzil)ftalata [di octyl phthalate (DEHP)] maruz bırakılan balıklarda; nörotransmitter aktivitede azalma, davranış değişiklikleri ve asetilkolinesteraz aktivitesinde inhibisyon görülmüştür.⁵⁷ DEHP'ye prenatal olarak maruz bırakılan sıçanlarda ise Tau proteinlerinde fosforilasyonun arttığı saptanmıştır.⁵⁷

ANTİMİKROBİYALLER

Kişisel bakım ürünlerindeki antimikrobiyaller ve koruyucuların çoğu nörotoksik ve immünotoksiktir, beyin morfolojisini ve kimyasını bozabilmektedirler.⁵⁸ Antimikrobiyallerin/dezenfektanların aşırı kullanımının AH benzeri patolojilere neden olduğu, AH riskinin mikroorganizma maruziyetiyle ters orantılı olduğu öne sürülmüştür. Bu durum, antimikrobiyallerin AH riskini artırdığı tezini savunur niteliktedir.⁵⁹

Heksaklorofen [hexachlorophene (HCP)], dezenfektan/koruyucu olarak kullanılan poliklorlu aromatik bileşiktir. HCP'nin nörotoksik etkilerinden dolayı 1970'li yıllarda yüksek hacimde kullanılması yasaklanmıştır.⁶⁰ Ancak, hâlâ kişisel bakım ürünleri ve antimikrobiyallerde koruyucu olarak kullanılmaktadır. HCP'nin sıçanlarda beyin dehidrogenaz aktivitesinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir.⁶⁰ Günümüzde HCP yerine, yapısal benzerlik gösteren triklosan [triclosan (TCS)] ve triklokarban [triclocarban (TCC)] kişisel bakım ürünlerinde antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. İn vitro araştırmalar, TCC'nin östrojen ve androjen bağımlı gen ekspresyonunu artırdığı, TCS'nin ise beyin kalsiyum homeostazının ve nörogelişimin bozulmasına ve nörotoksositeye neden olduğu belirlenmiştir.⁶¹

Parabenler, kişisel bakım ürünlerinde kullanılan koruyuculardır. Mitokondriyal toksisiteye ve oksidatif strese neden olabilmektedirler.⁶² Balık beyinde paraben birikimi nörotransmitter aktivitede azalmaya, nörotoksositeye, nörogelişimsel bozukluklara ve davranış değişikliklerine yol açmaktadır.⁶² İzobutil parabene prenatal maruziyet ile, sıçan yavrularında nörogelişimsel bozukluklar gözlenmiştir.⁶³ Sonuçta, parabenlerin nörolojik patolojiler oluşturma riskini artırdığı söylenebilmektedir.¹⁰

HAVA KİRLETİCİLERİ

Serbest radikaller kronik oksidatif strese, nöroinflamasyona ve nöropatolojilere neden olabilmektedir.⁶⁴ Son çalışmalarda, partiküle materyale (>2,5 µm) maruziyetin, AH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların nedeni olabileceği belirtilmektedir. Kirli havada bulunan nikel, vanadyum, kurşun gibi tok-

sik metaller ve CO, NO ve SO₂ gibi bazı gazlar hücre içi reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] oluşumunu artırarak AH patogene- zinde önemli rol oynayabilmektedir. Artan ROS kronik nöroinflamasyon, serebrovasküler hasar, Aβ birikimi ve nöron hasarına/kaybına yol açabilmek- tedir.⁶⁴ Nikel nanopartiküllerine maruziyet fare beyninde Aβ düzeylerini artırmaktadır.⁶⁵

Araştırmacılar, parçacık maruziyetinin pato- jen yolları ve ROS oluşumunu aktive ettiğini, böylece beyin inflamasyonunu indüklediğini dü- şünmektedir.⁶⁶ Ozon, hava kirliliğinin ana bileşe- nidir. Kronik ozona maruziyetiyle sıçanlarda, AH'ye sahip kişilerin beyinlerinde görülen ve hi- pokampusta artmış ROS düzeyleri, bellek yetersiz- liği, inflamatuvar süreçlerin düzensizliği, ilerleyici nörodejenerasyon ve beyin hasarı gibi durumların ortaya çıkabileceği belirlenmiştir.⁵⁵ Epidemiyolo- jik ve klinik çalışmalar, hava kirliliğinin santral sinir sistemi hastalıklarına neden olduğunu bildir- miştir.⁶⁷

ANESTEZİKLER

Genel anestezipler beyin dâhil dokulara yayılarak birçok hücresel işlevi etkilemektedir. Bu işlevlerdeki herhangi bir bozulma; duygudurum, hafıza, motor veya davranışta değişiklik olarak görülebilmektedir. Genel anesteziplerin etkilerinin geri dönüşlü olduğu varsayılsa da beyinde düşünülenden daha uzun süre etki göstermektedirler ve operasyonlardan sonra uzun süreli kognitif bozukluklar görülebilmektedir. Bu bozukluklar ameliyat sonrası çeşitli zamanlarda farklı nöropsikolojik testler kullanılarak tanımlan- mış; "Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD)" ve "Postoperatif deliryum" klinikte hafıza kaybı, psiko- motor dengesizlik, demans, deliryum veya depres- yon, motor koordinasyonda bozukluk ve üst düzey kognitif fonksiyonlarda bozulma şeklinde görül- mektedir. İn vitro çalışmalar birçok anesteziğin Aβ oligomerizasyonuna ve AH'de bir risk faktörü olan Aβ plakların oluşumuna neden olduğunu POKD ris- kini artırdığını göstermiştir.^{68,69}

Bohnen ve ark., anesteziplerin demansın baş- langıcındaki etkisi ve POKD üzerinde vaka kont- rol ve korelatif analiz olmak üzere iki çalışma yapmışlardır. İki yüz elli iki hastanın toplam ame-

liyat sayısı ile demans tanısı yaşları arasında önemli ters ilişki elde edilmiştir. Cerrahi operasyonların, AH gibi kronik nörodejeneratif hastalıkların pato- genezinde artışa ve bazı durumlarda bu patogene- zin bilişsel sonuçlarının kötüleşmesine neden olduğu bulunmuştur. Anesteziklere maruziyetin inflamatuvar basamakların nöroinflamasyonun te- tiklenmesinde aracılık ettiği düşünülmektedir.^{68,69}

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşlı nüfus oranının giderek artması, sanayileşme ve kronik hastalıkların artması AH görülme sıklı- ğını arttırmaktadır. Bu nedenle, AH'ye yol açması olası faktörlerin bilinmesi, hastalığa erken dö- nemde tanı konması ve tedaviye mümkün oldu- ğunca erken başlanması açısından önemlidir.

Toksik metaller, endüstriyel kirleticiler, hava kirleticileri, pestisitler, antimikrobiyaller konula- rında farklı araştırma grupları tarafından gerek in vivo gerekse in vitro birçok farklı araştırma yapılmıştır. Özellikle alüminyumla ilgili araştırmalar çok sayıdadır. Deney hayvanı çalışmaları alümin- yumun nörotoksik olduğunu, kan-beyin bariyeri- nin geçirgenliğini artırdığını ve beyinde birçok önemli enzimi inhibe ettiğini göstermiştir.

Genel anestezipler, POKD'ye ve sinir doku- sunda inflamasyona yol açabilmektedir. Gelişen nöroinflamasyonun ise AH'de yaygın olarak görü- len Aβ plak gelişimine ve nörofibriler yumak olu- şumuna yol açtığı gösterilmiştir. Cerrahi girişimlerin seneler sonra AH'ye neden olabileceği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, birçok kimyasal AH patogen- zinde rol alabilmektedir. Özellikle, bu konudaki postmortem çalışmaların hız kazanması gerekme- ktedir. Ayrıca, geniş popülasyonlarda yapılacak epi- demiyolojik çalışmalar ile kimyasallarla AH arasındaki ilişkinin aydınlatılması, toplumlarda hızla artış gösteren AH ve benzeri nöropatolojik durumların azaltılması ve önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya her-

hangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pınar Erkekoğlu; **Tasarım:** Ayça Adalı, Anıl Yürün, Pınar Erkekoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayça Adalı, Anıl Yürün, Pınar Erkekoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Pınar Erkekoğlu, Belma Koçer Gümüşel; **Kaynak Taraması:** Ayça Adalı, Anıl Yürün; **Makalenin Yazımı:** Ayça Adalı, Anıl Yürün, Pınar Erkekoğlu, Belma Koçer Gümüşel; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu, Belma Koçer Gümüşel; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

- Burns A, Illiffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338(5):b158. [Crossref] [PubMed]
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44. [Crossref] [PubMed]
- Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease-insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10):612-23. [Crossref] [PubMed]
- Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer disease: looking back, moving forward. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):426-40.
- Salmon DP. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;10:187-212. [Crossref] [PubMed]
- Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(6):288-90. [Crossref] [PubMed]
- Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*. 2004;62(11):1984-9. [Crossref] [PubMed]
- Martorana A, Esposito Z, Koch G. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease? *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(4):235-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12(10):383-8. [Crossref]
- Yegambaram M, Manivannan B, Beach TG, Halden RU. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(2):116-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tchounwou P, Yedjou C, Patilola A, Sutton D. Heavy metal toxicity and the environment. In: Luch A, ed. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*. 1st ed. Suiza: Springer Basel; 2012. p.133-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:276393. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Campbell A. The potential role of aluminum in Alzheimer's disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 2:17-20. [Crossref] [PubMed]
- Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(1):59-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):489-96. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mirza A, King A, Troakes C, Exley C. Aluminum in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;40:30-6. [Crossref] [PubMed]
- Sparks DL, Schreurs BG. Trace amounts of copper in water induce beta-amyloid plaques and learning deficits in a rabbit model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):11065-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Singh I, Sagare AP, Coma M, Perlmutter D, Gelein R, Bell RD, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid- β homeostasis by altering its production and clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):14771-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Squitti R, Polimanti R. Copper phenotype in Alzheimer's disease: dissecting the pathway. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(2):46-56. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao YX, Vance DE. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*. 1988;9(1):1-7.
- House E, Collingwood J, Khan A, Korchazkina O, Berthon G, Exley C. Aluminium, iron, zinc and copper influence the in vitro formation of amyloid fibrils of Abeta42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2004;6(3):291-301. [Crossref] [PubMed]
- Basha MR, Wei W, Bakheet SA, Benitez N, Siddiqi HK, Ge YW, et al. The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and β amyloid in the aging brain. *J Neurosci*. 2005;25(4):823-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bakulski KM, Rozek LS, Dolinoy DC, Paulson HL, Hu H. Alzheimer's disease and environmental exposure to lead: the epidemiologic evidence and potential role of epigenetics. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(5):563-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kim JH, Gibb HJ, Howe PD. WHO Concise International Chemical Assessment Document 69. Cobalt and Inorganic Cobalt Compounds; 2006.
- Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS mediated mechanisms. *Free Radical Biol Med*. 2010;49(9):1328-41. [Crossref] [PubMed]
- Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts LJ, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med*. 2000;57(1):19-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jiang LF, Yao TM, Zhu ZL, Wang C, Ji LN. Impacts of Cd(II) on the conformation and self-aggregation of Alzheimer's tau fragment corresponding to the third repeat of microtubule-binding domain. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1774(11):1414-21. [Crossref] [PubMed]

28. Pigatto PD, Costa A, Guzzi G. Are mercury and Alzheimer's disease linked? *Sci Total Environ.* 2018;613-614:1579-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(2):357-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Nielsen FH. Importance of making dietary recommendations for elements designated as nutritionally beneficial, pharmacologically beneficial, or conditionally essential. *The J Trace Elements Exp Med.* 2000;13(1):113-29. [[Crossref](#)]
31. Dani SU. Arsenic for the fool: an exponential connection. *Sci Total Environ.* 2010;408(8):1842-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. O'Bryant SE, Edwards M, Menon CV, Gong G, Barber R. Long-term low-level arsenic exposure is associated with poorer neuropsychological functioning: a project FRONTIER study. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(3):861-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Gharibzadeh S, Hoseini SS. Arsenic exposure may be a risk factor for Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20(4):501. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Craddock TJ, Tuszyński JA, Chopra D, Casey N, Goldstein LE, Hameroff SR, et al. The zinc dyshomeostasis hypothesis of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2012;7(3):e33552. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI. Alzheimer's disease, β -amyloid protein and zinc. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1488S-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Bonda DJ, Lee HG, Blair JA, Zhu X, Perry G, Smith MA. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics.* 2011;3(3):267-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Estevez AO, Mueller CL, Morgan KL, Szewczyk NJ, Teece L, Miranda-Vizuete A, et al. Selenium induces cholinergic motor neuron degeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotoxicology.* 2012;33(5):1021-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Wang P, Wang ZY. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2017;35:265-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Gong G, O'Bryant SE. The arsenic exposure hypothesis for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(4):311-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Syme CD, Nadal RC, Rigby SEJ, Viles JH. Copper binding to the amyloid- β (A β) peptide associated with Alzheimer's disease: folding, coordination geometry, pH dependence, stoichiometry, and affinity of A β -(1-28): insights from a range of complementary spectroscopic techniques. *J Biol Chem.* 2004;279(18):18169-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Parthasarathy S, Yoo B, McElheny D, Tay W, Ishii Y. Capturing a reactive state of amyloid aggregates: NMR-based characterization of copper-bound Alzheimer disease amyloid β -fibrils in redox cycle. *J Biol Chem.* 2014;289(14):9998-10010. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol.* 2003;157(5):409-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Casida JE, Durkin KA. Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Ann Rev Entomol.* 2013;58(1):99-117. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Mwila K, Burton MH, Van Dyk JS, Pletschke BI. The effect of mixtures of organophosphate and carbamate pesticides on acetylcholinesterase and application of chemometrics to identify pesticides in mixtures. *Environ Monit Assess.* 2013;185(3):2315-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Rouimi P, Zucchini-Pascal N, Dupont G, Razpotnik A, Fouché E, De Sousa G, et al. Impacts of low doses of pesticide mixtures on liver cell defence systems. *Toxicology In Vitro.* 2012;26(5):718-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Laetz CA, Baldwin DH, Collier TK, Hebert V, Stark JD, Scholz NL. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect.* 2008;117(3):348-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Singh N, Chhillar N, Banerjee B, Bala K, Basu M, Mustafa M. Organochlorine pesticide levels and risk of Alzheimer's disease in north Indian population. *Hum Exp Toxicol.* 2013;32(1):24-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Chhillar N, Singh NK, Banerjee BD, Bala K, Sharma D, Mustafa M, et al. β -hexachlorocyclohexane as a risk for Alzheimer's disease: a pilot study in North Indian population. *Am J Alzheimers Dis.* 2013;1:60-71. [[Crossref](#)]
49. Terry AV Jr. Functional consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2012;134(3):355-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Edwards FL, Yedjou CG, Tchounwou PB. Involvement of oxidative stress in methyl parathion and parathion-induced toxicity and genotoxicity to human liver carcinoma (HepG2) cells. *Environ Toxicol.* 2013;28(6):342-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;192(2):95-106. [[Crossref](#)]
52. Yegambaram M, Manivannan B, Beach TG, Halden RU. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(2):116-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(9):1328-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Tanner CM, Goldman SM, Ross GW, Grate SJ. The disease intersection of susceptibility and exposure: chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimers Dement.* 2011;10(3 Suppl):S213-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A, et al. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol.* 2004;32(6):650-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci.* 2016;145:265-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Sun W, Ban JB, Zhang N, Zu YK, Sun WX. Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate leads to cognitive dysfunction and phospho-tau level increase in aged rats. *Environ Toxicol.* 2014;29(5):596-603. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Exley C. Does antiperspirant use increase the risk of aluminium-related disease, including Alzheimer's disease? *Mol Med Today.* 1998;4(3):107-9. [[Crossref](#)]
59. Ahn KC, Zhao B, Chen J, Cherednichenko G, Sanmanti E, Denison MS, et al. In vitro biological activities of the antimicrobials triclocarban, its analogues, and triclosan in bioassay screens: receptor-based bioassay screens. *Environ Health Perspect.* 2008;116(9):1203-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Fox M, Knapp LA, Andrews PW, Fincher CL. Hygiene and the world distribution of Alzheimer's disease: epidemiological evidence for a relationship between microbial environment and age-adjusted disease burden. *Evol Med Public Health.* 2013;2013(1):173-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Halden RU. On the need and speed of regulating triclosan and triclocarban in the United States. *Environ Sci Technol.* 2014;48(7):3603-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

62. Barse AV, Chakrabarti T, Ghosh TK, Pal AK, Kumar N, Raman RP, et al. Vitellogenin induction and histo-metabolic changes following exposure of cyprinus carpio to methyl paraben. *Asian Australasian J Animal Sci.* 2010;23(12):1557-65. [[Crossref](#)]
63. Kawaguchi M, Irie K, Morohoshi K, Watanabe G, Taya K, Morita M, et al. Maternal isobutylparaben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. *Neurosci Res.* 2009;65(2):136-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 2009;32(9): 506-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health.* 2012;2012:472751. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Kim S, Knight EM, Saunders EL, Cuevas AK, Popovech M, Chen LC, et al. Rapid doubling of Alzheimer's amyloid- β 40 and 42 levels in brains of mice exposed to a nickel nanoparticle model of air pollution. *F1000Res.* 2012;1:70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, D'Angiulli A, Delgado-Chávez R, Torres-Jardón R, et al. Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques, and downregulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(1):93-107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Bohnen N, Warner MA, Kokmen E, Kurland LT. Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 1994;77(3-4):181-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Bohnen NI, Warner MA, Kokmen E, Beard CM, Kurland LT. Alzheimer's disease and cumulative exposure to anesthesia: a case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(2): 198-201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]