

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**DEMANS VE HAFİF KOGNİTİF
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
SERUM VASPİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yunus Emre AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Fatma ŞİMŞEK

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Demans.....	2
2.2. Alzheimer Tipi Demans(AD).....	6
2.2.1. Tarihçe.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Etiyoloji	7
2.2.3.1. A β Proteini.....	7
2.2.3.2. Presenilinler	8
2.2.3.3. Diğer Genetik Risk Faktörleri	8
2.2.3.4. Down Sendromu	8
2.2.3.5. Enflamasyon	9
2.2.3.6. Beyin, Kardiyovasküler Hastalık ve Diyabet	9
2.2.3.7. Diğer Çevresel Faktörler	9
2.2.4. Nöropatoloji.....	10
2.2.4.1. A β Plakları.....	10
2.2.4.2. Nöronal Fibriler Tau Düğümleri.....	11
2.2.5. Patogenez.....	12
2.2.5.1. APP ve A β	13
2.2.5.2. NFT'ler ve Tau.....	14
2.2.5.3. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres	15
2.2.5.4. İnsülin	16
2.2.5.5. Hipoglisemi ve Vasküler Disfonksiyon.....	16
2.2.5.6. Enflamasyon	17

2.2.5.7. Ubikuitin-Proteazom Sistemi	18
2.2.5.8. Otofaji ve Lizozom Yolu.....	18
2.2.5.9. Kolinerjik hipotez	18
2.2.6. Tanı.....	19
2.2.7. Mental Durum Muayenesi.....	22
2.2.8. Tedavi	24
2.2.8.1. Kolinesteraz İnhibitörleri.....	24
2.2.8.2. Kısmi N-Metil D-Aspartat (NMDA) Antagonisti Memantin.....	25
2.3. Hafif Kognitif Bozukluk (MCI)	26
2.3.1. Tanı kriterleri [134]	27
2.4. Vaspin.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Olgular.....	30
3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	31
3.3. Olgularda Tanısal Değerlendirme	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Olguların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçları.....	32
4.2. Olguların Vaspin Hormonu Sonuçları.....	37
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması	3
Tablo 2. Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar ve İnme Ulusal Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) ve DSM-5'e ait yaygın bir şekilde kullanılan tanı kriterleri	20
Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Demografik ve Laboratuvar Verileri	32
Tablo 4. D vitamini ve Hastalık ilişkisi	35
Tablo 5. Serum LDL düzeyi ve hastalık ilişkisi	36
Tablo 6. Serum HDL düzeyi ve hastalık ilişkisi	36
Tablo 7. HOMA-IR skoru ve hastalık ilişkisi	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Amiloid ve tau patolojisi.	11
Şekil 2. Nörofibriler Tau Yumakları.....	12
Şekil 3. Amiloid Prekürsör Protein.....	14
Şekil 4. MMSE	23
Şekil 5. Klinik Demans Skorlaması (CDR).....	24
Şekil 6. Olguların demografik özellikleri	33
Şekil 7. Olguların Yaş Dağılımı	33
Şekil 8. Eğitim durumu ve hastalık ilişkisi	34
Şekil 9. Hastalık ve MMSE ilişkisi.....	34
Şekil 10. Sigara ve Hastalık ilişkisi	35
Şekil 11. Vaspın ve Hastalık ilişkisi	37

KISALTMALAR DİZİNİ

AAMI	: Yaşla İlintili Bellek Bozukluğu
AAN	: Amerikan Nöroloji Akademisi
AD	: Alzheimer Tipi Demans (Alzheimer Type Dementia)
AgRP	: Agouti-related peptid
AP	: Amiloid Plak
ApoE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid prekürsör protein
ATD	: Alzheimer Tipi Demans (Alzheimer Type Dementia)
A β	: β -amiloid
BACE1	: β -side amyloid precursor protein -cleaving enzyme 1
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
bvFTD	: Frontotemporal demans (davranışsal varyant)
CART	: Cocaine- and amphetamine-related transcript
CDR	: Clinical Demans Rating
CJD	: Creutzfeld Jakob Disease
DLB	: Lewy cisimcikli demans
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERK	: Extracellular signal regulated kinaz
FDG	: Fluorodeoksiglikoz
FTD	: Frontotemporal demans
GSK 3 B	: Glukojen sentaz kinaz 3B
GYA	: Günlük yaşam aktivitesi
IGF-1	: Insulin-like growth factor-1
IWG	: International Working Group
JAK	: Januse Kinaz
Lep R-ObRb	: Leptin reseptör
LTP	: Long term potentiation
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MAPT	: Microtubul assosiated protein tau

MCI	: Mild Cognitive Impairment
MCR	: Melanocortin reseptör
MMSE	: Standardize Mini Mental Test
MOCA	: Montreal Cognitive Assessment (Montreal Bilişsel
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	: The mammalian target of rapamycin
NFT	: Nörono Fibriler Tau Düğümleri
NFY	: Nörofibriler Yumak
NIA-AA	: National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	: N- metil D- aspartat
NPY	: Nöropeptid yumak
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PHD	: Parkinson Hastalığı Demansı
PI3k	: Phosphoinositide 3-kinase
PIB	: Pittsburgh B bileşiği
PNFA	: Progresif Non-fluent Afazi
POMC	: Pro-opiomelanocortin
PSEN1	: Presenilin-1
PSEN2	: Presenilin-2
REM	: Rpid Eye Movement
SIRT1	: Sirtuin-1
SPECT	: Single photon emission computed tomography
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
STP	: Short term potentiation
VaD	: Vasküler Demans

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında uzmanlık eğitim süresi olan 4,5 yıllık süre boyunca eğitimime katkı veren engin bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan çok kıymetli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığımın ilk gününden uzman olduğum ana kadar her daim yanımda olan, bilgi ve birikimiyle gelişimime katkı sağlayan, özellikle zorlu tez sürecinde başım her sıkıştığında desteğini sonuna kadar hissettiğim, her daim saygı ve sevgiyle hatırlayacağım kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma ŞİMŞEK'e, babacan tavrıyla her daim yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinin yanında bölüm olarak geçirdiğimiz zor zamanlarda çözümler üreten, hayat tecrübelerinden faydalandığım, Anabilim dalı başkanımız Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri KOÇAK'a, her zaman yanımda olan, bilgi birikiminden sonuna kadar istifade edebildiğim, Parkinsonu sevdiren, idolüm, kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa CEYLAN'a, hocamız olduğu kadar içimizden birisi gibi bizimle dertlenen, 7/24 icap tuttuğu yetmezmiş gibi bir de kişisel sorunlarımızı anlatabildiğimiz, inme hastalarına müdahale etmenin hazzını yaşatan, her daim yol göstericim olan kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Alper EREN'e, sürekli çalışmaya, kendimi geliştirmeye, uyguladığı tedavi yöntemleri ile güncel tıpın içinden kalmamıza sebep olan, güleryüzü ve samimi yaklaşımı ile desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nuray BİLGE'ye, profesyonel yaklaşımı, soğukkanlılığı ve olayları çözümlemede yetkinliği ile her zaman bilgi birikiminden faydalandığım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Recep YEVGİ'ye, istatistik ve veri düzenleme konusunda yardımını esirgemeyen kıymetli abim Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sinan KUL'a;

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışma fırsatı edindiğim sevgili kıdemlilerim Dr. Reyhan YÜKSEK, Dr. Yıldız DAĞCI, Dr. Nazım KIZILDAĞ, Dr. Esin GÖĞEBAKAN, Dr. Hasan KARAMAN, Dr. Yasemin ERDEMİR ve uzun yıllar beklediğimiz, son 6 ay birlikte çalıştığım çömezlerim Dr. Ümit GÜMÜŞ ve Dr. Furkan KUMURCU'ya; özellikle son 2 yıl kader birliği yaptığım, her türlü zorluğu beraber aştığım sevgili kardeşlerim; eş kıdemlim, kader arkadaşım sevgili dostum Dr. Merve KARAMAN'a, bölümün asi çocuğu, nörolojinin bel kemiği, kıymetlimiz ve özellikle tez sürecimde fedakarca yardımda bulunan kardeşim Dr. Ravza TOSUNOĞLU'na,

göleryüzü, samimiyeti ve içtenliğıyle ve bitmez tükenmez sabrı ile her daim yanımda olan kıymetli abim Dr. Jafar ZARDİ'ye

Nöroloji bayan ve erkek servisleri, inme ünitesi, yoğun bakım, poliklinik olmak üzere beraber çalıştığım, mesaimi beraber geçirdiğim tüm hemşire (özellikle tez hastalarım konusunda yardımcı olanlara),personel, sekreter, EEG ve EMG teknisyenlerine,

Nöroloji ihtisası seçme sebebim canım anneme, her zaman desteğini hissettiğim kıymetli babama, hem sınav öncesi hem de uzmanlık eğitimi boyunca derdimi çeken kıymetli abime, yengem ve canım yeğenime,

Asistanlık sürecimde desteklerini esirgemeyen eşimin kıymetli ailesine;

Hem TUS hem de uzmanlık eğitimimin her anına şahitlik yapan, zor anlarımda yanımda olan desteğini esirgemeyen isimlerini tek tek sayamayacağım çok kıymetli dostlarıma

Ve hayatımın her anında yanımda olan hem TUS sürecinde, hem zorlu asistanlık döneminde, bitmek bilmeyen nöbetlerde kahrımı çeken, kıymetlim, sevgili eşim Beyza AKTAŞ'a ve tez sürecinde hayatımıza giren kısa bir süre sonra ailemize katılacak olan ikiz bebeklerimize ☺

Teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Demans ve Hafif Kognitif Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Vaspın Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Alzheimer tipi Demans (AD) ve Hafif Kognitif Bozukluk (MCI) tanısı olan hastalarda serum vaspın düzeyinin ölçülerek patogeneze üzerine etkisinin belirlenmesi, hafıza, kognisyon ve öğrenme üzerindeki etkilerinin ortaya konması ve hastalık takibinde biyobelirteç olarak kullanılabilirliğin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Demans polikliniğine başvuran 30 AD, 30 MCI hastası ve Nöroloji polikliniğine başvuran muayene ve yapılan testlerle kognisyonunun normal olduğu belirlenen 30 sağlıklı birey değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların ayrıntılı anamnezi alınmış, nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Kognitif durumu belirlemek üzere Standardize Mini Mental Test (MMSE) uygulanmıştır. Diyabetes mellitus(DM), psikoz, majör depresyon ve malignite varlığı dışlanmıştır. Hastalardan ve sağlıklılardan alınan kanlar; en az 8-10 saatlik açlık sonrası venöz dolaşımdan alınmış olup hastanemiz biyokimya laboratuvarına steril koşullarda soğuk zincir kurallarına uygulanarak ulaştırılmıştır. Alınan kanlardan ELİSA yöntemi ile vaspın hormonu düzeyine bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 30 AD, 30 MCI, 30 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kayıtlandı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin tamamı 60 yaş üzerindiydi. Katılımcıların 45'i (%50) kadın, 45'i (%50) erkekti. Ortalama yaşları 70,6±5.12 yıl, MMSE puanları 27 (11-30) idi. Ortalama eğitim süreleri 6,7 yıl olan bireylere eğitim durumlarına uygun olarak MMSE uygulandı. Çalışmamız sonucunda kontrol grubunda ortalama Vaspın değeri 0,48 ng/ml, MCI hastalarında 0,53 ng/dl, AD'de ise 0,58 ng/ml olarak bulundu. Yapılan korelasyon çalışmaları neticesinde serum Vaspın düzeyi ile AD, MCI ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: AD patogonezinde birçok yeni mekanizma gündeme gelmekte olup özellikle kronik inflamasyonun nrodejenarasyonu hızlandırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda vaspinin bu kronik inflamasyon etkisinin AD ve MCI hastalarında anlamlı düzeyde farklılık oluşturunp oluşturmayacağını inceledik. Çalışmamızda vaspinin tek başına kognisyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hafif kognitif bozukluk, Alzheimer tipi Demans, vaspin, kognisyon



ABSTRACT

Evaluation of Serum Vaspin Level in Patients With Dementia and Mild Cognitive Impairment

Objective: It is aimed to determine the effect on pathogenesis by measuring serum vaspin level in patients with Alzheimer's type Dementia and Mild Cognitive Impairment (MCI), to reveal its effects on memory, cognition and learning, and to evaluate its usability as a biomarker in the follow-up of the disease.

Materials and Methods: 30 Alzheimer's type Dementia (AD), 30 MCI patients who applied to Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital Dementia outpatient clinic of Neurology Clinic and 30 healthy individuals who applied to the Neurology outpatient clinic and whose cognition was determined to be normal by examination and tests were evaluated. Detailed anamnesis was taken from all participants and neurological examinations were performed. Standardized Mini Mental Test was performed to determine the cognitive state. The presence of diabetes, psychosis, major depression and malignancy has been excluded. Blood from patients and healthy people; after at least 8-10 hours of starvation, the venous has been obtained from circulation. They were delivered to our hospital biochemistry laboratory by applying cold chain rules in sterile conditions. Vaspin hormone level was looked at by ELISA method from the blood taken.

Results: 30 Alzheimer's, 30 MCI and 30 healthy individuals were included in the study. Clinical and demographic characteristics of the patients were recorded. All of the people included in the study were over 60 years old. Forty-five (50%) of the participants were female and 45 (50%) were male. Their average age was 70.6 ± 5.12 years and MMSE scores were 27 (11-30). Individuals with an average education period of 6.7 years were given MMSE in accordance with their educational status. As a result of the correlation studies, no significant differences were found between serum Vaspin level and AD, MCI and control group.

Conclusion: Many new mechanisms are being introduced in AD pathogenesis

and it is known that chronic inflammation in particular accelerates neurodegeneration. In our study, we examined whether this effect of chronic inflammation of vaspinin would make a significant difference in AD and MCI patients.

In our study, the effect of vaspin on cognitive cognition alone was not detected.

Keywords: Mild cognitive impairment, Alzheimer's type Dementia, vaspin, cognitiveation



1. GİRİŞ

Demans; nörodejenerasyon sonucu gelişen klinik tablolardan biridir. Bu tablo çoğunlukla ileri yaşta ortaya çıkan, kronik, yıkıcı ve ilerleyici bir durumdur. Altta yatan patogeneze göre çeşitli etyolojileri olmakla birlikte en sık görüleni AD'dir. Demans hastalarında birden çok kognitif fonksiyonda bozulma görülmekte ve en önemlisi günlük yaşam aktiviteleri (GYA) etkilenmektedir [1].

Tıp alanındaki gelişmeler ile birlikte beklenen yaşam süresindeki artış, yaşlı nüfusun artmasına neden olmaktadır. Bu da haliyle demans gibi ileri yaşlarda sıklığı artan hastalıkların toplumdaki insidansını artırmaktadır. Demans hastası ekonomi, sağlık, sosyokültürel birçok alanda toplumun iş yükünün artmasına neden olmaktadır [2].

Geçmişten günümüze yapılan birçok araştırma göstermiştir ki; demans kliniği gelişmeden önce unutkanlık şikayetinin görülebildiği, kliniğin daha silik olduğu bir dönem mevcuttur. Bu süreç normal yaşlanma sırasında da görülebileceği gibi ilerde demans gelişme riski taşıdığından yakın izlem gerektiren bir dönemdir. Hafif kognitif bozukluk (MCI) olarak adlandırılan bu süreçte GYA etkilenmeden unutkanlık görülmekte, demansın aksine kognisyondaki etkilenim ileri derecede olmamaktadır [3].

Bugün için halen daha AD tanısı ve tedavisinde aydınlatılmayı bekleyen birçok nokta vardır. Hem erken tanıda hem de hastalığın seyri esnasında kullanılabilecek yeni radyolojik tetkik ve biyobelirteç ihtiyacı olduğu aşikardır. Çalışmamızda bir adipositokin olan vaspin hormonunun AD'deki kognitif durum, hastalığın patogenezi ve prognozu üzerine etkisinin belirlenmesi, erken tanı ve hastalığın şiddeti ile korele olup olmadığının araştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demans

Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verilerine göre dünyada yaklaşık 50 milyon demans hastası bulunmakta ve bu sayıya her yıl 10 milyon yeni vaka eklenmektedir. Yaşlı popülasyonun artması demans görülme oranını artırmakta, başta sağlık alanında olmak üzere birçok küresel problemi beraberinde getirmektedir.

Demans birden fazla bilişsel işlevde kayıp olması sonucu görülen bir klinik tablodur. Burada bahsedilen bilişsel fonksiyonlar, hafıza, düşünce, günlük yaşam aktiviteleri ve davranış olarak belirtilmektedir. Hastalar çoğu zaman bu kaybın farkında değildir. Semptomlar yıkıcı ve ilerleyicidir [4].

Burada hastanın daha önceki bilişsel durumuna göre değerlendirme yapılmalı eğitim durumu, sosyoekonomik ve kültürel yapısı göz önüne alınmalıdır. Bilişsel fonksiyonlardaki kayıp altta yatan psikiyatrik bir probleme bağlı olmamalı ve uygun kognitif ve nörobilişsel testlerle desteklenmelidir. Hastalar yeni bilgi edinme ve yeni edinilen bilgileri hatırlama konusunda belirgin derecede sorun yaşar. Muhakeme ve yargı bozulmuş olur; hastalar davranışlarını etik, din, sosyal açıdan değer yargıları çerçevesinde kontrol edemez. Eski dönemlerde rahatlıkla yerine getirebildiği karmaşık görevleri tek başına yerine getiremez. Bir diğer bulgu olarak hastalar nesneleri görsel ve uzaysal olarak tanımlayamaz. Hastalar rahatlıkla kullanabildikleri aletleri kullanamazlar. Aynı zamanda dil işlevlerinde de bozulma görülebilir; hastalar konuşmada yazmada problem yaşayıp yanlış isimlendirmeler, imla hataları yapabilirler. Kişilik ve davranış değişiklikleri de sık görülebilecek durumlardan olup depresyon başta olmak üzere dürtü kontrol bozukluğu, obsesyon, insomnia gibi birçok tablo ile karşımıza gelebilirler. Bu belirtilerin tamamı her hastada görülmek zorunda değildir [5].

Tablo 1. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması [6]

Primer (Nörodejeneratif)	Sekonder
Alzheimer Hastalığı (AD) Frontotemporal demans (FTD) Posterior Kortikal Atrofi Primer Progresif Afazi ALS-FTD Hareket bozukluğu ve demans -Lewy Cisimcikli Demans -Parkinson Hastalığı Demansı -Progresif supranükleer felc -Huntington hastalığı -Kortikobazal dejenerasyon -Spinocerebellar ataksiler -ALS-Parkinson-Demans kompleksi -Wilson hastalığı -Multistem atrofi -Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon Prion hastalıkları -Creutzfeldt-Jacob hastalığı -Gerstmann-Straussler -Fatal familyal insomni Diğer -Nöronal seroid lipofuksinozis -Gaucher hastalığı -Niemann-Pick hastalığı -Arjinofilik grain hastalığı -Mitokondriyal hastalıklar	Vasküler -Multi-infarkt demans -Binswanger hastalığı -Stratejik infarkt demansı -Serebral otozomal dominant arteriopatı subkortikal infarktlar (CADASIL) -Postanoksik iskemik demans Normal basıncılı hidrosefali Toksik-Metabolik -Wernicke-Korsakoff hastalığı -B12 vitamin eksikliği -Nikotinik asit eksikliği -Hipotiroidi -Kronik karaciğer hastalığı İlaçlar Alkolizm Enfeksiyonlar -Herpes Simpleks ensefaliti -Nörosifiliz -Kronik menenjitler -Subakut sklerozan panensefalit -Progresif multifokal lokoensefalopati -HIV- demans kompleksi -Whipple hastalığı Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma -Neoplazi -Subdural hematoma -Dementia pugilistica Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar -Multipl skleroz -Behçet hastalığı -Sarkoidoz Sistemik vaskülitler -Primer sinir sistemi vaskülit -Paraneoplastik limbik ensefalit -Nonvaskülitik otoimmün inflamatuvar -Meningoensefalit

Uluslararası yapılan birçok çalışma göstermiştir ki, yaşlı popülasyondaki her bireyi demans açısından taramak hem kesin sonuç verme açısından hem de maliyet açısından uygun değildir. Bunun yerine semptomu olan veya aile öyküsü, genetik yatkınlığı olan bireylerde daha detaylı ileri incelemeye gitmek faydalı olacaktır[7].

Demans şüphesi ile gelen hastada ilk olarak, kısa bir tıbbi öykü ile bilişsel ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Tıbbi öykü tanıda en önemli silahımızdır. Hem hastadan hem de hastayı geçmişten günümüze iyi tanıyan bir hasta yakınından alınan iyi bir anamnez tanı için son derece yol gösterici olacaktır. Kimi hastalar unutkanlık şikayeti ile gelirken kimi hasta mevcut kliniğinin farkında olmayacak kadar büyük bir iç görü kaybı ile karşımıza gelebilir. Hastanın hafıza ve bilişsel sorunlarını tespit edebilmek için hastanın önceki dönemdeki mevcut bilişsel durumu öğrenilmelidir. Burada hasta ve yakınından öncesine ait alınan bilgiler fazlasıyla önem taşımaktadır

Anamnez sırasında sorulacak basit ama hayati sorular bize kliniğin şiddeti hakkında bilgi verecek olup aynı zamanda ayırıcı tanıda yol gösterecektir. Örneğin ‘bugün günlerden ne’, ‘şu an hangi mevsimdeyiz’, ‘sabah mı akşam mı’, ‘sabah kahvaltı yaptınız mı’, ‘kahvaltıda ne yediniz’ tarzında basit sorularla epizodik hafıza kaybı olup olmadığını değerlendirebiliriz. Önce basit kelimeleri daha sonra karmaşık cümleleri tekrar ettirerek dil becerilerini değerlendirebiliriz. Araba kullanabiliyor mu, kendi kıyafetlerini giyebiliyor mu, marketten alışveriş yapabiliyor mu, evde banyo ve tuvaletin yerini karıştırıyor mu gibi sorularla da bilişsel kaybın günlük yaşam aktivitelerini etkileyip etkilemediğini öğrenebiliriz. Kliniğin sinsi başlangıç ve yavaş ilerleme mi gösterdiği (Alzheimer gibi), yoksa ani başlangıç dalgalı seyir mi gösterdiği (vasküler demans gibi) ayırıcı tanıda önem taşır.

Özgeçmişte vasküler hastalık risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, alkol, sigara gibi), mevcut nörolojik hastalıklar (inme, Parkinson Hastalığı(PH), kafa travması gibi) ve kognisyonu bozabilecek ilaçların kullanımı (örn. Benzodiazepinler, anksiyolitikler; kodein içeren ajanlar gibi analjezikler; trisiklik antidepresanlar ve mesane antimuskarinikleri gibi antikolinergikler) mutlaka sorgulanmalıdır. Soy geçmişte ailede 65 yaşından küçük bir bireyde demans öyküsü

olması nadir görülen genetik demans nedenleri açısından ileri tetkik gerektirmektedir[8].

Demans Belirtileri [8-13]

Bu belirtiler tüm demans çeşitlerinde aynı oranda görülmemektedir. Her demans hastasında bu belirtilerin hepsi mutlaka görülmek zorunda değildir. Burada en sık görülebilecek belirtiler örneklerle anlatılmıştır.

1) Bilişsel: Erken aşamada kısa süreli epizodik bilinç kayıpları görülebilir. Örneğin; randevuları unutma, alışverişi eksik yapma gibi. Sonraki aşamalarda hasta yeni bilgileri kaydetmekte ve hatırlamakta sorunlar yaşar. Bu durum giderek yıkıcı ve ilerleyicidir. Hastalar telefonu nasıl kullanacağını, basit ev aletlerini kullanmayı unutabilir.

Hastalarda kelime bulmada güçlük (anomi) veya anlamsız kelimeler çıkarma gibi bozukluklar görülebilir. Erken dönemde basit kelime hataları ile görülürken ileri evrelerde konuşma yetisinin tamamen kaybına kadar gidebilir.

2) Psikolojik: Erken aşamada ilgisizlik, depresif bulgular olarak kendini gösterirken daha ileri evrelerde sanrılar, halüsinasyonlar, ajitasyon ve saldırganlık görülebilir.

3) Davranışsal: Erken aşamada hasta sosyal izolasyon yapar. İlerleyen dönemde saldırganlık, eşya fırlatma, etrafa saldırma gibi durumlar izlenebilir. Uygunsuz hareketler yapma, iç görü kaybı sonrası toplumsal, dinsel ve etik açıdan daha önceden yapmayacağı davranışlar izlenebilir.

4) Uyku: Erken dönemde REM uykusu davranış bozukluğu görülürken, ilerleyen evrelerde sirkadyen ritimde bozulma, gündüz aşırı uyku hali, geceleri günlerce sürebilecek uyumama görülebilir.

5) Fiziksel: İlk aşamada yürüme bozukluğu ve denge kaybı olarak görülürken ilerleyen dönemde düşmeler, parkinsonizm benzeri bulgular, tekrarlayan amaçsız hareketler, son olarak da hareket yetisinin tamamen kaybı görülebilir.

2.2. Alzheimer Tipi Demans(AD)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon demans hastası bulunmaktadır ve bunların üçte ikilik kısmını Alzheimer Tipi Demans (AD) oluşturmaktadır. Yine DSÖ verilerine göre 2050 yılında hasta olanların sayısının üç katına çıkacağı öngörülmektedir [14].

AD en sık görülen demans çeşidi olup, yıkıcı ve ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hafıza kaybı, yürütücü işlevlerde bozulma ve günlük yaşam aktivitelerinde kayıpla ortaya çıkan bir klinik tablodur. AD temel patoloji hipokampus ve serebral kortekste atrofi ve nöronal kayıp sonucu oluşmaktadır [15].

2.2.1. Tarihçe

İlk olarak 1901 yılında Auguste D. isimli hastada mevcut klinik tablodan şüphelenilmiştir ve hastanın izlemi neticesinde tanı konulma aşamasına gelinmiştir. Alman psikiyatrist ve nöroanatomist olan Dr. Alios Alzheimer tarafından hasta takibe alınmış 1906 yılında postmortem çalışmalar ile kortikal atrofi ve nörodejeneratif süreç gösterilmiştir. 1911 yılında ise histopatolojik olarak nörofibriler yumaklar ve senil plaklar gösterilerek bugünkü bilinen hali ile AD tanımlanmıştır [16].

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık olarak 25 milyon insanın AD olduğu tahmin edilmektedir ve her yıl yaklaşık 5 milyon kadar yeni AD hastası eklenmektedir. Yapılan tahminlere göre 2050 yılında bu sayının 4 katına çıkacağı düşünülmektedir [16].

65 yaş üzeri hastalarda insidans oranı %0,4 iken 90 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %10 lara kadar çıkabilmektedir. İstanbul'da yapılan bir prevelans çalışmasında,

batı ülkeleri ile benzer olarak, Türk halkında olası 70 yaş üzerinde AD prevalansı %11, demans prevalansı ise %20 olarak bulunmuştur [17].

2.2.3. Etiyoloji

AD için hem genetik hem çevresel birçok risk faktörü bulunmaktadır ve kimi zaman bu nedenler iç içe geçmiş durumdadır. AD için bilinen en önemli risk faktörü yaştır. 65 yaş üstü hasta popülasyonunda yaş arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. 65 yaş civarında AD riski %3 iken 85 yaş üstü %30 lara çıkmaktadır [18].

AD hastalarını başlangıç yaşına göre ve kalıtsal olup olmadığına göre sınıflandırmak mümkündür. En sık görülen formu olan ve vakaların yaklaşık %95 inden fazlasını oluşturan geç başlangıçlı AD 65 yaşından sonra görülürken daha az bir kısmını oluşturan erken başlangıçlı AD 65 yaşından küçük hastalarda görülmektedir. Ailesel geçişli AD hastaları mendelien kalıtım göstermekte olup geç başlangıçlı AD hastalarında belirli bir genetik katılım paterni gösterilmemiştir. Geç başlangıçlı AD vakalarında APP, PSEN1, PSEN2 deki mutasyonlardan kaynaklanan tablo görüldüğünden bu vakaların büyük çoğunluğu sporadiktir. Genetik geçişli olgularda birçok gen çalışması yapılmakta fakat halen daha çoğu olguda tanımlanabilen bir gen tespit edilememiştir [19, 20].

2.2.3.1. A β Proteini

A β öncü proteini (APP) AD için tespit edilen ilk otozomal dominant mutasyonlara sebep olan gendir. İlk olarak 1991 yılında John Hardy ve arkadaşları tarafından tespit edilen amiloid plaklarındaki kümelenmiş peptitlerin varlığı gösterilmiştir. Bugün itibariyle ailesel vakaların yaklaşık %10 unda tespit edilen 50 den fazla APP mutasyonu vardır [21].

Yaygın olarak incelenenler arasında Londra (V717I), İsveç (KM670/671NL), Indiana (V717F) ve Artic (E693G) mutasyonları bulunmaktadır. Bu mutasyonların çoğu β ve γ -sekretaz için bölünme bölgeleri etrafında kümelenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda bu mutasyonların A β üretimini veya A β 42:40 oranını

artırdığını bunun sonucu olarak da amiloid birikimin arttığı gösterilmiştir. Çok daha düşük oranda görülmekle birlikte, *APP* duplikasyonu veya promotör mutasyonları AD'ye neden olabilir [22] [23, 24]. Bunun aksine son derece şaşırtıcı olarak çalışmalar ayrıca A β 'yi düşüren ve AD'ye karşı koruma sağlayan bir *APP* mutasyonu (İzlanda-A673T) olduğunu da bulmuştur [25].

2.2.3.2. Presenilinler

Presenilin 1 (*PSEN1*) ve Presenilin 2 (*PSEN2*) genleri *APP* işlemede önemli bir yer edinen enzim kompleksi olan γ -sekretazın katalitik bileşenlerini kodladığı bilinmektedir. Presenilin mutasyonları otozomal dominant AD'ye neden olmaktadır. *PSEN1* varyantları en sık mendelien kalıtım tespit edilen genlerdir ve bu genlerdeki mutasyonlar erken başlangıçlı AD olgularının %30-50 sini oluşturmaktadır. *PSEN1* ve *PSEN2* gen mutasyonları tıpkı *APP* benzeri şekilde amiloid beta üretimini değiştirmektedir [26-29].

2.2.3.3. Diğer Genetik Risk Faktörleri

Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki AD riski ile ilişkili varyantları olduğu bilinen diğer genler arasında *TREM2*, *APOE*, *CLU*, *SORL1*, *BIN1* ve *PICALM* bulunmaktadır [30-32]. *APOE* (apolipoprotein E), yağ metabolizmasında rol oynayan bir proteindir ve E4 aleli, AD için en yaygın genetik risk faktörüdür. Bu alel için heterozigotluk riski 3 kat artırdığı tespit edilmiştir [33]. Daha nadir olmakla birlikte, *TREM2*^{R47H} varyantı (miyeloid hücreler 2 üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör) benzer bir etkiye neden olmaktadır. *TREM2*, immün yanıtın çoklu hücre tiplerinde eksprese edilen bir reseptördür. AD patogenezinde özellikle inflamasyonun rolünü desteklemektedir [34].

2.2.3.4. Down Sendromu

65 yaşına kadar Down sendromlu (DS) bireylerin yaklaşık %80'inde demans geliştiği tespit edilmiştir. DS, *APP* geninin bulunduğu 21. kromozomun trizomisinden kaynaklanır ve bu genin üç kopyasına sahip olmak A β düzeylerini yükseltmek için

yeterli olmaktadır. Bununla birlikte, hastalığa yakalanma riskinin artması, kısmen, kromozom 21 üzerindeki diğer genlerin üç katına çıkmasına da bağlı olabileceği düşünülmektedir [35, 36].

2.2.3.5. Enflamasyon

Sporadik AD sıklıkla genetik ve çevresel risk faktörlerinin ortak etkileri sonucu gelişmektedir. Serebral hipoperfüzyon ve inflamasyon en sık nedenler olarak bilinmektedir [37]. Travma, sepsis ve enfeksiyon kaynaklı inflamasyon hem kısa hem de uzun vadede bilişsel bozulmaya sebep olmaktadır. Yaşlılarda travmatik olaylarda beyin hasarı olsun olmasın kemik kırıklarında bile demans tablosu gelişmektedir [38, 39]. Yüksek İnterlökin 6 (IL-6) düzeyleri daha çok inflamasyon, daha büyük AD ve vasküler demans riski ile ilişkilidir [40]. AD hastaları genellikle daha yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçlere sahiptir. Aynı zamanda beyinde plakları ve yumakları çevreleyen aktive mikrogliya ve astrositlere sahiptir. Bu inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seviyeleri daha hızlı bilişsel gerileme ile ilişkilidir [41].

2.2.3.6. Beyin, Kardiyovasküler Hastalık ve Diyabet

Yapılan çalışmalar açıkça göstermiştir ki vasküler hastalık ve demans arasında güçlü bir bağlantı vardır. Kardiyovasküler hastalıklar ve iskemi gibi serebrovasküler hastalıklar artan AD riski ile ilişkilidir [42]. Kötü beslenme, obezite, yüksek kolesterol ve hareketsiz yaşam tarzı gibi vasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörleri aynı zamanda demans gelişimi için de risk faktörleridir [43]. Kötü beslenme ve yüksek kolesterol, hem sistemik olarak hem de beyinde metabolik değişiklikler yaparak serebral oksijen seviyelerini değiştirebilir [44]. Tip 2 diyabetin demans riskini yaklaşık olarak iki katına çıkardığı belirlenmiştir [45].

2.2.3.7. Diğer Çevresel Faktörler

Burada tartışılan çevresel ve metabolik risk faktörleri listesinin kapsamlı olması amaçlanmamıştır, özellikle çeşitli genetik ve yaşam tarzına sahip popülasyonlardaki epidemiyolojinin doğası, önemli mekanizmaların her zaman kesin

kanıt üretemeyeceği anlamına gelir. Etkilenen diğer risk faktörleri arasında kirlilik, stres ve ağır metal maruziyeti yer alır. Bu risk faktörlerinin birçoğunun beyni nasıl etkilediği, tam olarak hangi mekanizma ya da mekanizmaları bozduğu kesin olarak anlaşılamamıştır. Bazıları enflamasyon veya oksidatif stres gibi benzer mekanizmalar yoluyla hareket edebilir [46-48].

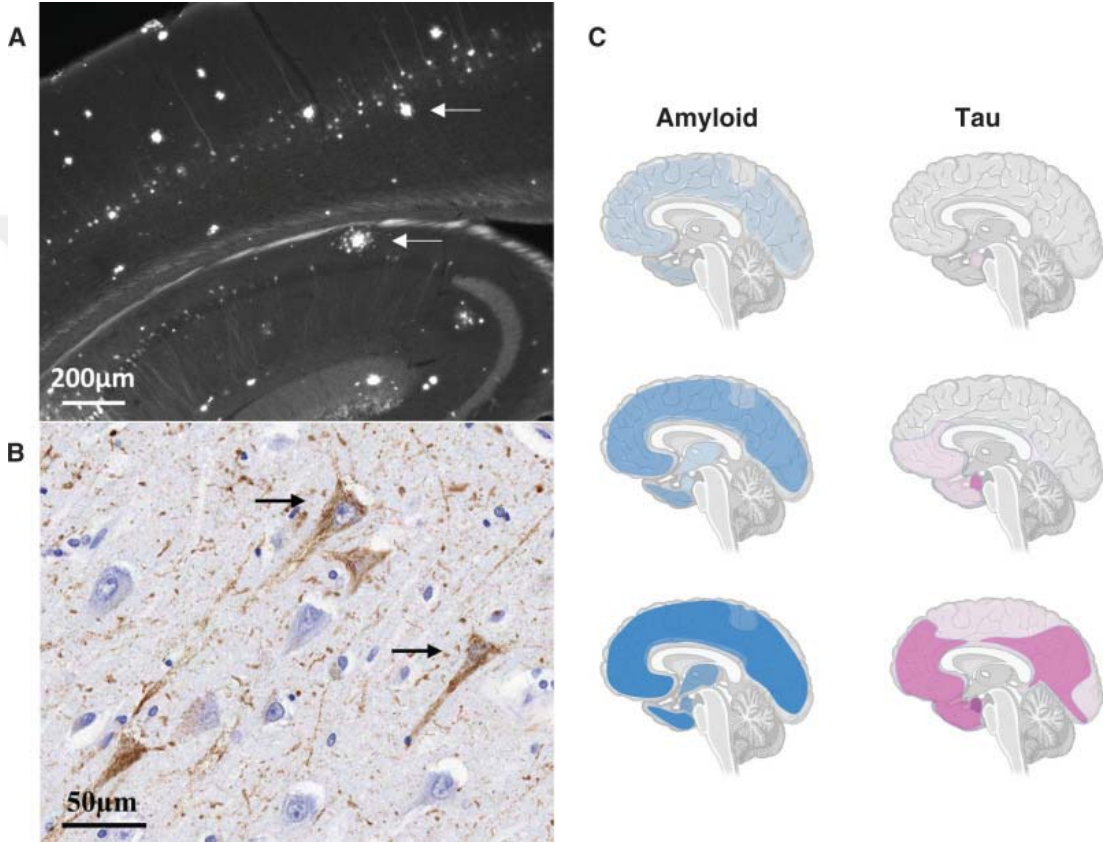
2.2.4. Nöropatoloji

AD serebral kortekste ki nöronların atrofisi ve ardından sinaps kaybı ile karakterizedir. En ciddi şekilde etkilenen bölge temporal lobdur [49]. Patolojinin hipokampus ve entorinal bölgelerde başladığı ve daha sonra fronto-temporal korteksler boyunca yayıldığı görülmektedir. Genellikle serebellumu koruyarak striatum ve talamusa kadar ulaşır [50, 51]. MRI taramaları bu bölgelerin küçüldüğünü gösterir. Özellikle hipokampusun CA1 piramidal hücreleri morfolojik değişikliklere ve hücre ölümüne karşı savunmasızdır, bu da hafıza kaybının ana semptomu ile uyumludur [52]. Amiloid plaklarının ve nörofibriler yumakların görünümü klinik semptomlardan önce gelir, bu da semptomların başlangıcında erken müdahaleyi zorlaştıran yıllar öncesinden patolojik değişikliklerin olduğunu düşündürür [53].

2.2.4.1. Aβ Plakları

Senil plaklar temel olarak, bozulmaya dirençli Aβ tabakaları oluşturmak için fibrilizasyona giren 36-43 kalıntı uzunluğundaki amiloid peptitlerden yapılır [54]. Genellikle nöronal enkaz ve aktive mikrogliya ve astrositlerle birlikte lokalize olurlar [55]. İlk olarak neokorteksin frontal, temporal ve oksipital loblarında ortaya çıkarlar. Neokortikal alanların yanı sıra hipokampal oluşum ve entorinal bölge boyunca yayılırlar ve sonunda serebral korteks boyunca striatum ve talamusa kadar yayılırlar [51] (Şekil 1). Amiloid patolojisi, tau'dan önce geliyor gibi görünmektedir ve NFT'ler yalnızca amiloidin hali hazırda mevcut olduğu bölgelerde bulunur [56]. Çok sayıda çalışma, bilişsel olarak bozulmamış yaşlı bireylerin de önemli Aβ birikimine sahip olabileceğini gösterirken tam tersine diğer çalışmalar da birikim ile bilişsel gerileme ve demans şiddeti arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir [57, 58]. Yakın tarihli bir çalışma, Aβ oligomer konsantrasyonundaki farklılıkların

hastalıkla daha iyi bir korelasyonu olabileceğini daha spesifik olarak göstermiştir. Metodolojideki farklılıkların bu çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlardan sorumlu olması muhtemeldir. Ayrıca, yüksek plak düzeyine sahip bilişsel olarak normal kişilerin, bilişsel değişikliklerden önce gelen A β patolojisi ile “prodromal” hastalığa sahip olabileceği öne sürülmüştür [59].



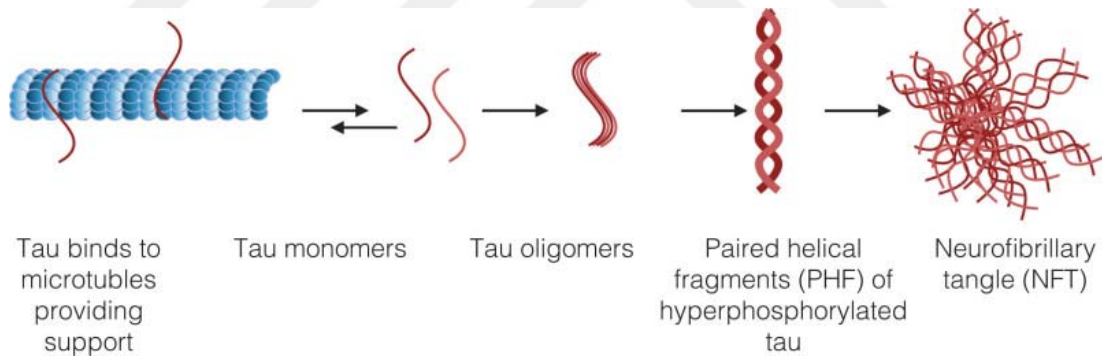
Şekil 1. Amiloid ve tau patolojisi.

(A) Bir CRND8 APP transgenik faresinin korteksindeki A β plaklarının Thioflavin S boyaması. (B) Hipokampusun yaşlı bir insan CA1 bölgesinde nörofibriler tau düğümlerinin (NFT'ler) AT8 boyaması. (C) Braak ve Braak 1991'den uyarlanan AD sırasında beyin boyunca amiloid ve tau patolojisinin yayılması[51]

2.2.4.2. Nöronal Fibriler Tau Düğümleri

NFT'ler, mikrotübül bağlantılı protein tau (*MAPT*) geni tarafından kodlanan hiperfosforile edilmiş tau proteininin intranöronal kümeleridir (Şekil 2). NFT'ler, yaklaşık 20 nm çapında tau fibrillerinin eşleştirilmiş sarmal parçalarından (PHF'ler) oluşur (Şekil 2). Plaklar da olduğu gibi hastalık ilerledikçe entorinal korteksin yakınından başlayarak beyne yayılırlar. Braak evrelemesi, tau patolojisine göre

hastalığın ilerlemesini tanımlamanın bir yolu olarak yaygın şekilde kullanılır. Evre I-II'de transentorinal bölgede düğümler belirir; evre III-IV'te yumaklar limbik sisteme yayılır ve neokortekste kendini göstermeye başlar; V-VI evrelerinde, neokorteks boyunca patoloji mevcuttur [51]. (Şekil 1). AD'ye ek olarak, diğer bazı nörodejeneratif hastalıklar, NFT'lerin varlığı nedeniyle tauopatiler olarak sınıflandırılır; bunlar arasında Parkinson hastalığı, ilerleyici supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon ve frontotemporal demans (FTD) bulunur [60]. Amiloid ve tau kümelerinin her ikisi de nöronal kayıp ve toksisite ile ilişkilendirilmiş olsa da, AD ilerledikçe bilişsel gerileme ile zayıf bir korelasyona sahiptirler. Tam tersi olarak sinaps kaybı, AD'deki bilişsel düşüşle en güçlü bağıntılardan biridir. Ailesel vakalar ve PET görüntüleme, beyin yapısındaki ve semptom başlangıcındaki değişikliklerden önce hem A β hem de tau'daki değişiklikleri tanımlamamıza izin vermiştir. AD tanısını elde etmek için psikolojik ve bilişsel testler, taramalar, BOS ve kan testlerinin (diğer nörolojik bozuklukları ekarte etmek için) bir kombinasyonu gereklidir. Nihayetinde, hastalığın kesin olarak doğrulanması, ölüm sonrası histopatolojiyi gerektirir [61].



Şekil 2. Nörofibriler Tau Yumakları [62]

Mikrotübül ilişkili protein Tau (MAPT) agregasyonu, nörofibriler tau yumaklarının (NFT'ler) birikmesine neden olur. Tau'nun mikrotübüllerin stabilizasyonunda rol oynadığına inanılmaktadır. Hiperfosforile edilmiş tau polimerizasyonu, daha fazla NFT'lerde toplanan çözünmeyen çift sarmal parçaların (PHF'ler) oluşmasına yol açar. [51]

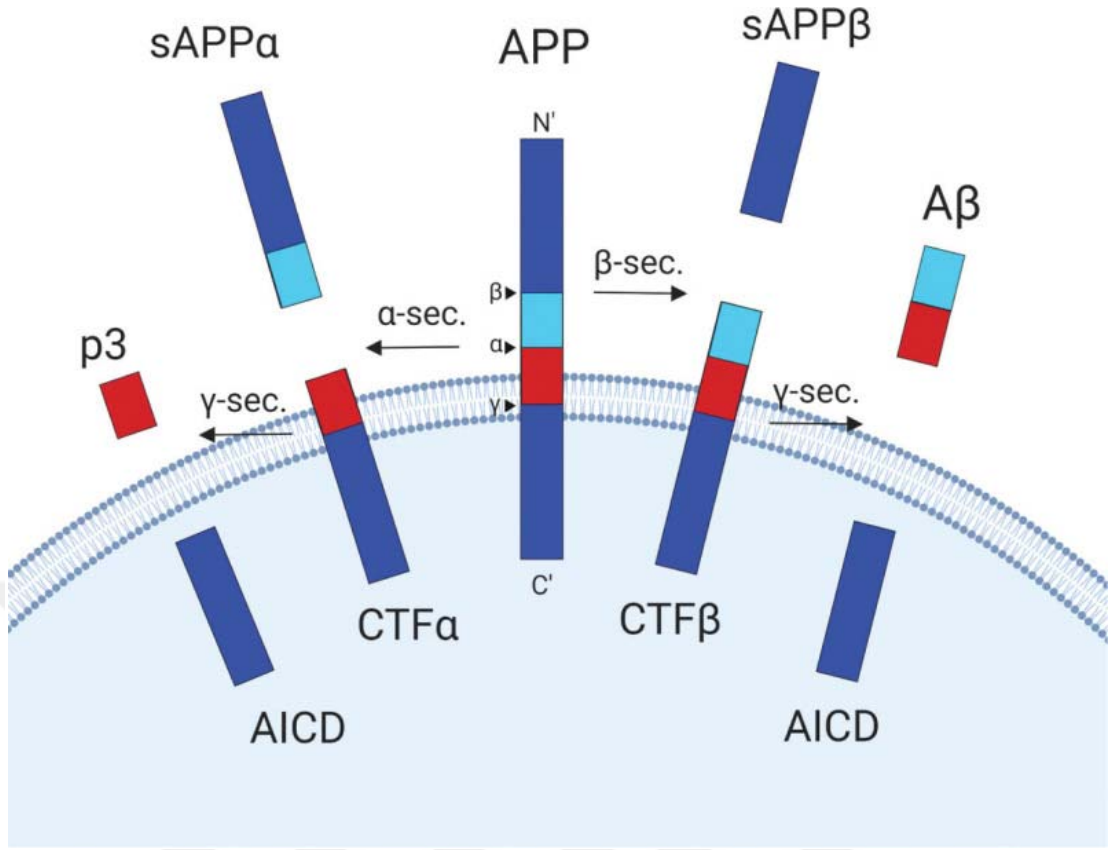
2.2.5. Patogenez

AD patolojisinin mekanizması ve nöronal kayıp hala daha belirsizliğini korumaktadır. Hem A β hem de tau'nun rolleri son yıllarda kapsamlı bir şekilde araştırıldı, ancak hala hastalıktaki rollerinden kesin olarak bahsetmek mümkün değil. AD'nin patogenezinde ne olduğunu açıklamak için çeşitli mekanizmalar

önerilmiştir. Farklı hastalarda farklı risk faktörleri kombinasyonlarının hastalığı farklı şekillerde aktive etmesi ve bunların ortak bir dejenerasyon yolunda birleşmesi bugün için hala en çok kabul gören hipotezdir [62].

2.2.5.1. APP ve A β

Amiloid hipotezi, hem *APP* hem de presenilin genlerinde bulunan nedensel mutasyonlar nedeniyle AD araştırmalarında baskın hipotez olmaya devam etmektedir. APP, amiloidojenik veya amiloidojenik olmayan yoldan işlenir. A β için APP, β - ve γ -sekretazlar tarafından sırayla bölünerek peptidi sitozole bırakır (Şekil 3). APP ve A β 'nın işlevleri büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak nöronal gelişim, büyüme ve hayatta kalma için sinyal iletiminde rol oynadıkları düşünülmektedir [63, 64]. Genetik mutasyonlar erken başlangıçlı AD'de A β birikimini açıklayabilirken, bunun geç başlangıçlı AD'de nasıl meydana geldiği hala belirsizdir. A β birikiminin, eksitotoksiste, sinaptik bozulma, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla nöronal ölüme neden olduğu öne sürülmüştür. Eksitotoksiste, NMDA reseptörleri ya doğrudan A β tarafından ya da bir aşağı akış mekanizması tarafından sürekli olarak aktive edildiğinde ortaya çıkabilir. Sinaps kaybıyla bağlantılı olarak, hem AD hastaları hem de hayvan modelleri, sinaptik proteinler olan sinaptofizin ve PSD-95'te azalmalar gösterir [65-68]. Bir AD beyinde biriken A β oligomerleri, fibrillerden veya plaklardan bile daha toksik olabilir. Çözünür oligomerler, plaklara kıyasla farklı bir şekilde birikiyor ve patogeneizde erken ortaya çıkıyor gibi görünmektedir [69]. Oligomerler, bilişsel işlevi bozabilir ve *in vivo* olarak uzun vadeli güçlenmeyi inhibe edebilir ve *in vitro* olarak nörotoksik olabilir [70]. İlginç bir şekilde, oligomerler sinapsların yakınında kümelenme eğilimindedir ve sinaps kaybı ve işlev bozukluğunu indükleyebilir [62]. Pek çok APP fare modeli AD patolojisini açıklamakta olsa da, çoğu insan AD beyinde görülen nörodejenerasyonu tam olarak özetlemekte başarısız olur. Bu, büyük olasılıkla türler arası farklılıkları yansıtsa da, APP/A β 'nın bunamayı yönlendirmedeki göreceli önemi hakkında soruları da gündeme getiriyor, hala daha aydınlatılmayı beklenen birçok noktayı gözler önüne seriyor [71].



Şekil 3. Amiloid Prekürsör Protein

Şekil-3: A β öncü proteininin (APP) translasyon sonrası işlenmesinin hücre yüzeyinde veya endozomlar içinde gerçekleştiği düşünülmektedir. Ya α - sonra γ -sekretaz (amiloidojenik olmayan) veya β - sonra γ -sekretaz (amiloidojenik yol) ile bölünmeyi içerir. [62]

2.2.5.2. NFT'ler ve Tau

Hiçbir *MAPT* mutasyonu AD ile ilişkili olmasa da, FTD gibi diğer nörodejeneratif hastalıklar için *tau'daki* nedensel mutasyonlar bulunmuştur, bu da tau işlev bozukluğu ve agregasyonunun nörotoksik olabileceğini düşündürmektedir. Tau'nun ana rolünün, mikrotübüllerin birleştirilmesine ve stabilize edilmesine yardımcı olmak için tübülün ile etkileşime giren bir hücre iskeleti proteini olduğu düşünülmektedir [72]. İnsanlarda ekson 2, 3 ve 10'un alternatif eklenmesiyle üretilen altı tau izoformu vardır. Ekson 10'un dahil edilmesi, proteinin ne kadar sıkı bağlandığını değiştirerek, üç (3R tau) yerine dört mikrotübül bağlama tekrarına (4R tau) yol açar [73]. Sağlıklı yetişkin insanlar benzer miktarlarda 3R ve 4R tau bulundurur. Araştırmalar, ikisi arasındaki oranın hastalığı etkileyebileceğini ve daha yüksek 4R izoformlarının daha fazla dejenerasyona yol açtığını göstermiştir. AD'de, 4R'den 3R'ye daha yüksek bir oran vardır ve rapor edilen aşağı akış sonuçları, WNT

sinyal yolundaki transkripsiyonel değişiklikleri ve değişen aksonal taşımayı içerir [74]. NFT oluşumundan önce, tau hiperfosforile olur ve tau fosforilasyonu sadece tau fonksiyonunun düzenlenmesinde büyük bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda bu proteinin birikmesi ve potansiyel toksisitesi ile sonuçlanan anahtar değişiklik olabilir. Aslında, çoklu tauopati mutasyonları, tau'nun daha kolay fosforile olmasına neden olur [72].

Mutant tau fare modelleri, bu gendeki mutasyonların ciddi nörolojik fenotiplerle sonuçlanabileceğini göstermiştir [75]. Tau'nun fonksiyon kaybı, fonksiyon kazanımı ve/veya yanlış lokalizasyon yoluyla nörotoksisiteyi indüklediği varsayılmıştır. Tau'nun işlev kaybı, tau nöronal hücre iskeleti üzerinde etkisi olan mikrotübleri artık stabilize edemediğinde meydana gelir ve benzer şekilde aksonal taşımada eksikliklere yol açabilir [76]. Daha yüksek tau seviyelerinin, APP taşıyanlar da dahil olmak üzere vezikül ve organel kaçakçılığını engellediği ve oksidatif stres seviyelerini arttırdığı ve ayrıca aksonal taşıma üzerinde bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Tau'nun dendritik dikenlere yanlış lokalizasyonunun *in vivo* kognisyon ve sinapsları etkilediği gösterilmiştir [77]. APP'de olduğu gibi, tau'nun hastalık ilerlemesini tam olarak nasıl etkilediği belirsizliğini koruyor, ancak ilginç bir şekilde, Ap kaynaklı toksisite ve LTP'deki bozulmanın, endojen tau varlığı için bir gereklilik olduğu bulunmuştur [78]. Ayrıca tau ve Ap'nin AD'de transkripsiyonel eksiklikler ve sinaptik değişiklikler ile sonuçlanmak üzere birlikte çalıştığı öne sürülmüştür [79, 80].

2.2.5.3. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

AD'de tehlikeye atılan birçok süreçten biri mitokondriyal fonksiyondur. AD'de mitokondriyal morfoloji, sayı ve taşımada değişiklikler, sitokrom oksidaz aktivitesinde azalma, metabolik proteinlerde eksiklikler, mitokondriyal membran potansiyelinde değişiklikler ve oksidatif strese artış gözlenmiştir [81, 82]. Nöronlar mitokondriye büyük ölçüde bağımlıdır ve mitokondri sinapslarda birikir ve yüksek metabolik taleplerini güçlendirmeye yardımcı olur. Sinapslarda meydana gelen yüksek düzeyde ROS üretimi, yetersiz antioksidanlarla birlikte oksidatif strese yol açabilir [82]. Ek olarak, beyin, aynı zamanda oksidatif hasara karşı çok hassas olan yüksek seviyelerde kolesterolden oluşur [83]. Bu nedenle, beynin yüksek enerji talepleri ve

yüksek lipid konsantrasyonu, doğal olarak onu oksidatif hasar riski altına sokar. Amiloid hipotezinde olduğu gibi, yaşlanmayı tetikleyen amiloid patolojisinden ziyade, mitokondriyal kaskad hipotezi, genetik ve çevresel faktörlerin mitokondriyal düşüş oranını belirlediğini ve bunun da yaşlanma ve ardından AD'yi belirlediğini öne sürer [81]. Erken başlangıçlı AD açısından, APP veya A β , mitokondriyal eksiklikleri indükler, yaşlanma oranında bir artışa neden olur, böylece bazı insanları AD'ye duyarlı hale getirir. Bu, erken başlangıçlı AD ve geç başlangıçlı AD patogenezi arasında potansiyel bir bağlantı olarak öne sürülmüştür [84]. Bu hipotezi destekleyen Thy-1-APP fareleri, azalmış mitokondriyal membran potansiyeli ve ATP sentezi ve artan ROS üretimi gösterir. Benzer şekilde, transgenik APP fareleri, sinaptik mitokondri içinde Ap'de bir artış göstermiştir, bu da plak birikiminden önce işlev bozukluğuna ve oksidatif strese yol açmaktadır [85]. Paradoksal olarak, mitokondriyal eksikliğin bir yan ürünü olan oksidatif stresin β -sekretaz aktivitesini etkilediği bunun da A β üretimini değiştirebileceği bilinmektedir [86].

2.2.5.4. İnsülin

AD'de beyinde insülin direnci ve insülin reseptörlerinde azalma gözlenmiştir [86]. Diyabetin geç evreleri de beyinde insülin direncine neden olur. Hücreler, enerji üretimi için büyük ölçüde glikoz metabolizmasına bağımlı olduğundan, bu, potansiyel olarak oksidatif strese yol açan enerji eksikliklerine yol açabilir. İnsülinin sinir iletiminde rol oynadığı ve iskemi gibi olaylar sırasında sinir koruyucu olabileceği de gösterilmiştir [87]. Ek olarak, insülin ve metabolik inhibitörlerin hem vahşi tipte hem de Tg2576 farelerde (bir APP transgenik modeli) β -sekretaz seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Tg2576 farelerinde, bu aynı zamanda A β düzeylerinde bir artışa neden oldu [88]. Yine de, diğerlerinin insülinin koruyucu bir rolü olduğunu bildirdiği gibi, bu hormonun beynin en iyi şekilde çalışmasına izin veren belirli bir seviyesinin olması muhtemeldir [62].

2.2.5.5. Hipoglisemi ve Vasküler Disfonksiyon

İnsülin direncine ek olarak, diyabet ve AD arasındaki bağlantı, metabolik proteinlerdeki, glukoz reseptörlerindeki/taşıyıcılarındaki değişikliklerden ve hatta aşırı

ilaca bağılı hipoglisemiden kaynaklanabilir. Glikoz metabolizması normal yaşlanan beyinde ve hatta AD beyinde daha da azalır [89]. Hem AD hastalarında hem AD hayvan modellerinde ve ayrıca yaşlı vahşi tip farelerde kan beyin bariyerinde (KBB) glikoz taşıyıcı ekspresyonunda bir düşüş olduğu bildirilmiştir [90, 91]. Buna ek olarak, insülin uyarımlı hipogliseminin nöronal ölüme neden olduğu *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir [92]. Glikoz yoksunluğu tau seviyelerini *in vitro* yükseltebilir. Hipoglisemi ayrıca oksidatif stresteki artışlarla bağlantılıdır [93]. Hipoglisemi aynı zamanda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile demans arasındaki bağlantı olabilir, ancak bunun hipoglisemi mi, hipoksi mi, başka bir kan bileşenindeki bir değişiklik mi yoksa bunların bir kombinasyonunun hastalık riskini artıran bir durum mu olduğu hala bilinmiyor. Son olarak, anormal anjiogenez ve kan akışında değişimler dahil olmak üzere, damar değişiklikleri, AD hastalarında ve hastalığın hayvan modellerinde de gösterilmiştir [94-96].

2.2.5.6. Enflamasyon

Enflamasyonun rolü, AD alanında daha yeni bir ilgi konusudur. Daha önce tartışıldığı gibi, inflamasyonu olan kişilerde bunama geliştirme olasılığı daha yüksektir ve daha yüksek düzeyde inflamatuvar belirteçlere sahip demans hastaları daha hızlı bozulma eğilimindedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, inflamasyonun bilişsel bozulmaya, ayrıca *in vivo* ve *in vitro* nöronal hasara ve sinaptik kayıplara neden olabileceğini göstermiştir [97-100]. Akut durumlarda inflamasyon ve mikroglia aktivasyonunun nöroprotektif bir rol oynadığı düşünülse de, uzun vadede bu nörotoksositeye ve A β yükünde artışa neden olabilir [101, 102]. A β 'nin kendisinin mikroglia'yı aktive ettiği, onları plaklara çektiği ve fagositozu arttırdığı düşünülmektedir [103-105]. Potansiyel olarak, A β 'ye verilen mikroglial tepki koruyucudur, ancak kronik aktivasyondan sonra mikroglia, ileri beslemeli bir bozulma döngüsü ile sonuçlanan zararlı bir rol oynamaya başlar. Benzer şekilde, artan ROS seviyelerinin inflamatuvar belirteçleri arttırdığı ve bağışıklık hücrelerinin ROS üretimini etkilediği A β , oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşimi ortaya koyduğu gösterilmiştir [106-108].

Tau patolojisinin de etkilendiği ve iltihaplanma üzerinde bir etkisi olduğu gör÷lmektedir [109, 110]. Mikroglia'nın tau kümelerini fagositoz yapma kabiliyetini inceleyen araştırmalar, potansiyel olarak mikroglia'nın klirenste ilk rol oynaması, ancak bunu uzun süreler boyunca sürdürme yeteneklerini kaybetmesi nedeniyle çelişkilidir [111]. Ve son olarak, inflamasyonda rol oynayan TREM2 ekspresyonunun değiştirilmesinin A β seviyeleri ve plakla ilişkili makrofajlar üzerinde etkisi olabileceği bildirilmiştir [112].

2.2.5.7. Ubikuitin-Proteazom Sistemi

Ubikuitin-proteazom sistemi (UPS), yanlış katlanmış ve fazla proteinlerin parçalanmasında rol oynar. Yüksek protein döngüsünün olduğu sinaps fonksiyonu için özellikle önemlidir. Parçalanacak proteinler, proteazom tarafından tanınan ve ardından parçalanarak bir poliubikuitin zinciri ile etiketlendikleri enzimatik bir süreçten geçerler. Proteazom, monomerik proteinleri hedefler, bu nedenle plakları veya yumakları parçalamadığı düşün÷lmez, ancak her ikisinin de proteazom aktivitesini potansiyel olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu, beyinde ve daha spesifik olarak sinapslarda aşırı ve yanlış katlanmış proteinlerin toksik birikmesine yol açabilir[113].

2.2.5.8. Otofaji ve Lizozom Yolu

Otofaji ve lizozomal disfonksiyon da AD patogenezinin sorumlu olduğu öne sür÷len mekanizmalardan birisidir. Otofaji, tau klirensinde yer alır ve A β 'nin hem oluşumunda hem de klirensinde rol oynar [114]. *BINI*, *SORL1* ve *PICALM* dahil olmak üzere AD'ye dahil olan birkaç gen, endozomal geri dönüşümde yer alır ve çalışmalar, her birinin APP endozomal işlemede doğrudan bir rol oynayabileceğini bildirmiştir [115].

2.2.5.9. Kolinerjik hipotez

Kolinerjik hipotez, AD'nin oluşumu üzerine önerilen ilk teorilerden biriydi [116]. AD beynindeki anormal asetilkolin seviyeleri nedeniyle bu teori geliştirilmiştir. Bazal ön beynin kolinerjik nöronları, AD'den en erken etkilenenlerden

biridir ve kalan nöronlarda kolin asetiltransferaz (ChAT) transkripsiyonunda ve aktivitesinde bir azalma vardır. Çalışmalar ayrıca asetilkolinesteraz (AChE) ve Aβ birikimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [117]. Bununla birlikte, AD alanı ilerledikçe, asetilkolini diğer AD patolojileri ile ilişkilendirmede zorluk olmuştur. Örneğin piramidal nöronlar, plaklar ve düğümlerin olduğu bölgelerde büyük oranda kaybolur ve bunlar çoğunlukla glutamaterjik nöronların olduğu alanlardır [118].

2.2.6. Tanı

AD tanısı temel olarak klinik bir tanıdır. Tanıda en önemli noktalar hasta yakınlarından alınan detaylı bir anamnez ve hastanın sosyokültürel ve eğitim durumu gözetilerek uygun bir mental muayene yapılmasıdır. Anamnezde belirtilerin ortaya çıkış şekli ve hızı, klinik bulgu ve belirtilerin hangi sıralamaya göre ortaya çıktığı çok önemlidir. AD tanısında klasik yaklaşım önce demans sendromunun tanısının konulması daha sonra ise AD'nin olası diğer demans sebepleriyle ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Alzheimer tipi demans hastalığı için belirlenmiş olan NIA-AA tanı kriterleri bugün klinikte yaygın olarak kullanılmakla birlikte bazı açılardan eksik yönleri bulunmaktadır. Uluslararası çalışma grubu (International Working Group-IWG) isimli bir grup araştırmacı NIA-AA kriterlerinin Alzheimer demansının asemptomatik fazını yakalamada yetersiz kaldığını ve yeni tanı kriterlerine ihtiyaç duyulduğunu öne sürmüştür. IWG'nin ilk kriterler grubu 2007'de yayınlanmış ve son olarak IWG-2 adıyla 2014'te güncellenmiştir. Bu sınıflandırmaya göre AD sadece demans evresiyle sınırlı olmayıp hastalığın bütün spektrumunu ifade eder. Alzheimer tipi demansın klinik fenotipi tipik ya da atipik olabilir. Tipik form en yaygın görülen Alzheimer patolojisi formudur; ilerleyici bellek bozuklukları ile seyreder ve ilerleyen evrelerde diğer bilişsel alanlardaki bozulmalar da tabloya eklenir. Atipik fenotipte ise ilk klinik belirtiler dil, görsel mekansal işlevler, davranış ve yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel alanlarda başlar. Kombine bir diğer grup da vardır ki bunlar tipik Alzheimer hastalığının tanı kriterlerini karşılarlar ancak bu duruma eşlik eden serebrovasküler hastalıklar veya Lewy cisimcikli demans gibi başka komorbid bozukluklar da görülür [119]. Alzheimer hastalığı tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar ve İnme Ulusal Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) ve DSM-5’ e ait yaygın bir şekilde kullanılan tanı kriterleri şu şekildedir: [120]

A. Muhtemel Alzheimer tanı kriterleri aşağıdakileri içerir:

- Klinik muayenede saptanan, mini mental test, Blessed Demans Ölçeği gibi testlerle desteklenen, nöropsikiyatrik testler ile doğrulanan demans tablosu
- İki ya da daha fazla kognitif alanda bozulma
- Bilinçte bozulmanın olmaması
- 40-95 yaşları arasında başlangıç göstermesi, genellikle 65 yaşından sonra
- Hafıza ya da kognitif süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek ayrı bir sistemik ya da nörolojik hastalığın olmaması

B. Muhtemel Alzheimer tanısı aşağıdakiler ile desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranışlarda değişiklik
- Aile öyküsünün bulunması (özellikle patolojik olarak kanıtlanmış ise)
- Labaratuvarında;
 1. Normal lomber ponksiyon,
 2. Elektroensefalografi (EEG)’nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,
 3. Bilgisayarlı Tomografide (BT) serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

C. AH haricindeki nedenler dışlandıktan sonra muhtemel AH tanısı ile uyumlu klinik bulgular aşağıdakileri içermektedir:

- Hastalığın seyrinde izlenen platolar
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlik eden bulgular
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde, kas tonusunda artış, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar
- Hastalığın ileri dönemlerinde görülebilen nöbetler
- Yaş için normal BT bulguları

D. Muhtemel Alzheimer tanısını şüpheli hale sokan ya da dışlayan faktörler şu şekildedir:

- İnme benzeri akut başlangıç
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken dönemlerindeki varlığı
- Nöbet ya da yürüyüş bozukluğunun hastalığın erken evrelerinde bulunması

E. Mümkün Alzheimer hastalığı tanı kriterleri aşağıdakilerden oluşmaktadır:

- Hastada demansa sebep olduğu düşünülmeyen ancak demans sebebi olabilen ikincil bir sistemik ya da sistemik hastalığın varlığında AH tanısı konabilir.
- Diğer tanımlayıcı sebepler yokluğu durumunda tek ilerleyici ağır kognitif bozukluk tanımlandığında bilimsel amaçlı araştırmalarda çalışılabilir.
- Demansa sebep olabilecek nörolojik, sistemik ya da psikiyatrik hastalıkların yokluğunda ve hastalığın başlangıcında, klinik seyrinde, ortaya çıkışında varyasyonların bulunabildiği AH tanısı konulabilir.

F. Kesin AH tanı kriteri:

- Biyopsi ya da otopsi sonrasında elde edilen histopatolojik veriler varlığıdır

Yeni Tanı Kriterleri [120]

Yaşlanma Ulusal Enstitüsü ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Alzheimer Birliği (NIA / AA) AH için 1984 yılından bu yana kullanılan tanı kriterlerini 2011 yılında revize etti. Yeni tanı kriterlerinde biyomarkerların da tanı kriterlerine eklenmesi sayesinde daha doğru ve erken evrelerde tanı konulabilmesi amaçlanmıştır.

Yeni tanı kriterleri eski tanı kriterlerinden iki konuda ayrılmaktadır. İlk Alzheimer hastalığının progresyonunda 3 ayrı evre bulunmaktadır. İlk evre (preklinik evre), kognisyonda değişiklik yok iken beyinde patolojik değişikliklerin başladığı evredir. İkinci evrede (Alzheimer hastalığına bağlı HKB) kognisyonda değişiklikler mevcuttur ancak fonksiyon görmede ve günlük aktiviteleri gerçekleştirebilmede yetersizlik bulunmamaktadır. Son evrede ise günlük aktiviteleri gerçekleştirebilme yetisi de etkilenmiştir. Eski rehberde Alzheimer hastalığı tanısı sadece son evreyi kapsamaktaydı. Eski rehberde tanı kriterleri sadece klinik bulgular üzerinden tanı koymaya yardımcı olurken ve tanı kriterlerinde biyomarkerlar bulunmazken güncel rehberin tanı kriterleri arasına biyomarkerlar da eklenmiştir.

Biyomarkere ait yeni eklenen tanı kriterleri şu şekildedir:

1. Beyinde amiloid beta (A β) protein birikimini gösteren biyomarkerlar
 - Azalmış BOS A β 42
 - Pozitif PET amiloid görüntüleme
2. Nörodejenerasyona bağlı yıkımı gösteren biyomarkerlar
 - BOS tau protein düzeyinde artma (total ve hiperfosforile)
 - 18 FDG PET görüntülemede parietal ve temporal kortekslerde azalmış metabolizma
 - MR görüntülemede medyan parietal ve temporal kortekste (medyal, basal, lateral) atrofi

2.2.7. Mental Durum Muayenesi

Mental durum muayenesi, kognitif yakınması olanları değerlendirmede büyük bir öneme sahiptir. Bu amaçla en sık kullanılan Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE)'dir [121]. Klinik olarak en sık kullanılan versiyonu 30 maddeden oluşan oryantasyon, konsantrasyon, dil ve yapısal yetenekleri değerlendirme testidir. 20-25 arasındaki skorlar hafif, 10-19 arasındaki skorlar orta, 0-9 arasındaki skorlar ağır derecesini alır. Bir diğer evrelendirme sistemi ise “Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR)”dır. CDR evrelerinde 0, normal yaşlılığa; 0.5, hafif bilişsel bozukluğa (HBB); 1, erken evre demansa; 2, orta evre demansa; 3, ileri evre demansa karşılık gelmektedir [122].

Nöropsikometrik testler uygulandıktan sonra, mental duruma göre özür skoru hesaplanmaktadır. MMSE de sorulan soruların içeriği Şekil 4’te, CDR ise Şekil 5’te gösterilmiştir.

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bu gün ayın kaçı ()
 Hangi gündeyiz ()
 Hangi ülkede yaşıyoruz ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaçınca kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
 (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DIKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

- 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
 Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

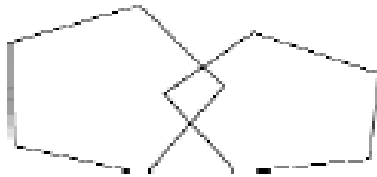
- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
 (Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
 b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
 "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ()
 c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
 "Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizde alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
 Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
 d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) ()

- e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan) ()
 f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



Şekil 4. MMSE

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
-------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Bozukluk				
	Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalmış; yeni materyal hızla kayboluyor	Ciddi unutkanlık; Yalnızca parçalar kalır
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoryantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoryante	Yalnızca kişilere oryante
Yargılama & Sorun çözme	Gündelik sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansı ile ilişkili yargılamalar iyi	Sorunları çözmede, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun çözemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İşte, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzysel bir bakışla normal görünüyor	Evin dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülebilecek kadar iyi görünüyor	Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülmeyecek kadar hasta görünüyor
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgiler son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterlik		Gayrete getirilmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyaların bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçırıyor

Diğer nedenlere bağlı olan bozuklukları değil, yalnızca kognitif kayba bağlı olarak daha önceki alışıldık düzeyden gerilemeyi puanlayınız.

Şekil 5. Klinik Demans Skorlaması (CDR)

2.2.8. Tedavi

Alzheimer hastalığının bugün için kesin bir tedavisi yoktur. Sadece semptomatik tedavi mevcuttur. Alzheimer hastalığının tedavisi için iki ilaç kategorisi onaylanmıştır: kolinesteraz inhibitörleri ve kısmi N-metil D-aspartat (NMDA) antagonistleri [123, 124].

2.2.8.1. Kolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri, asetilkolin seviyesini artırarak etki eder, sinir hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurmak için kullandıkları bir kimyasaldır ve öğrenme, hafıza ve bilişsel işlevler için önemlidir. Bu kategoriden 3 ilaç: donepezil, rivastigmin ve galantamin Alzheimer hastalığının tedavisi için FDA onaylıdır.

Donepezil, Alzheimer hastalığının tüm evrelerinde kullanılabilir. Galantamin ve rivastigmin, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Demans aşamasında tedavi için onaylanmıştır. Donepezil ve galantamin, asetilkolinesterazın hızlı, geri dönüşümlü inhibitörleridir. Rivastigmin, asetilkolinesteraz ve butirilkinesterazın yavaş, geri

dönüşümlü bir inhibitördür. Donepezil, günde tek doz kullanılması nedeniyle genellikle en çok tercih edilendir. Galantamin, günde iki kez tablet veya günde bir kez uzatılmış salımlı kapsül olarak mevcuttur. Son dönem böbrek hastalığında veya ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanılamaz. Rivastigmin, oral ve transdermal formülasyonda mevcuttur. Kolinesteraz inhibitörlerinin en yaygın yan etkileri mide-bağırsak benzeri bulantı, kusma ve ishaldir. Uyku bozuklukları donepezil ile daha sık görülür. Artmış vagal tonus nedeniyle bradikardiye neden olabileceği için özellikle kardiyak hastalık öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır [125].

2.2.8.2. Kısmi N-Metil D-Aspartat (NMDA) Antagonisti Memantin

Kısmi N-Metil D-aspartat (NMDA) antagonisti memantin, NMDA reseptörlerini bloke eder ve hücre içi kalsiyum birikimini yavaşlatır. Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Baş dönmesi, vücut ağrıları, baş ağrısı ve kabızlık sık görülebilen yan etkilerdir. Kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte alınabilir [126].

Alzheimer hastalığının orta ve geç evrelerinde sıklıkla görülen anksiyete, depresyon ve psikozu tedavi etmek de önemlidir. Antikolinerjik aktiviteleri nedeniyle trisiklik antidepresanlardan uzak durulması gerekmektedir. Antipsikotikler, yalnızca hasta veya bakıcı mevcut hastalık yükünü kaldıramayacak durumda ise veya akut ajitasyon durumu var ise kullanılır.

Çevresel ve davranışsal yaklaşımlar özellikle davranış problemlerinin yönetiminde faydalıdır. Tanıdık bir ortam sağlamak, kişisel rahatlığı izlemek, güvenlik nesneleri sağlamak, dikkati yeniden yönlendirmek, kapı kollarını kaldırmak ve yüzleşmekten kaçınmak gibi basit yaklaşımlar, davranışsal sorunların yönetiminde çok yardımcı olabilir.

Bakıcı yükünü en aza indirmek için güneş ışığına maruz kalma sağlanarak ve gündüz egzersizi sağlanarak hafif uyku bozuklukları azaltılabilir.

Tedavinin beklenen faydaları mütevazıdır. Önemli bir fayda yoksa veya dayanılmaz yan etkiler varsa tedavi durdurulmalı veya değiştirilmelidir.

Düzenli aerobik egzersizin Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir [125].

2.3. Hafif Kognitif Bozukluk (MCI)

Hafif kognitif bozukluk (MCI) normal yaşlanma ve AD arasında olduğu düşünülen klinik ara evredir. Alzheimer hastalığının bir formu olarak bu hastalık çoğu zaman demansa ilerler. İlk olarak Petersen ve arkadaşları tarafından 1999 yılında klinik olarak tanımlanmıştır. Burada esas nokta demans tanısı koyulacak düzeyde günlük yaşam aktiviteleri etkilenmemiştir. Bellek gibi bir veya birden fazla kognitif alandaki hafif bozulma ya da kişinin yaşına, sosyokültürel ve eğitim durumuna göre beklenenden fazla düzeyde kognitif yeteneklerde kısmi azalmayı göstermektedir [127-129].

Özellikle 60 yaşının üstündeki bireyler arasında MCI prevalansı %6.7 ile %25.2 arasında değişir. Prevalans yaş ile artarken, eğitim seviyesi arttıkça ters orantı göstermektedir. Erkeklerde daha sıktır. Hafif kognitif bozukluğu olan kişilerin demansa dönüşüm oranı, sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede daha yüksektir, bu nedenle bu hastalar esas hedef noktası olmaktadır. Altmış beş yaş üstü bireylerin her yıl yaklaşık %1-2 kadarında demans gelişirken, MCI olgularında bu oran %10-15 kadardır. Bu anlamda MCI'nin klinik olarak net şekilde belirlenmesi, bu evrede etkili olacak tedavilerle demansa ilerleyişin geciktirilmesi ya da önlenmesi, günümüzde Alzheimer hastalığının yükünün azaltılmasında temel bir hedef olarak görülmektedir [130, 131].

Hastanın subjektif şikâyetleri nöropsikolojik testlerde objektif olarak ortaya konabilmelidir. Ancak uygulama kolaylığı açısından tercih edilen kısa mental durum testleri (Mini Mental Durum Muayenesi, Kısa Kognitif Muayene, Montreal kognitif tarama testleri) demans şüphesi olan bireylerde kabaca tarama testleridir. Şüphelenilen kişilere detaylı nöropsikolojik testlerle değerlendirme gerekmektedir [132, 133].

2.3.1. Tanı kriterleri [134]

2014 yılında yayınlanan ve demans konusunda uzman olan kişilerin görüş birliğine dayanan MCI kriterleri aşağıdaki tabloda klinik özellikleriyle ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

1. Kognitif azalma

Kişinin daha önceki durumuna kıyasla kendisi, hastayı iyi bilen yakını iyi gözlemleyen klinisyeni tarafından farkedilen kognitif değişiklik

2. Bir veya daha fazla kognitif alanda etkilenme

Hastanın yaşına ve eğitim seviyesine göre beklenenden düşük performans sergilemesi, zamanla belirginleşmesi. Kognitif değişiklikler hafıza, eksekutif fonksiyonlar, dikkat, dil ve visuospatial yeteneklerin herhangi birinde veya birkaçında görülebilir. Hafıza etkilenimi (yeni bilgi kayıt etmede ve öğrenmede zorluk) özellikle AD'e progrese olabilecek hastalarda gözlenir.

3. Fonksiyonel aktivitelerdeki bağımsızlık korunması

MCI hastalarında fatura ödeme, yemek yapma, alışveriş önceye göre daha çok zaman alır ve daha fazla hata yapılır. Günlük yaşam aktiviteleri normaldir

4. Demans yokluğu

Kognitif değişikliklerin sosyal ve mesleki becerileri bozmayacak derecede hafif olması

2.4. Vaspin

Vaspin serin proteaz inhibitör ailesine (serpentin) ait olan ve 392-395 aminoasitten oluşan bir adipositokindir. Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki Vaspin Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı

antiaterosklerotik özelliği olan bir ajandır [135, 136]. Endotelyal progenitör hücreler (EPCs) kemik iliğinden köken alırlar. Bu hücreler periferel dönüşüme katılabilir ve olgun hücrelere diferansiasyon kapasitesi ile endotelyal onarım sürecine katılabilirler. EPCs difonksiyonu , hiperkolesterolemi, sigara içimi, diyabetes mellitus gibi birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile beraber görülmektedir [137]. Tip 1 veya tip 2 DM hastalarında EPCs' nin migrasyon ve proliferasyon kapasitesinin yanı sıra dolaşımdaki EPCs' lerin sayısı da azalır [138, 139].

EPC disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde en erken görülen olaylardan biridir. Yüksek plazma glukoz konsantrasyonları, EPC fonksiyonlarını bozar ve dolayısıyla aterosklerotik sürece gidiş başlar. Adipositlerden salınan adipokinler, inflamatuvar ve metebolik cevapta esas rolü oynarlar. Burada etkiyi hormon veya parakrin etki göstererek gerçekleştirirler. Vaspin tip 2 DM rat modellerinde insülin sensitizasyonu yapan adipokin olarak kabul edilen adipositokinlerden birisidir [140, 141].

Vaspin'in obezite ve DM'deki rolü tam olarak bilinmemektedir fakat yapılan çalışmalar sonucu artan Vaspin sekresyonu, obezite, insülin rezistansı ve onların ateroskleroz gibi komorbiditelerine karşı koruyucu bir mekanizma olmaktadır. Yine bazı çalışmalarda karotid stenoza hastalarda, son zamanlarda geçirilmiş iskemik olay ile düşük Vaspin seviyelerinin korele olduğu gösterilmiştir [142]. Vaspin geninin visseral yağ kitlesi ve tip 2 DM/ obezite riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [143, 144]. Yine bazı çalışmalar göstermiştir ki Vaspinin bazı alellerindeki motasyon ile metabolik sendrom arasında ilişki vardır [145]. Vaspin direk veya indirekt glukozu düşüren ve antioreksijenik yani yeme isteğine karşı etkisi olan proteinlerin bozulmasında rol oynayan proteazları inhibe eder [146].

Yüksek Vaspin serum konsantrasyonunun sistolik ve diastolik kan basıncı ile korele olduğu gösterilmiştir [147, 148]. Unstabil anjina pektorisli hastalarda periferel kan mononükleer hücrelerinde Vaspin plazma ve mRNA seviyeleri düşük bulunmuştur. Ciddi koroner arter hastalığı ile düşük Vaspin seviyeleri koreledir. İn vitro deneylerde Vaspinin endotelyal hücrelerde koruyucu etkisi gösterilmiştir [149, 150].

En çok üreme sisteminde overlerden salınımı olur. Daha sonra santral sinir sisteminde en çok; BOS'ta, iskelet-kas sisteminde kalp kasında, kan-immun sistemde; kemik iliği kök hücrelerinde ve az bir oranda plateletde, iç organlardan; midede, daha az oranda yağ dokusunda ve akciğerde, sekresyon yapan dokularda en çok meme sonra pankreas ve idrarda eksprese edilir [151].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Demans polikliniğinde düzenli takip edilen Alzheimer tipi Demans tanısı olan 30 hasta, MCI tanısı olan 30 hasta ve nöroloji polikliniğimize unutkanlık dışı sebeplerle başvuran, muayenede ve yapılan Mini Mental Test ile kognisyonun normal olduğu saptanan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma için belirlediğimiz dışlama kriterleri aşağıdaki maddelerde açıklanmıştır.

1. Demans dışında epilepsi, ensefalit gibi kognisyonu etkileyecek nörolojik bir hastalığı bulunma,
2. Deliryum durumunda olma,
3. Şizofreni gibi psikiyatrik bir hastalık için tedavi alıyor olma,
4. Diyabetes Mellitus, akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite öyküsü bulunma
5. Test değerlendirmesini etkileyecek ağır görme ve işitme kusuru olması

Olguların tamamında ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Hasta grupta unutkanlığın başlangıç zamanı, gelişme hızı, seyri sorgulandı. Öz geçmiş ve aile öyküsü araştırıldı. Demans evrelemesinde yaygın olarak kullanılan Klinik Demans Skorlaması (CDR)'ye göre Alzheimer ve MCI hastalarının evrelemesi yapıldı. Kognitif düzeyi belirlemek üzere sağlıklı ve hasta gruba eğitim durumuna göre Mini Mental Test uygulandı. Mini Mental Test uygulaması ve puanlamasını takiben katılımcıların bel çevreleri, boyları ve vücut ağırlıkları ölçüldü, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Tüm olgularda B12 vitamin düzeyi, tiroid stimüle edici hormon (TSH), tam kan sayımı, serum elektrolitleri, açlık glukoz ve HbA1c düzeyi ölçümü yapıldı. Böylelikle demans ayırıcı tanısında incelenmesi önerilen rutin kan tetkikleri incelendi, diyabet varlığı dışlandı.

3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Kriterleri karşılayan hastalardan ve sağlıklı kişilerden steril koşullarda en az 8 saat açlık sonrası sabah kanı alındı. Jelli tüplere toplanan kanların, soğutmalı santrifüjde 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen serum numuneleri -80 °C’ de saklandı. Çalışma SEA706Hu Cloud- Clone Corp Vaspın ELISA Kit ile yapıldı. ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile yapılan çalışma sonunda okuma işlemi için “Biotek ELx-800 microplate reader (Gen5 software)” cihazı, yıkayıcı olarak Bio-red PW 40 microplate washer kullanıldı ve serum vaspın seviyeleri ölçüldü.

3.3. Olgularda Tanısal Değerlendirme

Tipik Alzheimer tipi Demans ve MCI için IWG tarafından belirlenen 2014 yılında güncellenmiş kriterlere göre değerlendirilme yapıldı. Hastaların detaylı anamnezi alındı, hasta yakınları ile hasta hakkında görüşmeler gerçekleştirildi. Uygulanan mini mental teste göre hastalar gruplara ayrıldı. Sağlıklı grubun kognisyonunun normal olduğuna yapılan mini mental test ve alınan anamneze göre karar verildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi istatistiksel paket programlarından “SPSS 22.00” kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Kategorik veriler frekans (%) olarak, numerik veriler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Frekans, ortalama, standart sapma gibi belirleyici istatistiklerin yanı sıra one sample t-testi, independent t-testi testlerinden yararlanıldı. Korelasyon testi ve sıklık analizi ile veriler arası ilişkiler değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

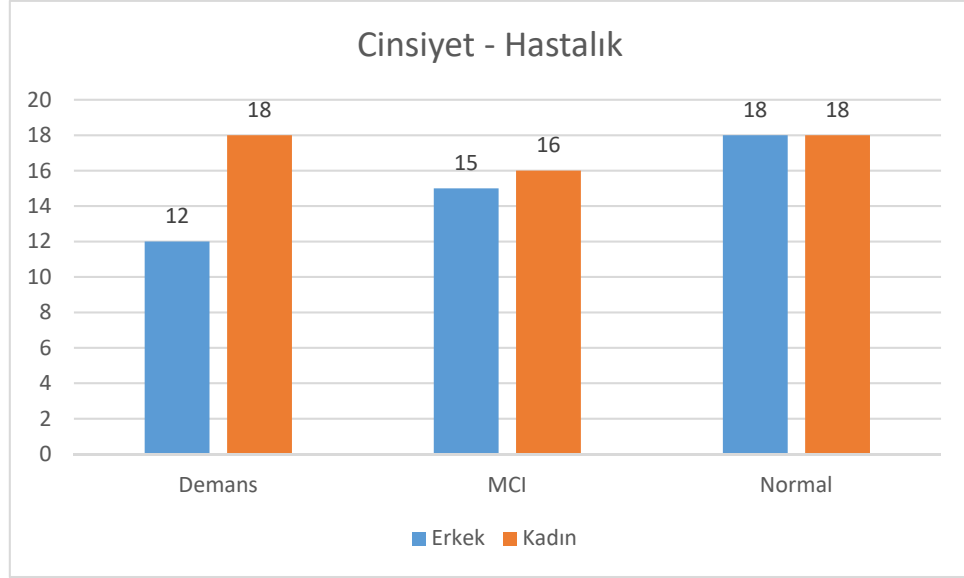
4. BULGULAR

4.1. Olguların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçları

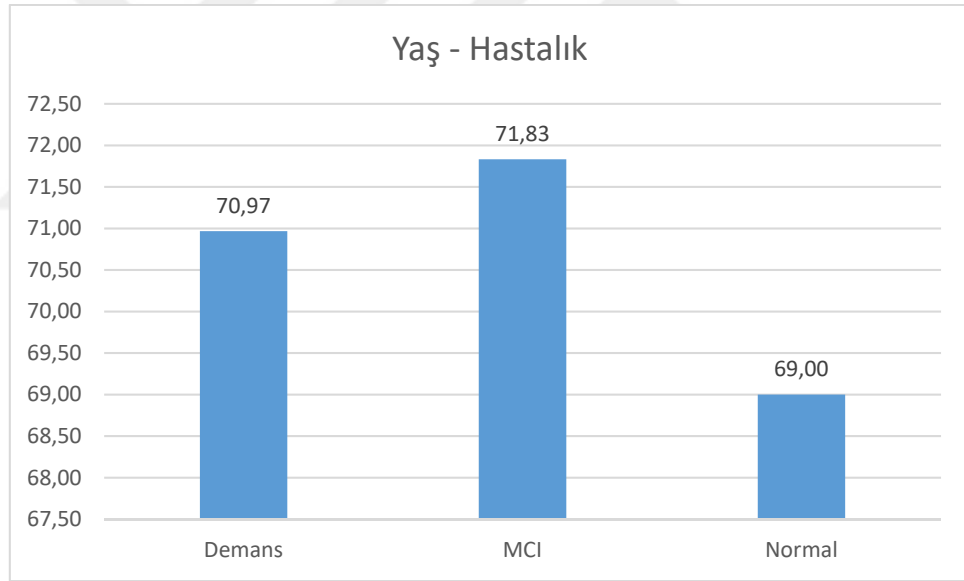
Çalışmaya 30 Alzheimer, 30 MCI, 30 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo-3 te gösterildi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin tamamı 60 yaş üzerindeydi. Katılımcıların 45'i (%50) kadın, 45'i (%50) erkekti (Şekil-6). Ortalama yaşları 70,6±5.12 yıl (Şekil-7), Ortalama eğitim süreleri 6,7 yıl (Şekil-8) olan bireylere eğitim durumlarına uygun olarak Mini Mental Test uygulandı. Mini Mental puanları ortalama 27 (11-30) idi (Şekil 9).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Demografik ve Laboratuvar Verileri

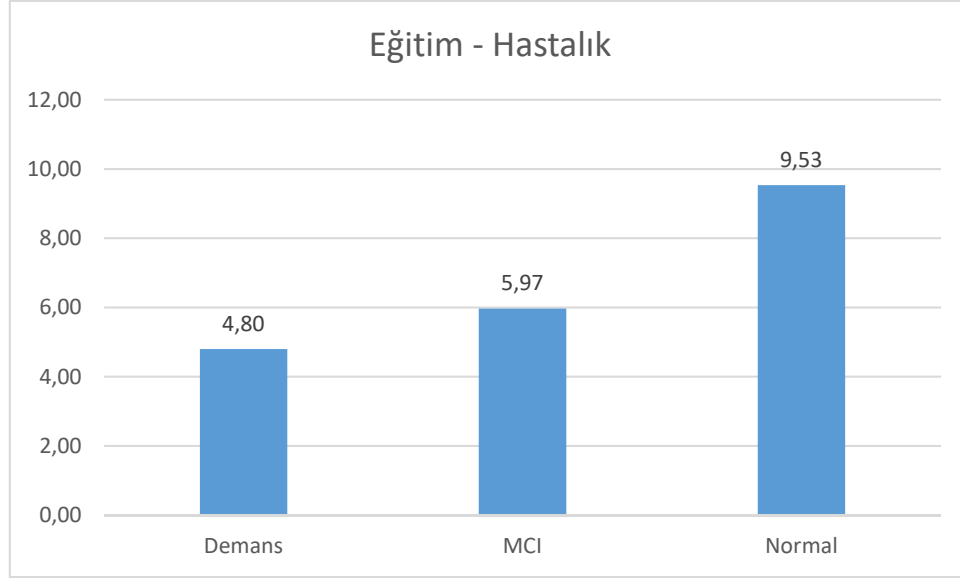
	Demans (n)	MCI (n)	Kontrol (n)	p
Cinsiyet				
Kadın	18	15	12	
Erkek	12	15	18	
Yaş	70,97±3,94	71,83±7,20	69±2,98	0,138
Sigara	0,27±0,45	0,43±0,50	0,53±0,51	0,00
Eğitim	4,8±4,44	5,97±4,33	9,53±4,03	0,00
BMI	27,62±3,49	27,29±3,26	27,60±3,07	0,915
MMT	19,43±3,95	27,10±1,06	30,0±0,0	0,00
HDL	49,97±12,75	52,23±15,64	46,20±10,86	0,28
LDL	138,90±41,36	139,50±39,64	113,80±33,22	0,01
D vitamini	15,75±5,36	25,45±11,41	27,83±8,3	0,00
Homa IR	2,69±3,28	1,61±1,26	2,20±2,23	0,478
Vaspin	0,58±0,58	0,53±0,23	0,48±0,27	0,33
Albumin	3,66±2,2	4,05±2,1	4,41±1,21	0,00
CRP	4,27±4,1	3,43±2,7	3,88±3,1	0,61
CRP/Albumin	0,82±0,41	0,380±,21	0,43±0,25	0,12



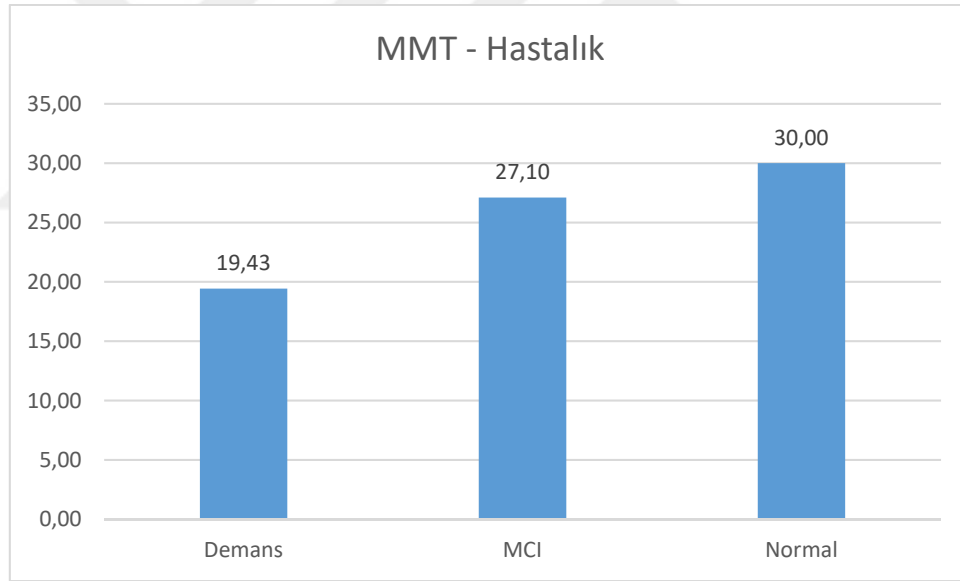
Şekil 6. Olguların demografik özellikleri



Şekil 7. Olguların Yaş Dağılımı

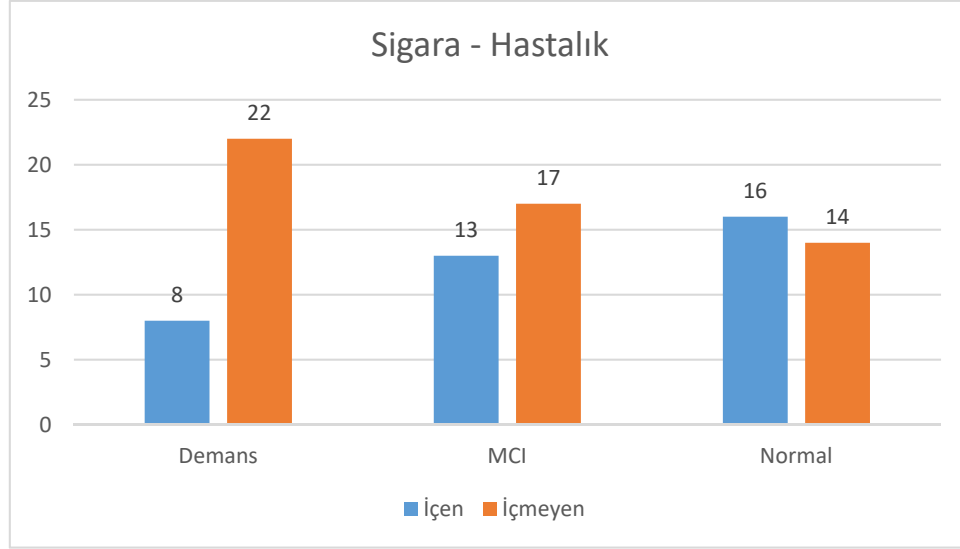


Şekil 8. Eğitim durumu ve hastalık ilişkisi



Şekil 9. Hastalık ve MMSE ilişkisi

AD, MCI ve sağlıklı kişilerin sigara kullanımı ve hastalık ilişkisi Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Sigara ve Hastalık ilişkisi

Vücut Kitle İndeksi (BMİ) Alzheimer Hastalarında ortalama 27,6; MCI da 27,2; kontrol grubunda ise 27,5 olarak bulundu. MMT Alzheimer Hastalarında ortalama 19,4; MCI da 27,1; kontrol grubunda 30 olarak bulundu. Serum D vitamini seviyeleri Alzheimer Hastalarında 15,5; MCI da 25,4, kontrol grubunda ise 27,8 olarak geldi (Tablo 4). Serum LDL düzeyleri Alzheimer Hastalarında ortalama 138,9; MCI hastalarında 136,5; kontrol grubunda ise 113,8 olarak geldi (Tablo 5). Serum HDL düzeyleri Alzheimer Hastalarında 49,9; MCI hastalarında 52,2; kontrol grubunda 46,2 olarak bulundu (Tablo 6). İnsülin direnci için bakılan HOMA-IR skorları ise Alzheimer Hastalarında 2,69; MCI da 1,61; kontrol grubunda ise 2,28 olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 4. D vitamini ve Hastalık ilişkisi

	D vitamini (ng/dl)	
	<30	>=30
Demans	30	0
	100,0%	0,0%
MCI	19	11
	63,3%	36,7%
Normal	19	11
	63,3%	36,7%
Toplam	68	22
	75,6%	24,4%

Serum D vitamini düzeyi için 30 ng/dl ve üstü normal olarak kabul edildi.

Tablo 5. Serum LDL düzeyi ve hastalık ilişkisi

	LDL	
	<160	>=160
Demans	20 66,7%	10 33,3%
MCI	24 80,0%	6 20,0%
Normal	26 86,7%	4 13,3%
Toplam	70 77,8%	20 22,2%

Serum LDL düzeyi 160 mg/dl ve üstü yüksek olarak kabul edildi

Tablo 6. Serum HDL düzeyi ve hastalık ilişkisi

	HDL	
	<40	>=40
Demans	7 23,3%	23 76,7%
MCI	6 20,0%	24 80,0%
Normal	11 36,7%	19 63,3%
Toplam	24 26,7%	66 73,3%

Serum HDL düzeyleri için 40 mg/dl altı düşük olarak kabul edildi

Tablo 7. HOMA-IR skoru ve hastalık ilişkisi

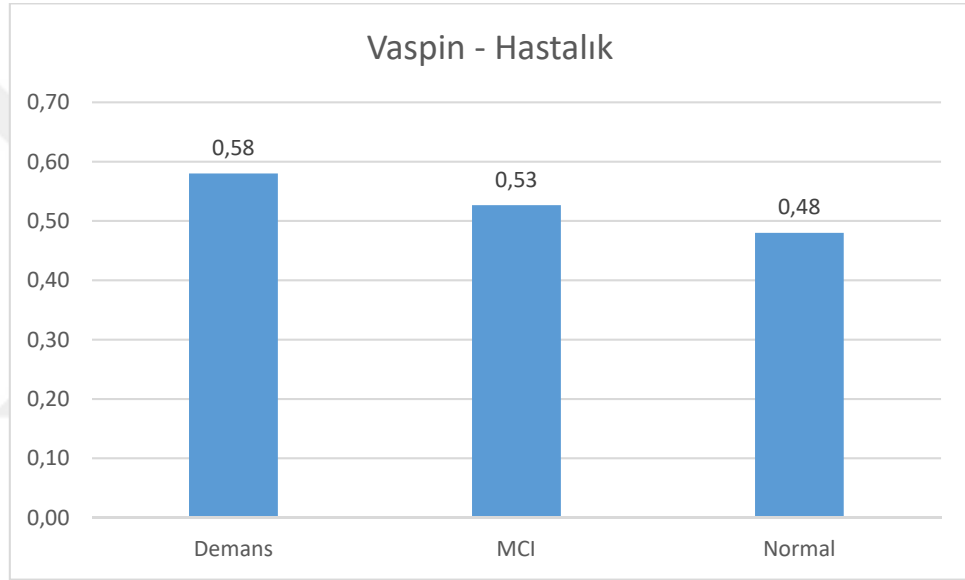
	HomaIr2	
	<2,5	>=2,5
Demans	24 80,0%	6 20,0%
MCI	25 83,3%	5 16,7%
Normal	19 63,3%	11 36,7%
Toplam	68 75,6%	22 24,4%

HOMA-IR skorlaması için 2,5 ve üstü yüksek olarak kabul edildi

4.2. Olguların Vaspın Hormonu Sonuçları

Çalışmamız sonucunda kontrol grubunda ortalama Vaspın değeri 0,48 ng/ml, MCI hastalarında 0,53 ng/dl, Alzheimer Hastalarında ise 0,58 ng/ml olarak bulundu (Şekil-11)

Yapılan korelasyon çalışmaları neticesinde serum Vaspın düzeyi ile Alzheimer, hafif kognitif bozukluk ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 11. Vaspın ve Hastalık ilişkisi

Yine serum vaspın düzeyi ve diğer parametreler HDL, LDL, BMİ, HOMA-IR, yaş ve cinsiyet, albümin, CRP ve CRP/albümin parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere Alzheimer hastalığı kronik, dejeneratif yıkıcı ve ilerleyici bir hastalıktır[15]. Bu hastalık için etyoloji henüz tam olarak aydınlatılamasa da hücrel inflamasyon ve oksidatif stres henüz güncelliğini koruyan ve daha fazla araştırılmayı gerektiren hipotezler olarak karşımıza çıkmaktadır[82].

Vaspin serin proteaz inhibitör ailesine ait yeni tanımlanan adipositokinlerden birisidir. Ailenin diğer üyelerinde olduğu gibi temel olarak oksidatif stres, insülin metabolizması, damar ve endotel bütünlüğü, ateroskleroz, kronik inflamasyon gibi birçok süreçte aktif rol oynadığı tespit edilmiş olup halen daha araştırılmaya devam edilen bir moleküldür[137, 146].

Vaspin ve demans üzerine herhangi bir spesifik çalışma yapılmamış olsa da diğer adiponektinler ile kognisyon ilişkisini inceleyen birçok çalışmadan esinlenerek bu çalışmayı gerçekleştirdik. Adiponektinlerin metabolik sendrom ve kronik inflamasyon ile ilişkisi aşikardır. Demans ve özellikle Alzheimer Hastalığında kronik inflamatuvar sürecin son zamanlarda üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda hedefimiz kronik inflamasyon ile AD ve MCI arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için vaspinin yeni bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmektir. Bu aşamada diyabetes mellituslu hastalar çalışmamızda dışlama kriterlerinde idi. Çalışmamızda serum Vaspin düzeyinin kognisyon, hafıza ile ilişkisini Alzheimer hastalığı ile MCI hastaları arasında farklılık olup olmadığını, ilerleyen dönemlerde olası biyobelirteç olarak erken tanı ve tedavide kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı hedefledik. Vaspinin metabolik durumlardan olası etkilenimini ortadan kaldırmak için Diyabetes Mellitus tanısı olan hastaları çalışmaya dahil etmedik. 30 sağlıklı, 30 MCI, 30 Alzheimer tipi demans hastasını çalışmaya dahil ettik.

Adipokinler, demans ve obezite arasındaki bağlantıyı irdelemek için birçok çalışma yapılmış, bazı çalışmalar anlamlı sonuçlar elde ederken bazı çalışmalar da pozitif ya da negatif korelasyon saptanamamıştır[152].

K. Kitagawa ve arkadaşları tarafından 466 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tüm demans hastalarında serum yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyi bakılmış, demans ile ilişki kurulamamıştır[153]. Michaud M ve arkadaşlarının İsveç'in Göteborg şehrinde yaptıkları 1462 kişinin katıldığı prospektif nüfus çalışmasında yaşları 38 ile 60 arasında olan bireyler 24 yıl boyunca izlenmiş olup serum leptin düzeyleri ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır[154]. Shimamura M ve arkadaşları tarafından Japonyada yapılan 20 vasküler demans, 40 yaş ile uyumlu kontrol grubunun olduğu toplam 60 kişilik çalışmada serum leptin düzeyleri ile vasküler demans arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir[155]. Fenton H ve arkadaşları tarafından ortalama yaşları 79 olan 785 demans tanısı olmayan bireyler 8,3 yıl boyunca gözlenmiş ve sonuç olarak yüksek leptin düzeylerinin Alzheimer ve Demans için ters ilişkide olduğu, yüksek serum leptin düzeyleri ile yüksek beyin volümü arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir[156]. Date I ve arkadaşları tarafından 2871 kişinin katıldığı ortalama yaşı 73,7 olan bireyler 4 yıl boyunca izlenmiş olup elde edilen verilere göre yüksek serum leptin düzeyi olanlarda bilişsel düşüş daha az oranda görülmekte, ters ilişkiden söz edilmektedir[157].

Manni L ve arkadaşları tarafından ortalama yaşı 76 olan 826 sağlam birey 13 yıl boyunca izlenmiş olup elde edilen verilere göre tüm nedenlere bağlı demans hastalarında normal gruba göre serum adiponektin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulundu[158]. Shimamura M ve arkadaşları tarafından Japonyada yapılan 20 vasküler demans, 40 yaş ile uyumlu kontrol grubunun olduğu toplam 60 kişilik çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile vasküler demans arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir[155]. Cattaneo A ve arkadaşlarının yaptığı ortalama yaşı 80 olan 890 bireyin katıldığı çalışma sonucunda MCI ve adiponektin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır[159].

Prince M ve arkadaşları [160], Plassman BL ve arkadaşları[161], Y Lee ve arkadaşları[162] başta olmak üzere sayısız yazıda sigaranın demans ve AH riskini artırdığı, kognisyonu olumsuz olarak etkilediği açıkça gösterilmiştir. Çalışmamızda aktif sigara içicilerini ve daha önceden sigara kullanıp bırakanları bir grupta ele aldık. Çalışmamızda AH hastalarında sigara içme oranı daha az olarak bulundu. Hastaların kognisyonunun alışveriş yapıp tütün ürünlerine ulaşmasındaki zorluk aşıkardır.

Renteria MA ve arkadaşlarının ortalama 4 yıl boyunca devam eden 983 katılımcı ile yaptığı çalışmada eğitim düzeyi ile demans görülme durumu arasında ters orantı vardı. Yine aynı çalışmada özellikle okur yazar olmayan hastalarda okur yazar olanlara göre demans gelişme riski 3 kat fazla olarak bulundu. Diğer referans aldığı birçok çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştu[163]. Çalışmamızda da yine beklenen sonuçlar elde edildi. AH, MCI ve kontrol gurubu arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı sonuçlar doğuracak derecede ters oran mevcuttu.

Akimoto M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama yaşı 82,6 olan 579 demansı olmayan birey 5 yıl boyunca izlenmiş olup BMI>25 olan bireylerde demans görülme oranı daha yüksek bulunmuştur[164]. Yi Qu ve arkadaşları demans hastalarında BMI çalışmalarının incelendiği bir metaanaliz yayımladı. Buna göre hastanın yaşıyla da ilintili olarak BMI arttıkça AH başta olmak üzere demans görülme sıklığı artmaktaydı[165]. Çalışmamızda gruplar arasında BMI’de anlamlı farklılık izlenmedi. Bu sonucun muhtemelen çalışmaya dahil edilen örneklemelerin eşlik eden hastalıkları, yaş ve çevresel faktörler gibi diğer etmenlerden etkilenmiş olması ve anlamlı farklılık çıkarabilecek kadar büyük örnekleme çalışılmamasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Wu Y ve arkadaşları Asya toplumu üzerine yaptığı bir metaanaliz çalışmasında serum yüksek LDL ve TG düzeylerinin AH için risk faktörü olacak düzeyde anlamlı olduğunu, yüksek HDL düzeylerinin de ters orantılı olduğunu göstermiş ve benzer çalışmalarla da bu durum desteklenmiştir[166]. Çalışmamızda gruplar arasında serum LDL ve HDL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bunun da yine çalışmaya dahil edilen grupların ek hastalıkları ve örneklem büyüklüğünün yetersiz olabileceğinden, ileri evre AH hastalarında gıda alımı ve beslenme yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Sultan S ve arkadaşlarının yaptığı derlemede açıkça gösterilmiştir ki birçok çalışma sonucunda serum düşük D vitamini ile Alzheimer Hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yetersiz D vitamini alımı ile kognitif bozukluk arasında ilişki kurulmuş olup patogeneze tam olarak açıklanamamıştır. Burada ilerleyen hastalık sonucu hastaların yetersiz D vitamini alımı da hipotezi diğer açıdan

desteklemektedir[167]. Çalışmamızda da beklenildiği üzere AH, MCI ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyi ile ters ilişkili olarak anlamlı sonuç çıktı. Hem mevcut örneklemimizin Doğu Anadolu bölgesinde nispeten daha az güneş gören coğrafyada bulunması, hem de hastalık ilerledikçe gıda alımının azalması AH olanlarda D vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük olmasına neden olmuş gibi görünmektedir.

Neth BJ ve arkadaşlarının yaptığı derlemede birçok çalışma gözden geçirilmiş olup elde edilen veriler ışığında insülin direnci artışı ile kognitif bozukluk arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmalarda özellikle hastaların diyabet olup olmamasına dikkat edilmemiş olup özellikle tip 2 diyabetli hastalarda hem insülin direncinin hem de AH hastalığının anlamlı derecede yüksek bulunmasına neden olmuştur[168]. Çalışmamızda ise serum vaspin düzeyini belirlediğimiz için bu değerden etkilenmesini önlemek amacıyla özellikle DM hastaları çalışma dışında tutulmuştur. Bu yüzden insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR skoru ile gruplarımız arasında anlamlı farklılık saptanmadığını düşünmekteyiz.

Salomon ALR ve arkadaşlarının yaptığı derleme sonucunda yapılan çalışmalar göstermiştir ki ileri evre demans hastalarının serum albümin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur[169]. İlerleyen hastalık evresine bağlı olarak gıda alımı azalmasının hastaların serum albümin düzeylerinde belirgin düşüklük olmasına neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da yine benzer şekilde serum albümin düzeyinde gruplar arasında anlamlı derecede farklılık izlendi. AH olanlarda MCI ve kontrol grubuna göre albümin düzeyi anlamlı derecede düşük bulundu.

Wichmann MA ve arkadaşlarının geniş popülasyonlu hazırladığı kohort çalışmasında kognisyonu normal olan 2422 kişi ile 1998 yılında başlanıp en son 2011 yılında 1947 kişi ile sonlandırılan çalışmada inflamatuvar belirteçler ile demans gelişme durumu arasındaki ilişki incelendi. Bu süre zarfında belli aralıklarla hastalara bilişsel testler yapıldı ve inflamatuvar belirteçler test edildi. Elde edilen sonuçlarda TNF-a ve IL-6 düzeyinin yüksekliği ile kognitif kayıp arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Serum C reaktif protein (CRP) düzeyi ile ise anlamlı sonuç elde edilemedi. Burada serum

CRP değerinin akut olaylardan daha fazla etkileniyor olması, yaşlılığa bağlı görülebilecek diğer durumlarda da plazma konsantrasyonunun çabuk etkilenmesi nedeni ile kognisyon için anlamlı bir gösterge olmadığına karar verildi[170]. Çalışmamızda da yine bu büyük kohort çalışması ile benzer sonuçlar elde edildi. Serum CRP ve yine akut enflamasyonun önemli göstergelerinden biri olan albümin/CRP oranları ile AH, MCI ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu belirteçlerin özellikle akut enflamasyon bulguları olması yine mevcut diğer hastalıklarda yükselmesi AH ve kongisyonda anlamlı bir belirteç olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Örneklem sayımızın az olması, metabolik sendromun diğer bileşenlerinin varlığı, serum Vaspın düzeyinin a karna sadece bir kez ölçülmüş olması, hastalarımızın ilaç kullanıyor olmaları çalışmamızın kısıtlamaları olarak dikkat çekmektedir. Yine de vaspinin kronik enflamasyonun bir göstergesi olması nedeniyle kognisyon üzerine etkisinin daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Beklenen yaşam süresinin uzaması ile birlikte başta Alzheimer Hastalığı olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Alzheimer Hastalığı hem hasta hem de yakınları için sağlık başta olmak üzere sosyoekonomik açıdan birçok zorluk ortaya çıkarmaktadır. Ne yazık ki bugünkü bilgilerimizle AH kesin tedavisi bulunmamakta bununla birlikte hastalık klinik belirti vermeden on yıllar öncesinde patofizyolojik geri dönüşümsüz değişiklikler başlamaktadır.

MCI günlük yaşam aktivitelerini etkilemeden kişinin kognisyonunda kayıpla ortaya çıkan tablodur. MCI hastalarının bir bölümünün ilerleyen dönemde AH ve diğer demans çeşitlerine dönüşebileceği göz önüne alındığında önemli bir hastalık grubunu oluşturduğu aşikardır.

AH ve MCI hastaları ne kadar erken evrede tanınır ise ilerleyişi, yıkıcı tabloyu yavaşlatmak nispeten daha mümkün olacaktır. Yapılan çalışmalar her geçen gün yeni biyobelirteçler bulmayı hedeflemekte hem hastalığın erken tanısını hem de mümkün olduğunca yeni tedavi seçeneklerini amaçlamaktadır.

Vaspin adipositokin ailesinin yeni keşfedilen üyelerinden birisi olarak dikkat çekmektedir. Aynı aileden diğer hormonlarla benzer etkisi olarak hem kronik inflamasyonda hem de tüm vücutta olduğu gibi santral sinir sistemi üzerinde de nöronal migrasyon ve hücre yıkımı üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir.

AH hastalığının patogenezinde birçok yeni mekanizma gündeme gelmekte olup özellikle kronik inflamasyonun nörodejenarasyonu hızlandırdığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda vaspinin bu kronik inflamasyon etkisinin AH ve MCI hastalarında anlamlı düzeyde farklılık oluşturup oluşturmayacağını inceledik. Üzerinde daha çok çalışmaya ihtiyaç olan ve daha detaylı parametrelerle incelenmesi gereken bu konunun hem erken tanı hem de tedavi şemasını değiştirebileceği, özellikle nörodejeneratif hastalıklarda yeni bir kapı açabileceğini ümit etmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Prince, M., et al., *Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia*. *Alzheimers Res Ther*, 2016. **8**(1): p. 23.
2. Livingston, G., et al., *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*. *Lancet*, 2020. **396**(10248): p. 413-446.
3. Petersen, R.C., et al., *Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome*. *Archives of Neurology*, 1999. **56**(3): p. 303-308.
4. Emmady, P.D. and P. Tadi, *Dementia*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
5. McKhann, G.M., et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & dementia*, 2011. **7**(3): p. 263-269.
6. Sendromu, G.İ.D., *Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar*. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kitabı, 2011.
7. Moyer, V.A., *Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Annals of internal medicine*, 2014. **160**(11): p. 791-797.
8. Arvanitakis, Z., R.C. Shah, and D.A. Bennett, *Diagnosis and management of dementia*. *Jama*, 2019. **322**(16): p. 1589-1599.
9. Corriveau, R.A., et al., *Alzheimer's Disease–Related Dementias Summit 2016: National research priorities*. *Neurology*, 2017. **89**(23): p. 2381-2391.
10. Gorelick, P.B., et al., *Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2011. **42**(9): p. 2672-2713.
11. Walker, Z., et al., *Lewy body dementias*. *The Lancet*, 2015. **386**(10004): p. 1683-1697.
12. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. *Neurology*, 2017. **89**(1): p. 88-100.
13. Bang, J., S. Spina, and B.L. Miller, *Frontotemporal dementia*. *The Lancet*,

2015. **386**(10004): p. 1672-1682.
14. Organization, W.H., *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. 2019.
 15. Goate, A., et al., *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. *Nature*, 1991. **349**(6311): p. 704-706.
 16. Hippus, H. and G. Neundörfer, *The discovery of Alzheimer's disease*. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2003. **5**(1): p. 101.
 17. Gurvit, H., et al., *The prevalence of dementia in an urban Turkish population*. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 2008. **23**(1): p. 67-76.
 18. Matthews, F.E., et al., *A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II*. *Nature communications*, 2016. **7**(1): p. 1-8.
 19. Talwar, P., et al., *Dissecting complex and multifactorial nature of Alzheimer's disease pathogenesis: a clinical, genomic, and systems biology perspective*. *Molecular neurobiology*, 2016. **53**(7): p. 4833-4864.
 20. Cuyvers, E. and K. Sleegers, *Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond*. *The Lancet Neurology*, 2016. **15**(8): p. 857-868.
 21. Hardy, J. and D. Allsop, *Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease*. *Trends in pharmacological sciences*, 1991. **12**: p. 383-388.
 22. De Jonghe, C., et al., *Pathogenic APP mutations near the γ -secretase cleavage site differentially affect $A\beta$ secretion and APP C-terminal fragment stability*. *Human molecular genetics*, 2001. **10**(16): p. 1665-1671.
 23. Eckman, C.B., et al., *A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of $A\beta$ 42 (43)*. *Human molecular genetics*, 1997. **6**(12): p. 2087-2089.
 24. Nilsberth, C., et al., *The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced $A\beta$ protofibril formation*. *Nature neuroscience*, 2001. **4**(9): p. 887-893.

25. Jonsson, T., et al., *A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline*. Nature, 2012. **488**(7409): p. 96-99.
26. Brunkan, A. and A. Goate, *Presenilin function and γ -secretase activity*. Journal of neurochemistry, 2005. **93**(4): p. 769-792.
27. Singleton, A.B., et al., *Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113–114ins presenilin-1 mutation*. Brain, 2000. **123**(12): p. 2467-2474.
28. Cruts, M., et al., *Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and-2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease*. Human molecular genetics, 1998. **7**(1): p. 43-51.
29. De Strooper, B., *Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease: Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease*. EMBO reports, 2007. **8**(2): p. 141-146.
30. Guerreiro, R., et al., *TREM2 variants in Alzheimer's disease*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(2): p. 117-127.
31. Corder, E.H., et al., *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science, 1993. **261**(5123): p. 921-923.
32. Harold, D., et al., *Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease*. Nature genetics, 2009. **41**(10): p. 1088-1093.
33. Farrer, L.A., et al., *Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis*. Jama, 1997. **278**(16): p. 1349-1356.
34. Jonsson, T., et al., *Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(2): p. 107-116.
35. Wiseman, A.W. and N. Popov, *An introduction to comparing comparative methodologies: A framework for understanding pitfalls and operationalizing promises*, in *Comparative Sciences: Interdisciplinary Approaches*. 2015, Emerald Group Publishing Limited.
36. Kimura, R., et al., *The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau*

- phosphorylation in Alzheimer disease*. Human molecular genetics, 2007. **16**(1): p. 15-23.
37. Duncombe, J., et al., *Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia*. Clinical Science, 2017. **131**(19): p. 2451-2468.
 38. Tsuruta, R. and Y. Oda, *A clinical perspective of sepsis-associated delirium*. Journal of intensive care, 2016. **4**(1): p. 1-7.
 39. Tsai, C.-H., et al., *Fracture as an independent risk factor of dementia: a nationwide population-based cohort study*. Medicine, 2014. **93**(26).
 40. Arnot, R., *A theory of frontal lobe function*. AMA Archives of Neurology & Psychiatry, 1952. **67**(4): p. 487-495.
 41. Passamonti, L., et al., *Neuroinflammation and functional connectivity in Alzheimer's disease: interactive influences on cognitive performance*. Journal of Neuroscience, 2019. **39**(36): p. 7218-7226.
 42. Stampfer, M., *Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links*. Journal of internal medicine, 2006. **260**(3): p. 211-223.
 43. de Bruijn, R.F. and M.A. Ikram, *Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease*. BMC medicine, 2014. **12**(1): p. 1-9.
 44. Uranga, R.M. and J.N. Keller, *Diet and age interactions with regards to cholesterol regulation and brain pathogenesis*. Current gerontology and geriatrics research, 2010. **2010**.
 45. Ott, A., et al., *Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study*. Neurology, 1999. **53**(9): p. 1937-1937.
 46. Armstrong, R.A., *Risk factors for Alzheimer's disease*. Folia Neuropathol, 2019. **57**(2): p. 87-105.
 47. Justice, N.J., *The relationship between stress and Alzheimer's disease*. Neurobiology of stress, 2018. **8**: p. 127-133.
 48. Cacciottolo, M., et al., *Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models*. Translational psychiatry, 2017. **7**(1): p. e1022-e1022.
 49. Sheng, M., B.L. Sabatini, and T.C. Südhof, *Synapses and Alzheimer's disease*.

- Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2012. **4**(5): p. a005777.
50. Duara, R., et al., *Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease*. Neurology, 2008. **71**(24): p. 1986-1992.
 51. Boeve, B.F., A.E. Lang, and I. Litvan, *Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia*. Annals of neurology, 2003.
 52. Braak, E. and H. Braak, *Alzheimer's disease: transiently developing dendritic changes in pyramidal cells of sector CA1 of the Ammon's horn*. Acta neuropathologica, 1997. **93**(4): p. 323-325.
 53. Masurkar, A.V., *Towards a circuit-level understanding of hippocampal CA1 dysfunction in Alzheimer's disease across anatomical axes*. Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism, 2018. **8**(1).
 54. Thal, D.R., et al., *Neuropathology and biochemistry of A β and its aggregates in Alzheimer's disease*. Acta neuropathologica, 2015. **129**(2): p. 167-182.
 55. Ries, M. and M. Sastre, *Mechanisms of A β clearance and degradation by glial cells*. Frontiers in aging neuroscience, 2016. **8**: p. 160.
 56. Aizenstein, H.J., et al., *Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly*. Archives of neurology, 2008. **65**(11): p. 1509-1517.
 57. Katzman, R., et al., *Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1988. **23**(2): p. 138-144.
 58. Price, J.L. and J.C. Morris, *Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1999. **45**(3): p. 358-368.
 59. Hulette, C.M., et al., *Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals*. Journal of neuropathology and experimental neurology, 1998. **57**(12): p. 1168-1174.
 60. Irwin, D.J., *Tauopathies as clinicopathological entities*. Parkinsonism &

- related disorders, 2016. **22**: p. S29-S33.
61. Terry, R.D., et al., *Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1991. **30**(4): p. 572-580.
 62. Lublin, A. and C. Link, *Alzheimer's disease drug discovery: in vivo screening using Caenorhabditis elegans as a model for β -amyloid peptide-induced toxicity*. Drug Discovery Today: Technologies, 2013. **10**(1): p. e115-e119.
 63. Dawkins, E. and D.H. Small, *Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease*. Journal of neurochemistry, 2014. **129**(5): p. 756-769.
 64. Zhang, Y.-w., et al., *APP processing in Alzheimer's disease*. Molecular brain, 2011. **4**(1): p. 1-13.
 65. McKee, A.C., et al., *Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2006. **65**(6): p. 621-630.
 66. Gylys, K.H., et al., *Synaptic changes in Alzheimer's disease: increased amyloid- β and gliosis in surviving terminals is accompanied by decreased PSD-95 fluorescence*. The American journal of pathology, 2004. **165**(5): p. 1809-1817.
 67. Shao, C.Y., et al., *Postsynaptic degeneration as revealed by PSD-95 reduction occurs after advanced $A\beta$ and tau pathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease*. Acta neuropathologica, 2011. **122**(3): p. 285-292.
 68. Harwell, C.S. and M.P. Coleman, *Synaptophysin depletion and intraneuronal $A\beta$ in organotypic hippocampal slice cultures from huAPP transgenic mice*. Molecular neurodegeneration, 2016. **11**(1): p. 1-16.
 69. Viola, K.L. and W.L. Klein, *Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis*. Acta neuropathologica, 2015. **129**(2): p. 183-206.
 70. Cleary, J.P., et al., *Natural oligomers of the amyloid- β protein specifically disrupt cognitive function*. Nature neuroscience, 2005. **8**(1): p. 79-84.
 71. Kent, S.A., T.L. Spires-Jones, and C.S. Durrant, *The physiological roles of tau*

- and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics*. Acta neuropathologica, 2020: p. 1-31.
72. Iqbal, K., et al., *Tau in Alzheimer disease and related tauopathies*. Current Alzheimer Research, 2010. **7**(8): p. 656-664.
 73. Gao, Y., et al., *Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies*. Current Alzheimer Research, 2018. **15**(3): p. 283-300.
 74. Combs, B., et al., *Tau and axonal transport misregulation in tauopathies*. Advances in experimental medicine and biology, 2019. **1184**: p. 81.
 75. Allen, B., et al., *Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein*. Journal of Neuroscience, 2002. **22**(21): p. 9340-9351.
 76. Noble, W., A.M. Pooler, and D.P. Hanger, *Advances in tau-based drug discovery*. Expert opinion on drug discovery, 2011. **6**(8): p. 797-810.
 77. Hoover, B.R., et al., *Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration*. Neuron, 2010. **68**(6): p. 1067-1081.
 78. De Wit, J. and A. Ghosh, *Specification of synaptic connectivity by cell surface interactions*. Nature Reviews Neuroscience, 2016. **17**(1): p. 4-4.
 79. Pickett, E.K., et al., *Amyloid beta and tau cooperate to cause reversible behavioral and transcriptional deficits in a model of Alzheimer's disease*. Cell reports, 2019. **29**(11): p. 3592-3604. e5.
 80. Spires-Jones, T.L. and B.T. Hyman, *The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease*. Neuron, 2014. **82**(4): p. 756-771.
 81. Swerdlow, R.H., J.M. Burns, and S.M. Khan, *The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis*. Journal of Alzheimer's Disease, 2010. **20**(s2): p. S265-S279.
 82. Cenini, G. and W. Voos, *Mitochondria as potential targets in Alzheimer disease therapy: an update*. Frontiers in pharmacology, 2019. **10**: p. 902.
 83. Vetrivel, K.S. and G. Thinakaran, *Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2010. **1801**(8): p. 860-867.
 84. Swerdlow, R.H., *Pathogenesis of Alzheimer's disease*. Clinical interventions

- in aging, 2007. **2**(3): p. 347.
85. Du, H., et al., *Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(43): p. 18670-18675.
 86. Tamagno, E., et al., *Oxidative stress activates a positive feedback between the γ - and β -secretase cleavages of the β -amyloid precursor protein*. Journal of neurochemistry, 2008. **104**(3): p. 683-695.
 87. Smythe, G., et al., *Rapid bidirectional effects of insulin on hypothalamic noradrenergic and serotonergic neuronal activity in the rat: role in glucose homeostasis*. Endocrinology, 1985. **117**(4): p. 1590-1597.
 88. Velliquette, R.A., T. O'Connor, and R. Vassar, *Energy inhibition elevates β -secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis*. Journal of Neuroscience, 2005. **25**(47): p. 10874-10883.
 89. Goyal, M.S., et al., *Loss of brain aerobic glycolysis in normal human aging*. Cell metabolism, 2017. **26**(2): p. 353-360. e3.
 90. Shah, K., S. DeSilva, and T. Abbruscato, *The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's disease*. International journal of molecular sciences, 2012. **13**(10): p. 12629-12655.
 91. Ding, F., et al., *Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer's mouse brain: implication for bioenergetic intervention*. PloS one, 2013. **8**(11): p. e79977.
 92. Suh, S.W., et al., *Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia*. Journal of Neuroscience, 2003. **23**(33): p. 10681-10690.
 93. Wang, J., et al., *Acute exposure to low glucose rapidly induces endothelial dysfunction and mitochondrial oxidative stress: role for AMP kinase*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2012. **32**(3): p. 712-720.
 94. Durrant, C.S., et al., *Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling*. Cell death & disease, 2020. **11**(2): p. 1-15.
 95. Roher, A.E., et al., *Cerebral blood flow in Alzheimer's disease*. Vascular health

- and risk management, 2012. **8**: p. 599.
96. Navarro-Dorado, J., et al., *Vascular Dysfunction in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease: Effects of CB1R and CB2R Cannabinoid Agonists*. *Frontiers in neuroscience*, 2016. **10**: p. 422.
 97. Lee, J.W., et al., *Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation*. *Journal of neuroinflammation*, 2008. **5**(1): p. 1-14.
 98. Sheppard, O., M.P. Coleman, and C.S. Durrant, *Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation induces presynaptic disruption through a direct action on brain tissue involving microglia-derived interleukin 1 beta*. *Journal of neuroinflammation*, 2019. **16**(1): p. 1-13.
 99. Chen, Y.-Y., et al., *Resveratrol attenuates subacute systemic inflammation-induced spatial memory impairment via inhibition of astrocyte activation and enhancement of synaptophysin expression in the hippocampus*. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2017. **47**(1): p. 17-24.
 100. Rao, J.S., et al., *Neuroinflammation and synaptic loss*. *Neurochemical research*, 2012. **37**(5): p. 903-910.
 101. Sheng, J.G., et al., *Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid β peptide in APPswe transgenic mice*. *Neurobiology of disease*, 2003. **14**(1): p. 133-145.
 102. Wang, L.-M., et al., *Lipopolysaccharide endotoxemia induces amyloid- β and p-tau formation in the rat brain*. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2018. **8**(2): p. 86.
 103. Neniskyte, U., J.J. Neher, and G.C. Brown, *Neuronal death induced by nanomolar amyloid β is mediated by primary phagocytosis of neurons by microglia*. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. **286**(46): p. 39904-39913.
 104. Stalder, M., et al., *Association of microglia with amyloid plaques in brains of APP23 transgenic mice*. *The American journal of pathology*, 1999. **154**(6): p. 1673-1684.
 105. Bolmont, T., et al., *Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance*. *Journal of Neuroscience*, 2008. **28**(16): p. 4283-4292.

106. Yang, W., et al., *Neutrophils promote the development of reparative macrophages mediated by ROS to orchestrate liver repair*. Nature communications, 2019. **10**(1): p. 1-14.
107. Flohé, L., et al., *Redox regulation of NF-kappa B activation*. Free Radical Biology and Medicine, 1997. **22**(6): p. 1115-1126.
108. Bemiller, S.M., et al., *TREM2 deficiency exacerbates tau pathology through dysregulated kinase signaling in a mouse model of tauopathy*. Molecular neurodegeneration, 2017. **12**(1): p. 1-12.
109. Morales, I., et al., *Tau oligomers and fibrils induce activation of microglial cells*. Journal of Alzheimer's Disease, 2013. **37**(4): p. 849-856.
110. Lastres-Becker, I., et al., *Fractalkine activates NRF2/NFE2L2 and heme oxygenase 1 to restrain tauopathy-induced microgliosis*. Brain, 2014. **137**(1): p. 78-91.
111. Vogels, T., A.-N. Murgoci, and T. Hromádka, *Intersection of pathological tau and microglia at the synapse*. Acta neuropathologica communications, 2019. **7**(1): p. 1-25.
112. Jay, T.R., et al., *TREM2 deficiency eliminates TREM2⁺ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models* TREM2 expression and function in AD. The Journal of experimental medicine, 2015. **212**(3): p. 287-295.
113. Harris, L.D., S. Jasem, and J.D. Licchesi, *The Ubiquitin System in Alzheimer's*. Proteostasis and Disease: From Basic Mechanisms to Clinics, 2020. **1233**: p. 195.
114. Liu, J. and L. Li, *Targeting autophagy for the treatment of Alzheimer's disease: challenges and opportunities*. Frontiers in molecular neuroscience, 2019. **12**: p. 203.
115. Yin, R.-H., J.-T. Yu, and L. Tan, *The role of SORL1 in Alzheimer's disease*. Molecular neurobiology, 2015. **51**(3): p. 909-918.
116. Babic, T., *The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1999. **67**(4): p. 558-558.
117. Craig, L.A., N.S. Hong, and R.J. McDonald, *Revisiting the cholinergic*

- hypothesis in the development of Alzheimer's disease*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2011. **35**(6): p. 1397-1409.
118. Hardy, J., *A hundred years of Alzheimer's disease research*. Neuron, 2006. **52**(1): p. 3-13.
 119. Dubois, B., et al., " *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria.*": Correction. 2014.
 120. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-939.
 121. Sano, M. and C. Weber, *Psychological evaluation and nonpharmacologic treatment and management of Alzheimer's disease*. Handbook of dementia: Psychological, neurological, and psychiatric perspectives, 2003: p. 25.
 122. Golomb, J., A. Kluger, and S.H. Ferris, *Mild cognitive impairment: historical development and summary of research*. Dialogues in clinical neuroscience, 2004. **6**(4): p. 351.
 123. Hussein, W., et al., *Synthesis and biological evaluation of new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*. Molecules, 2018. **23**(8): p. 2033.
 124. Leblhuber, F., et al., *Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study*. Current Alzheimer Research, 2018. **15**(12): p. 1106-1113.
 125. Kumar, A., et al., *Alzheimer disease*. 2018.
 126. Khoury, R., et al., *The role of 5 HT6-receptor antagonists in Alzheimer's disease: an update*. Expert opinion on investigational drugs, 2018. **27**(6): p. 523-533.
 127. Petersen, R.C., et al., *Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2018. **90**(3): p. 126-135.
 128. Prestia, A., et al., *Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease*. Neurology, 2013. **80**(11): p. 1048-1056.

129. Suzuki, T., et al., *A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment*. PloS one, 2013. **8**(4): p. e61483.
130. Gauthier, S., et al., *Mild cognitive impairment*. The lancet, 2006. **367**(9518): p. 1262-1270.
131. Manly, J.J., et al., *Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2008. **63**(4): p. 494-506.
132. Gagnon, G., et al., *Correcting the MoCA for education: effect on sensitivity*. Canadian journal of neurological sciences, 2013. **40**(5): p. 678-683.
133. Nelson, A.P. and M.G. O'Connor, *Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective*. CNS spectrums, 2008. **13**(1): p. 56-64.
134. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2004. **10**(1): p. 9-28.
135. Sun, N., H. Wang, and L. Wang, *Vaspin alleviates dysfunction of endothelial progenitor cells induced by high glucose via PI3K/Akt/eNOS pathway*. International journal of clinical and experimental pathology, 2015. **8**(1): p. 482.
136. Jung, C.H., et al., *Vaspin increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethylarginine in vascular endothelial cells*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52346.
137. Hill, J.M., et al., *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(7): p. 593-600.
138. Fadini, G.P., et al., *Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(9): p. 1449-1457.
139. Van den Oever, I.A., et al., *Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus*. Mediators of inflammation, 2010. **2010**.
140. Wozniak, S.E., et al., *Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article*. Digestive diseases and sciences, 2009. **54**(9): p. 1847-1856.
141. Hida, K., et al., *Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity*. Proceedings of the national

- academy of sciences, 2005. **102**(30): p. 10610-10615.
142. Aust, G., et al., *Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. Atherosclerosis*, 2009. **204**(1): p. 262-266.
 143. Müssig, K., et al., *RARRES2, encoding the novel adipokine chemerin, is a genetic determinant of disproportionate regional body fat distribution: a comparative magnetic resonance imaging study. Metabolism*, 2009. **58**(4): p. 519-524.
 144. Kempf, K., et al., *Vaspin (SERPINA12) genotypes and risk of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA studies. Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2010. **118**(03): p. 184-189.
 145. Mehanna, E.T., et al., *Association of chemerin Rs17173608 and vaspin Rs2236242 gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. Endocrine research*, 2016. **41**(1): p. 43-48.
 146. Blüher, M., *Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. Endocrine*, 2012. **41**(2): p. 176-182.
 147. Kukla, M., et al., *Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. Scandinavian journal of gastroenterology*, 2010. **45**(2): p. 235-242.
 148. Youn, B.-S., et al., *Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes*, 2008. **57**(2): p. 372-377.
 149. Li, H.L., et al., *Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris. Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2011. **49**(9): p. 1547-1554.
 150. Jung, C.H., et al., *Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. Biochemical and biophysical research communications*, 2011. **413**(2): p. 264-269.
 151. Lin, Y., et al., *Vaspin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting ER stress-induced macrophage apoptosis in apoE^{-/-} mice. Molecular medicine reports*, 2016. **13**(2): p. 1509-1516.
 152. Kiliaan, A.J., I.A. Arnoldussen, and D.R. Gustafson, *Adipokines: a link between obesity and dementia? The Lancet Neurology*, 2014. **13**(9): p. 913-923.

153. Kitagawa, K., et al., *Serum high-molecular-weight adiponectin level and incident dementia in patients with vascular risk factors*. European journal of neurology, 2016. **23**(3): p. 641-647.
154. Michaud, M., et al., *Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases*. Journal of the American Medical Directors Association, 2013. **14**(12): p. 877-882.
155. Shimamura, M., et al., *Development of nucleic acid drugs for neurological disorders*. Current topics in medicinal chemistry, 2012. **12**(15): p. 1621-1629.
156. Fenton, H., et al., *Hepatocyte growth factor (HGF/SF) in Alzheimer's disease*. Brain research, 1998. **779**(1-2): p. 262-270.
157. Date, I., et al., *Hepatocyte growth factor improved learning and memory dysfunction of microsphere-embolized rats*. Journal of neuroscience research, 2004. **78**(3): p. 442-453.
158. Manni, L., et al., *Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications*. Growth factors, 2013. **31**(4): p. 115-122.
159. Cattaneo, A. and P. Calissano, *Nerve growth factor and Alzheimer's disease: new facts for an old hypothesis*. Molecular neurobiology, 2012. **46**(3): p. 588-604.
160. Prince, M., et al., *World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors*. 2014.
161. Plassman, B.L., et al., *Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life*. Annals of internal medicine, 2010. **153**(3): p. 182-193.
162. Lee, Y., et al., *Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults*. International psychogeriatrics, 2010. **22**(2): p. 174-187.
163. Rentería, M.A., et al., *Illiteracy, dementia risk, and cognitive trajectories among older adults with low education*. Neurology, 2019. **93**(24): p. e2247-e2256.
164. Akimoto, M., et al., *Hepatocyte growth factor as an enhancer of nmda currents and synaptic plasticity in the hippocampus*. Neuroscience, 2004. **128**(1): p. 155-162.
165. Qu, Y., et al., *Association of body mass index with risk of cognitive impairment*

- and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2020. **115**: p. 189-198.
166. Wu, Y., et al., *Prediction of Alzheimer's disease with serum lipid levels in Asian individuals: A meta-analysis.* Biomarkers, 2019. **24**(4): p. 341-351.
167. Sultan, S., et al., *Low vitamin d and its association with cognitive impairment and dementia.* Journal of aging research, 2020. **2020**.
168. Neth, B.J. and S. Craft, *Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages.* Frontiers in aging neuroscience, 2017. **9**: p. 345.
169. Salomon, A.L.R. and M.C.G. Novaes, *Outcomes of enteral nutrition for patients with advanced dementia—A systematic review.* The journal of nutrition, health & aging, 2015. **19**(2): p. 169-177.
170. Wichmann, M.A., et al., *Long-term systemic inflammation and cognitive impairment in a population-based cohort.* Journal of the American Geriatrics Society, 2014. **62**(9): p. 1683-1691.