

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**HAFİF EVRE ALZHEİMER DEMANS, HAFİF BİLİŞSEL
BOZUKLUK ve SUBJEKTİF UNUTKANLIĞI OLAN YAŞLI
HASTALARDA PLAZMA SOLUBL ÜROKİNAZ-TİP
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (suPAR)
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem Çetiner Batun

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NEŞE KOCABAŞOĞLU

İSTANBUL - 2016

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Alaattin Duran'a, tezimin hazırlanışında gösterdiği yardımsever ve destekleyici tutumundan dolayı tez danışmanım olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Neşe Kocabaşoğlu'na, tezimin her aşamasında sunduğu desteğin yanında asistanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime sağladığı katkılardan ve akademik teşvikinden dolayı Sayın Prof. Dr. Hacı Murat Emül'e ve uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmış olmanın kattıklarından dolayı Uzm. Dr. Cana Aksoy Poyraz ve Uzm. Dr. Burç Çağrı Poyraz'a,

Yükümüzü birlikte paylaşarak bölüştüğümüz tez arkadaşım Dr. Gözde Gültekin'e,

Dört yıl süresince keyifli bir ortamda, öğrenerek, dönüşerek, dayanışma ile çalışma fırsatı bulabildiğim tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda kullanılan nöropsikolojik testleri sabırla uygulayan Sayın Psk. Funda Engin Akcan'a, kullanılan biyolojik materyallerin işlenmesi ve saklanması sürecinde yardımcı olan Mikrobiyoloji Uzmanı Nur Hondur ve tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına; kanların alınması sürecindeki emeğinden dolayı Sayın Vildan Yiğit'e,

Sağladıkları samimi, destekleyici ve huzurlu çalışma koşulları ve arkadaşlıkları ile dört yılımı ve tüm nöbetlerimi keyifle geçirdiğim hemşirelere, psikologlara, sekreterlere, sağlık ve temizlik personellerine, güvenlik görevlilerine,

Hayatım boyunca yanımda olduklarını bildiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anne ve babama, sıcacık enerjisi ile kardeşime ve 'kızkardeşliğine', öykü ve düş ortağım, can katan Sidar'a teşekkür ederim..

Dr. Gizem Çetiner Batun

Haziran 2016-İstanbul

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
2.1. Subjektif Unutkanlık.....	3
2.2. Hafif Bilişsel Bozukluk.....	
4	
2.3. Alzheimer Hastalığı.....	
5	
2.4. Alzheimer Hastalığı Tanı ve Evrelendirme	
6	
2.5.Alzheimer Hastalığı Genetik Kökeni ve Risk Faktörleri.....	8
2.6. Alzheimer Hastalığı Patogenezi.....	
9	
2.7. Alzheimer Hastalığı ve İnflamasyon.....	
9	
2.8. Solubl Urokinaz Tip Plazminojen Aktivatör Reseptörü.....	
15	

3. YÖNTEM VE GEREÇLER	20
3.1. Örneklem	20
3.2. Veri Toplama Araçları	22
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	22
3.2.2. Mini Mental Test	22
3.2.3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği	23
3.2.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği	23
3.2.5. Hachinski İskemi Skalası	24
3.2.6. Nöropsikolojik Test Bataryasında Kullanılan Testler	24
3.3. Laboratuvar Yöntemleri	28
3.4. Ölçümler	29
Antropometrik	
3.5. İstatistiksel İncelemeler	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	62
EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	62
EK 2. STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST	64
EK 3. KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	65

EK	4.	GERİATRİK	DEPRESYON
ÖLÇEĞİ.....			66
EK	5.	HACHİNSKİ	İSKEMİ
.....			67
EK	6.	SÖZEL	BELLEK
TESTİ.....			67
EK	7.	MANTIKSAL	BELLEK
TESTİ.....			69
EK	8.	STROOP	RENK
TESTİ.....			70
EK	9.	SAYI	MENZİLİ
TESTİ.....			71
EK	10.	İKİLİ BENZERLİKLER	TESTİ.....
			72
EK	11.	ŞEKİL	KOPYALAMA
TESTİ.....			73
EK	12.	BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU.....	74

III. KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid β
AH	: Alzheimer Hastalığı
ANOVA	: Varyans Analizi
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CCL	: C Kemokin Ligand
CCR	: C Kemokin Reseptör
CDR	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
GDS	: Geriatrik Depresyon Skalası
GYA	: Günlük Yaşam Aktiviteleri
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
HDL	: Yüksek Dansiteli Protein
HİS	: Hachinski İskemi Skalası
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
KVH	: Kardiyo-Vasküler Hastalık
MMT	: Mini Mental Test

- MS4A4A** : Human Membrane-Spanning 4-domains, subfamily A, member 4
- NIA-AA** : Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Birliği
- PIB** : Pittsburg Bileşeni B
- PICALM** : Fosfatidilinozitol Bağlayan Klatrin Düzeneci Proteini
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- suPAR** : solubl Urokinaz-tip Plasminogen Aktivator Reseptörü
- TLR** : Toll Benzeri Reseptörler
- TNF- α** : Tümör Nekrozis Faktör alfa
- TREM 2** : Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2
- uPA** : Urokinaz Plasminojen Aktivatörü
- uPAR** : Urokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-V- Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri	6
Tablo 2. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	31
Tablo 3. Hastaların Klinik Özelliklerinin Ortalama Değerleri.....	32
Tablo 4. Hastaların Metabolik Sendrom Parametreleri ve Beden Kitle İndeksi Açısından Karşılaştırılması.....	33
Tablo 5. Hastaların İnflamasyonla İlişkili Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması.....	34
Tablo 6. Hastaların Sedimentasyon Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 7. Hastalara Uygulanan Nöropsikolojik Batarya Verilerinin Karşılaştırılması....	36
Tablo 8. Hastaların Plazma suPAR Düzeylerinin Ortalama Değerleri	37

V. ÖZET

HAFİF EVRE ALZHEİMER DEMANS, HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK ve SUBJEKTİF UNUTKANLIĞI OLAN YAŞLI HASTALARDA PLAZMA SOLUBL ÜROKİNAZ-TİP PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (suPAR) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gizem Çetiner Batun

Amaç: Alzheimer Hastalığı patogeneğinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. suPAR molekülü inflamatuvar etkinliği yansıtır. Bu çalışmada amacımız, yeni tanı konmuş, tedavi başlanmamış hafif bilişsel bozukluk, hafif evre Alzheimer hastaları ve subjektif unutkanlığı olanlarda plazma suPAR düzeylerini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamıza 32 subjektif unutkanlık, 31 hafif bilişsel bozukluk ve 29 hafif evre Alzheimer Hastalığı olan 92 hasta alınmıştır. Katılımcılar öncelikle mini mental test, klinik demans derecelendirme ölçeği, geriatrik depresyon ölçeği ve Hachinski iskemi skalası ile taranmış, ardından sözel bellek süreçleri, sayı menzili, sözel akıcılık, mantıksal bellek, Stroop ve saat çizme testleri uygulanmıştır. Plazma suPAR seviyeleri ELİSA kit kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 74.13 ± 6.50 yıl bulundu. Sigara kullanımı subjektif unutkanlık ve Alzheimer Hastalığı grubunda hafif bilişsel bozukluk grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p=0.049$). suPAR düzeyi subjektif unutkanlık grubunda hafif bilişsel bozukluk grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmışken ($p=0.014$), subjektif unutkanlık ve Alzheimer Hastalığı grubu arasında ($p=0.386$) ve hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer Hastalığı grubu arasında ($p=0.110$) plazma suPAR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Subjektif unutkanlık grubunda hafif bilişsel bozukluk grubuna kıyasla saptanan yüksek suPAR düzeyleri, hastalığın prelinik aşamalarında aktiflenen inflamasyon varlığını gösteriyor olabilir. Düşük sigara tüketim oranları da hafif bilişsel bozuklukta görülen suPAR düzeyi düşüklüğüne neden olabilir. İleri prospektif çalışmalar Alzheimer Hastalığı'ndaki inflamasyonda suPAR'ın rolünün anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler : suPAR, Alzheimer Hastalığı, Hafif Bilişsel Bozukluk, İnflamasyon

İletişim Adresi : gizemcetiner11@gmail.com



VI. ABSTRACT

COMPARING the suPAR LEVELS BETWEEN INDIVIDUALS with SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, EARLY STAGE ALZHEIMER'S DISEASE

Dr. Gizem Çetiner Batun

Aim: Inflammatory mechanisms have a causal role in Alzheimer's Disease pathogenesis. suPAR molecule reflects the inflammation. The aim of this study is to assess plasma suPAR levels in drug-naïve individuals with mild cognitive impairment, subjective cognitive decline and early stage Alzheimer's Disease who have been diagnosed recently.

Methods: We recruited 92 individuals who have subjective cognitive decline (n=32), mild cognitive impairment (n=31) and early stage Alzheimer's Disease (n=29). The participants were screened out with Mini-Mental State Examination, Clinical Dementia Rating Scale, Geriatric Depression Scale and Hachinski Ischemic Scale; then assessed with verbal learning test, digit span, verbal fluency, logical memory, Stroop, clock drawing tests. Plasma suPAR levels were measured using a commercial ELISA kit.

Results: The mean age of the participants was 74.13 ± 6.50 years. Tobacco consumption were statistically higher in individuals with subjective cognitive decline and Alzheimer's Disease patients than individuals with mild cognitive impairment ($p=0.049$). suPAR levels is significantly higher in individuals with subjective memory complaints than individuals with mild cognitive impairment ($p=0.014$) while no significances were detected between patients with Alzheimer's Disease vs subjective cognitive decline group ($p=0.386$) or patients with Alzheimer's Disease vs mild cognitive impairment group ($p=0.110$).

Conclusion: High levels of suPAR in subjective cognitive decline group than mild cognitive impairment group may show the inflammation in preclinical phase of disease. Also the lower tobacco consumption in mild cognitive impairment group may be the reason of the lower suPAR levels. Further prospective studies will help to understand the role of suPAR in inflammation in Alzheimer's Disease.

Key words: suPAR, Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, Inflammation.

Contact address: gizemcetiner11@gmail.com



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, başta bellek, dikkat, yürütücü ve görsel uzamsal işlevler olmak üzere birden fazla kognitif alanın tutulumu ile giden, kognitif işlevlerde progresif ve geri dönüşümsüz kayıpla karakterize, günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) bozulmayla seyreden klinik bir sendromdur. Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en sık nedenidir.

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), hastanın kognitif işlevlerinde kendisi ve/veya yakınları tarafından fark edilebilen, GYA'larını etkilemeyen düzeyde bozulmanın olmasıdır. HBB tanısının konulabilmesi için şikayetlerin işaret ettiği bir ya da daha fazla kognitif alanda kişinin yaş ve eğitim durumuna göre beklenenden daha düşük performans gösterdiği objektif testlerle de kanıtlanmış olmalıdır. HBB'nin amnestik tipinin normal yaşlanma süreci ile AH arasında geçiş dönemi olabileceği düşünülmektedir ¹.

Subjektif unutkanlık ise, kişinin bellekle ilgili yakınmaları ve kognitif durumuyla ilgili kaygılarının olduğu, yapılan objektif ölçümlerle herhangi bir defisit saptanamayan durumlardır. Bu kişilerde gözlenen unutkanlığın normal yaşlanma süreciyle mi ilişkili olduğu yoksa demansın prodromal bir belirtisi mi olduğu halen belirsiz bir konudur. Subjektif unutkanlık, anksiyete, depresyon, stresli yaşam olayları, yaşam kalitesinde azalma, GYA'ları yerine getirmede zorluk ve orta yaşta görülen sağlık anksiyetesi ile ilişkili bulunmuştur ²⁻⁴. Psikiyatrik faktörlerin yanında subjektif unutkanlığı olanlarda, artmış beyaz madde lezyonları, temporal atrofi, beyin omurilik sıvısı (BOS) biyomarkerlerinde artış, Pittsburg Bileşeni B (PIB) ile gösterilen amiloid birikiminin olması gibi biyolojik değişikliklerin varlığını saptayan çalışmalar da bulunmuştur. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından subjektif unutkanlığın ilerleyici kognitif yıkımı öngören bağımsız bir faktör olabileceği öne sürülmüştür ⁵⁻⁷.

AH'nın patofizyolojisinde amiloid β 'nın ($A\beta$) hatalı kesimi sonucu amiloidojenik $A\beta$ halinde birikimi ve diffüz plaklar şeklinde agregre olması önemli yer tutar. $A\beta$ kümülasyonunu takiben tau agregasyonu başlar. Tau proteininin fosforilasyon ve agregasyonu sonucu nörofibriler yumak oluşumu ile tetiklenen sinaptik hasar, mitokondrial fonksiyonlarda bozukluk, oksidatif stres, nöroinflamasyon artışı ve apoptotik hücre ölümü gerçekleşir ⁸. AH'da görülen nöroinflamasyonun kilit noktası hatalı katlanmış ve agregre olan proteinlerin mikrogial ve astroglial reseptörlere bağlanmasıyla, inflamatuvar mediatörlerin salınımının tetiklenmesidir ⁹. AH'da nöroinflamasyonun etkisi, Triggering receptor expressed on myeloid

cells 2 (TREM2) ve CD33 gibi immun reseptörlerle ilişkili gen mutasyonları varlığının AH için riski artırdığının gösterilmesiyle desteklenmiştir ^{10,11}. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinler AH'da mikrogial aktivasyona ikincil artışlar gösterir ⁹. Sitokinler ve reseptörleri ile immun cevapla ilişkili diğer proteinler AH'da altta yatan nöroinflamatuvar mekanizmaları aydınlatılabilmek, potansiyel biyomarker adayları belirleyebilmek amacıyla sıklıkla araştırılmaktadır.

Urokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR), monosit, makrofaj, aktive T lenfositleri gibi immün açıdan aktif hücreler ile vasküler endotelial hücreler, keratinosit, fibroblast, düz kas hücreleri, bazı tümör hücrelerini içeren çeşitli hücre tiplerinde bulunan membran bağımlı bir proteindir ¹². Plazminojen aktivasyon yolağı, integrinler aracılığıyla hücre sinyalizasyonu, kemotaksi, hücre adezyonu, fagositik hücre aktivasyonu, migrasyon, fibrinolitik etki ile dokuların yeniden düzenlenmesi ve proliferasyonu gibi proliferatif ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili fizyolojik ve patolojik reaksiyonlarda rol oynarlar ¹³. suPAR, uPAR'ın hücre yüzeyinde proteolizi ile oluşarak hücrelerden salınan, kanda ölçülebilen bir proteindir. suPAR, migrasyon, kemotaksi, immun aktivasyon, invazyon ve sinyal transdüksiyonu gibi immun reaksiyonlarda önemli bir rol oynar ¹⁴, inflamatuvar uyarı sonrasında oluşan suPAR kan, idrar, BOS gibi vücut sıvılarında saptanabilir hale gelir ¹². suPAR seviyeleri vücuttaki inflamatuvar durumu yansıtır ve lökosit sayısı, TNF düzeyi, C-Reaktif Protein (CRP) gibi proinflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterir ¹⁵. Yapılan araştırmalarda enfeksiyon hastalıkları, sepsis, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), kanser, karaciğer, böbrek hastalıkları gibi durumlarda suPAR seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek suPAR düzeylerinin varlığı, mevcut hastalığın olumsuz prognozu ile ilişkilendirilmiştir ^{9,15-18}.

AH patofizyolojisinde çeşitli inflamatuvar maddelerin rol oynadığının gösterilmesi suPAR'ın da inflamatuvar bir molekül olarak bu süreçlerde etkisinin olduğunu düşündürmektedir. suPAR'ın subjektif unutkanlık, HBB ve AH'daki etkisi henüz araştırılmamış bir konudur. Bu çalışmada subjektif unutkanlık, HBB ve hafif evre AH olan gruplarda plazma suPAR düzeylerinin karşılaştırılması yoluyla, hastalığın patofizyolojisinde, erken tanı ve progresyonunun saptanmasında suPAR düzeylerinin rolü araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.SUBJEKTİF UNUTKANLIK

Subjektif unutkanlık, kişinin bellekle ilgili yakınmaları ve kognitif durumuyla ilgili kaygıları olmasına rağmen yapılan objektif ölçümlerle herhangi bir defisit saptanamayan durumları ifade eder. Yapılan çalışmalar toplumda görülme sıklığının %25-56 arasında değiştiğini göstermektedir ¹⁹. Bu kişilerde gözlenen unutkanlığın normal yaşlanma süreciyle mi ilişkili olduğu yoksa demansın prodromal bir belirtisi mi olduğu halen belirsiz bir konudur. Yapılan çalışmalarda subjektif unutkanlık anksiyete, depresyon, stresli yaşam olayları, yaşam kalitesinde azalma, GYA'larını yerine getirmede zorluk, orta yaşta görülen sağlık anksiyetesi ile ilişkili bulunmuştur ²⁻⁴. Psikiyatrik faktörlerin dışında subjektif unutkanlığı olanlarda, artmış beyaz madde lezyonları, temporal atrofi, BOS biyomarkerlarında artış, PIB'le gösterilen amiloid birikiminin olması gibi biyolojik değişikliklerin varlığı da saptanmıştır. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından subjektif unutkanlığın ilerleyici kognitif yıkımı öngören bağımsız bir faktör olabileceği öne sürülmüştür ⁵⁻⁷. Subjektif unutkanlık yakınmaları ile gelecekteki kognitif bozulma arasındaki ilişki kısa süreli izlem çalışmalarında daha zayıf bulunurken ²⁰, en az beş yıllık takibin yapıldığı uzun süreli izlem çalışmalarında kognitif yakınmaları olmayanlarla kıyaslandığında anlık bellek ile gecikmeli hatırlamada daha düşük skorlar ve daha keskin bir gerileme saptanmıştır ²¹. Kryscio ve arkadaşlarının yaptığı, yeni yayımlanmış olan bir yaşam boyu izlem çalışmasında, subjektif unutkanlık yakınmaları olan yaşlı bireylerde %23.5 oranında demansa dönüşüm gözlenmiştir ²².

Son yıllarda özellikle 2011 yılında Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Birliği (NIA-AA)'nin yayımladığı, AH'nın kognitif bozulma ilerlemeden, klinik öncesi süreçte tanınıp tedavi edilmesinin amaçlandığı kılavuzda, AH'nın preklinik (beyinde patolojik değişikliklerin oluşmaya başladığı ancak HBB ve AH için klinik tanı kriterlerinin karşılanmadığı) dönemi, AH için belirlenmiş biyomarkerlar yoluyla ayrıntılı tanımlanmıştır ²³. Bu kriterlere göre, kognitif bozukluk bulunmayan bir kişide, BOS'ta sadece amiloid işaretleyicilerinin pozitif olduğu durum Evre I, BOS'ta hem amiloid birikimi hem de nörodejenerasyonu yansıtan p-tau veya t-tau moleküllerinin saptandığı durum Evre II, evre II'ye ek olarak hafif kognitif yakınmaların olduğu durum evre III'e karşılık gelmektedir.

Amiloid birikimi ve nörodejenerasyonun negatif saptanması durumu da AH'nın olmadığı evre 0'a karşılık gelir ²³. Bu sınıflamaya göre subjektif unutkanlık yakınması olan kişilerin bir kısmı 'preklinik AH' evresine dahil edilebilecektir. Bu sınıflandırma önerileri henüz klinikte uygulanamamasına rağmen, erken tanı ve müdahale konusunda yapılan araştırmalara kaynak olmaktadır. Vos ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı, longitudinal bir kohort çalışmasında kognitif açıdan normal olan katılımcılar, NIA-AA'nın preklinik AH için önerdiği kriterlere göre normal, evre 1, evre 2 ve evre 3 olacak şekilde gruplandırılmış. Katılımcıların %31'ine preklinik AH tanısı konulmuş. Ortalama 5 yıllık izlemde klinik AH'ya progresyon oranı normal katılımcılar için 2%, evre 1 için 11%, evre 2 için 26%, evre 3 için 56% olarak bulunmuştur ²⁴.

İki bin on dört yılında yapılan kapsamlı bir metaanalizde, subjektif unutkanlık yakınması olanlarla yapılan uzun süreli izlem çalışmaları değerlendirilmiş, subjektif unutkanlığı olanlarda yıllık HBB'ye dönüşüm oranı %6.6, yıllık demansa dönüşüm oranı %2.2 iken, subjektif unutkanlığı olmayan yaşlı bireylerde bu oran yıllık %1 dolayında bulunmuştur. Ortalama dört yılı aşkın süre izlem yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, subjektif unutkanlığı olan kişilerin HBB'ye dönüşüm oranı %24.4, demansa dönüşüm oranı %10.9 olarak bulunurken, subjektif unutkanlığı olmayanlarda bu oranın %4.6 olduğu görülmüştür. Subjektif unutkanlıkta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında demansa dönüşüm riskinde 2 kat artış saptanmıştır ²⁵. Bu bilgiler ışığında, subjektif unutkanlığın yalnızca yaşlanma ile ilişkili selim bir antite olmadığı, heterojen bir grubu temsil ettiği görülmektedir. AH'ya dönüşüm riskinin olması ve erken evrede hastalığın gidişini yavaşlatabilecek tedavi stratejileri belirlenmesi açısından klinisyenlerce ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir.

2.2. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

HBB sağlıklı yaşlanma ile demans arasında yer alan patolojik bir geçiş evresidir. İlk kez 1999'da tanımlanan HBB, 2004 yılında revize edilen kriterlerle şöyle tanımlanmıştır;

-Hasta demans durumunda değildir ama normal de değildir.

-Hastada eski haline oranla bir kognitif gerileme söz konusudur. Bu kanıtlar, hastanın kendisi ve/veya hasta yakınının zaman içindeki kognitif gerilemeye dair verdiği subjektif bilgiler ve kognitif işlevlerdeki gerilemenin objektif ölçümüyle belirlenir.

-Hastanın GYA'ları bozulmamıştır ²⁶.

Şüphelenilen kişilere detaylı nöropsikolojik testler uygulanmalı, hastanın şikayetlerinin işaret ettiği kognitif işlevi ölçen testlerde gösterilen performansın ortalamanın 1 ila 2 standart sapma altında olduğu saptanmalıdır.

Peterson ve arkadaşları tarafından HBB'de bellek yakınmalarının ön planda olduğu amnestik HBB ve belleğin korunup bellek dışı kognitif alanlarda bozulmanın belirgin olduğu non-amnestik HBB alt tipleri tanımlanmıştır ¹.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, HBB'nin prevalans oranı %10-20 olarak bildirilmiştir ¹. HBB, demans için artmış riski barındıran bir durumdur. Altmış beş yaşından yaşlı bireylerin her yıl %1-2 kadarında demans gelişirken, HBB bulunan hastalarda bu oran %10-15 kadardır ²⁷. HBB'nin amnestik formunda AH gelişme riski artarken, amnestik olmayan formunda AH dışındaki demanslara (Frontotemporal veya Lewy cisimcikli demans) dönüşme olasılığı daha yüksek bulunmuştur ²⁸. Yapılan araştırmalarda, HBB'den AH'ya dönüşüm riskini öngören birçok klinik ve demografik faktör tanımlanmıştır. Bunlar; ileri yaş, cinsiyete bağlı farklılıklar, düşük eğitim düzeyi, apolipoprotein E4 alleli, azalmış kognitif rezerv, sistemik inflamasyon, nöropsikiyatrik durum (depresyon, anksiyete, apati varlığı), vasküler risk faktörleri, beyaz madde lezyonları, medial temporal lob atrofisi ve kanda, BOS'ta saptanan ve/veya beyinde nörogörüntüleme ile belirlenen AH biyomarkerları varlığıdır ²⁹⁻³⁴. Düşük Standardize Mini Mental Test (MMT) puanları da AH gelişimi için temel prediktördür ³⁵.

2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI

Demans, birden fazla kognitif alanın tutulumu ile giden, etkilediği kognitif alanlarla ilgili işlevlerde progresif bir kayıpla karakterize, etkilediği bireylerin GYA'larında bozulmayla seyreden klinik bir sendromdur. AH, demans hastalarının %50-80'ini oluşturur ³⁶. Çoğunlukla 65 yaşından sonra sinsi başlayan, yavaş ilerleme gösteren, epizodik bellek, dil, adlandırma, yürütücü ve görsel-uzamsal işlevlerde yıkımla giden, ileri dönemlerinde motor belirtilerin eşlik ettiği bir hastalıktır. Yıllık insidans ve prevalansı yaşla birlikte belirgin bir şekilde artmaktadır. İnsidans oranları 65-69 yaş arası hastalarda %0.4 iken, 90 yaş civarında bu oran %25 ve üzerine çıkmaktadır ³⁷.

2.4. ALZHEİMER HASTALIĞI TANI VE EVRELENDİRME

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) IV'te AH için tanı ölçütleri bellek bozukluğu, afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlevleri kapsayan birden fazla kognitif alanda, kişinin sosyal-mesleki işlevselliğini bozacak ölçüde ilerleyici yıkım olmasıyla belirliyen ³⁸, DSM 5 'te 'Nörobilişsel Bozukluklar' başlığı altında 'AH'ya Bağlı Ağır ya da Ağır olmayan Nörobilişsel Bozukluk' olarak sınıflandırılarak, 'olası AH' ya da 'mümkün AH' için ek tanı kriterleri belirlenmiştir.

Tablo 1: DSM-V'e göre Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri

A. Ağır ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluklar için karmaşık dikkat, öğrenme ve bellek, dil, algısal-motor işlevler, sosyal biliş, yürütücü işlevleri içeren bir ya da birden çok bilişsel alanda gerileme olması, bu belirtilerin kişinin kendi başına, bağımsız davranabilmesini engelleyecek düzeyde bozukluğa yol açması olarak belirlenen tanı ölçütlerini karşılamaktadır.
B. Bir ya da birden fazla bilişsel alanda, sinsi başlayıp yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (Ağır nörobilişsel bozuklukta en az iki alan bozulmuş olmalıdır).
C. Olası ya da mümkün AH için tanı ölçütleri aşağıdaki gibi karşılanmaktadır: Ağır nörobilişsel bozukluk için aşağıdakilerden biri varsa 'olası AH' tanısı konur, yoksa 'mümkün AH' tanısı konmalıdır. 1. Aile öyküsü ya da genetik testlerden, AH için genetik mutasyon varlığının gösterilmesi, 2. Aşağıdakilerden her üçü de vardır: a. Bellek ve öğrenme ile en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı klinik öykü ya da uygulanan nöropsikolojik testlere göre).

- b. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerilemenin varlığı.
- c. Yol açıcı karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nörodejeneratif, serebrovasküler, diğer nörolojik, psikiyatrik ve genel hastalıklar) ³⁹.

Ağır olmayan nörobilişsel bozukluk için;

-Aile öyküsü ya da genetik testlerden, AH için genetik mutasyon varlığının gösterilmesi halinde ‘olası AH’ tanısı konur. Genetik etmenlerin yokluğunda ve yukarıda yazılı bulunan a, b, c kriterlerinin her üçünün de karşılanması halinde ‘mümkün AH’ tanısı konur.

NIA-AA’nın 2012 yılında yayımladığı ‘Alzheimer’s Disease Facts and Figures’ adlı raporda AH, prelinik AH, AH öncesi HBB dönemi ve AH’nın demans dönemi olmak üzere 3 evreye ayrılmıştır. Prelinik AH evresinde henüz açık bellek kaybıyla ilişkili belirtiler ortaya çıkmadan, beyin, BOS ve/veya kanda AH’ya özgü biyomarkerlar saptanabilmektedir. AH öncesi HBB’de önerilen kriterler hastaların beyinlerinde AH gelişimini yordayıcı patolojik değişikliklerin varlığını saptamaya yönelik testlerin eklenmesi gerekliliğini savunmaktadır. Üçüncü evre olan AH’nın demans dönemi ise hafif evreden şiddetli evreye kadar olan dönemleri kapsamaktadır ⁴⁰. Bu evreler aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Hafif Evre AH; MMT skorları 20-25 arasındadır, Global Yıkım Ölçeği 4 ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) 1’e karşılık gelir. Genellikle yakın geçmişle ilgili bellek kaybı, yeni bilgilerin kaydedilmesinde güçlük, adlandırma zorluğu, isimleri-nesneleri koyduğu yeri unutma, yer-zaman oryantasyon bozukluğu, hesaplama güçlüğü, GYA’larını yerine getirmekte zorluk görülür ^{40,41}.

Orta Evre AH; MMT skorları 10-19 arasındadır. Global Yıkım Ölçeği 5, CDR 2'ye denk gelir. Bellekte belirgin bozulma, agnozi, apraksi, dışarı yalnız çıkamama, GYA'ları sürdürmekte ciddi zorluklar, dil sorunları, hezeyan-halüsinasyon gibi psikotik belirtiler görülür ^{40,41}.

İleri Evre AH; MMT skorları 0-9 arasındadır. Global Yıkım Ölçeği 6-7, CDR 3'e karşılık gelir. GYA'lar açısından tam bağımlı hale gelir, konuşma kelime tekrarları, kısa ve yüzeysel cümleler şeklindedir. İnkontinans, yutma zorluğu, epileptik nöbetlerle seyreden motor belirtilerle hasta yatağa bağımlı hale gelir, davranım bozuklukları artar ^{40,41}.

2.5. ALZHEİMER HASTALIĞI GENETİK KÖKENİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

AH'da genetik özellikler daha nadir görülen, otozomal dominant geçişli ailevi AH ile sporadik AH'ya ilişkin genetik risk faktörlerini içerir. Otozomal dominant kalıtımla geçen genlerin neden olduğu AH tüm vakaların %1'inden azını oluşturur. Bu geçiş paternine uygun kalıtıma ilişkin 3 tane gen tanımlanmıştır. Bunlar 21. kromozoma lokalize Amiloid Prekürsör Protein (APP), 14. kromozoma lokalize Presenilin 1 ve 1. kromozoma lokalize Presenilin 2 genleridir ⁴².

Sporadik AH'ya ilişkin genetik faktörlerden en bilineni apolipoprotein E4 alelinin varlığıdır. Apolipoprotein E4 aleli varlığı AH'ya yakalanma riskini arttırırken, hastalığın başlangıç yaşını da erkene çeker ⁴³. Sporadik AH'da apolipoprotein E4 aleli dışında, clusterin geni fosfatidilinozitol bağlayan klatrin düzenleyici proteini kodlayan gen (PICALM), kompleman C3b protein reseptör geni, ATP-bağlayan kaset protein A7, human membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4 (MS4A4A), CD33, CD2-ilişkili protein, EPH reseptör A1 proteinlerini kodlayan genler, TREM2 gen lokusları da tanımlanmıştır ^{10,44,45}.

Ailesel AH'da ön planda bulunan risk etmenleri genetik faktörler iken, sporadik AH'da tıbbi ve çevresel birçok risk faktörü etki eder. KVH, serebrovasküler hastalıklar, DM, hipertansiyon, hipotansiyon, obezite, lipid metabolizma bozukluğu, travmatik beyin hasarları, depresyon, kronik stres, sigara, yaşam tarzı, düşük eğitim düzeyi gibi faktörler hastalığın ortaya çıkışı ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Bu risk faktörleri beyin hücrelerinde hipoksik-

iskemik şartlar oluşturarak, metabolik stresi arttırarak, beyin bölgelerinde endokrin dengeyi bozarak, immün sistemi tetikleyerek etki edebilir ⁴⁶.

2.6. ALZHEİMER HASTALIĞI PATOGENEZİ

AH'da görülen başlıca histopatolojik bulgular hücre içinde biriken nörofibriller yumaklar ve ekstraselüler yerleşimli amiloid (nöritik) plaklardır. Amiloid plakların ana bileşeni A β proteindir. A β amiloid 40-42 aminoasitten oluşan bir protein olup, APP'den proteolitik yolla oluşur. Proteolitik enzimlerden α -sekretaz APP'yi A β 'nın yaklaşık olarak ortasından keser. Bunun sunucunda solubl A β yerine APP ya da sAPP adı verilen hücre dışı yeni protein meydana gelir. Bu molekülün hücre kültürlerinde nöronlar üzerine nörotrofik etkileri olduğu gözlenmiştir. β ve γ -sekretazlar ise APP'yi amino ucundan (β -sekretaz) veya karboksi ucundan (γ -sekretaz) keserek A β oluşumuna yol açar. Oluşan A β 'lar 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Daha amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çöken de odur. Oluşan amiloidojenik A β 'lar diffüz plaklar halinde agregre olur ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşür. AH'da APP'nin α -sekretaz yolu ile işlenmesi baskılanırken, dengenin β ve γ -sekretaz yollarına saptığı ileri sürülmektedir. A β kümülasyonunu takiben tau agregasyonu başlar. Tau proteini mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal iletişimde önemli rol alır. Hiperaktif haldeki kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiper-fosforilizasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize haldeki tau çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zamanla nöron içinde nörofibriller yumaklar haline gelir. Amiloid plaklar ve hiperfosforile tau oluşumunu takiben sinaptik hasar, mitokondriyal fonksiyonlarda bozukluk, oksidatif stres ve kolinerjik nöron kaybı meydana gelir ⁸. A β 'lar, nörofibriller yumaklar ve hasarlı nöronlar inflamasyonu tetikler. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, serebral amiloid anjiyopatisine bağlı kapiller bozukluğa eşlik eden vasküler faktörler, sitozolik kalsiyum konsantrasyonunda artış, glutamaterjik aktivasyon, hiperkolesterolemi gibi faktörler de patofizyolojiye katkı sağlar ⁸.

2.7. ALZHEİMER HASTALIĞI VE İNFLAMASYON

Son dönemde, AH patogenezi anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda inflamatuvar mekanizmaların önemi artmaktadır. Hatalı katlanan ve agrege olan proteinlerin mikrogliyal ve astroglial reseptörlere bağlanmasıyla, inflamatuvar mediatörlerin salınımı tetiklenir ⁹. Bununla birlikte, TREM2 ve CD33 gibi immün reseptörlerle ilişkili gen mutasyonları varlığının AH için artmış risk oluşturduğunun gösterilmesiyle AH'da nöroinflamasyonun etkisi desteklenmiştir ^{10,11}.

AH'da inflamasyonun öncüsü mikrogliyal hücrelerdir. Mikroglialar, santral sinir sisteminin (SSS) fagositer hücreleridir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörler (BDNF) gibi trofik faktörler aracılığıyla sinapsların yeniden yapılandırılması ve korunmasına katkı sağlayan nöronal devrelerin sürdürülmesi ve plastisitesini sağlarlar, bu işlevlerle bellek oluşumuna katkıda bulunurlar ⁴⁷. Yaşlanma ile beyinde düşük dereceli irritan olarak etkiye bulunan multipl endojen ve eksojen faktörlerin birikimi, nöronal ölüm, protein agregatları gibi tetikleyicilerle aktive olan mikrogliyal, çok çeşitli proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar etkinlikte mediatörlerin üretimi yolu ile doğal immün yanıtı başlatırlar ⁴⁸. Bu etki AH'da mikrogliyalın, A β oligomer ve fibrillerine CD36, CD14, integrin, Toll Like Reseptör (TLR)-2, TLR4, TLR6, TLR9 gibi hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla bağlanarak, mikrogliyal aktivasyon yoluyla proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olmasıyla belirlidir ^{49,50}. A β fibrillerin belirtilen reseptörler aracılığıyla mikrogliyal hücrelere bağlanmasıyla birlikte, fibriller mikrogliyal hücreler tarafından fagosite edilerek endolizozomal yolağa girerler. Fibriller A β enzimatik yıkıma dirençliken, solubl A β çeşitli hücre dışı proteazlar ile yıkılabilir. Sporadik AH'da, mikrogliyal aracılığıyla gerçekleşen A β klirensindeki yetersizlik temel patojenik yolak olarak tanımlanmıştır. Tetiklenen mikrogliyal aktivasyonla artan sitokin konsantrasyonları da gözlenen mikrogliyal fagositer yetersizlikten sorumludur ⁵¹. Mikrogliyal hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen TREM2 ve CD33 gibi yüzey reseptörlerinde belirlenen gen mutasyonlarının geç başlangıçlı AH oluşumu riskini artırdığı bildirilmiştir ^{10,11}. TREM2 reseptör aktivitesi, nöronal debris ve A β 'ların fagositozuna aracılık eder. Bu reseptörler amiloid plakları çevreleyen reaktif astrositlerde, oligodendrositler ve hasarlı nöronlarda da saptanmıştır ^{10,11}. Yine CD33'te görülen tek nükleotid polimorfizmi, A β 'nın periferik makrofajlar tarafından fagosite edilme oranını azaltır ¹¹.

Aktive makrofaj/mikrogliyal hücreler, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 ve IL18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış konsantrasyonu ve azalmış fagositoz kapasitesiyle ilişkili

klasik, proinflamatuvar M1 fenotipi ve IL-4, IL-10, IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonu ile birlikte artmış fagosit kapasitesiyle ilişkili M2 fenotipi olmak üzere iki şekilde kategorize edilirler ⁵². Klasik nörotoksik M1 fenotipinin AH'ya yol açan patogenetik yolağı tetiklediğı ya da var olan patolojiyi kötüleştirdiğı, alternatif nöroprotektif M2 fenotipinin ise hastalık progresyonunu yavaşlattığına dair veriler mevcuttur. Bununla birlikte, aksine, IL-6'nın artmış ekspresyonu ve azalmış IL-10 düzeyleri ile AH'da A β plak yükünün azaldığını gösteren hayvan çalışmaları da mevcuttur ^{53,54}.

Mikroglial aktivasyonun AH patogenezindeki rolünün gösterilmesi, mikrogliaları tedavi açısından potansiyel hedefler haline getirmektedir. AH'da mikroglial aktivasyon hastalığın evresi, etkilenen beyin bölgelerinin lokalizasyonu gibi farklı faktörlere bağılı olarak faydalı veya zararlı etkilerde bulunabilir. Akut mikroglial aktivasyon var olan patolojik değişimleri tanıyarak kaldırmayı hedefler. Normal şartlarda bu aktivasyon, tanımlı patolojik değişiklikleri gidererek çevre dokuya yarar sağlar. AH'da ise A β varlığı, APP'nin amiloidojenik yolaklarla işlenmesi ve inflamatuvar maddeler arasında pozitif geri bildirim oluşturan mekanizmalar, inflamasyonun sonlanmasını engeller. Devamlı A β birikimi, sitokin, kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin artmış üretimi, plakların çevresinde görülen mikrogliaların fonksiyonlarında kalıcı bozulmadan sorumludur. Tanımlanan mikroglial fenotipler arası plastisite varlığı, inflamasyonda mikroglial aktivitenin alternatif M2 yolağı gibi doku onarımı, fagositoz ve antiinflamatuvar etkinliğin görüldüğü duruma dönüşmesi ve inflamasyonun çözülmesi için temel önemdedir ⁵⁵. Farmakolojik olarak alternatif aktivasyon durumuna (M2) geçiş peroksizom proliferator-aktive edici gamma /retinoid X reseptörü, peroksizom proliferator-aktive edici δ /retinoid X reseptörü, karaciğer nükleer X reseptörü/retinoid X reseptörü gibi heterodimerik tip II nükleer reseptörleri yoluyla sağlanabilir. Bu reseptörlerin agonistleri anti-inflamatuvar niteliktedir, CD36 indüksiyonu yoluyla fagositozu ve mikroglial A β klirensini artırır ⁵⁶. Anormal ve etkisiz mikroglial aktivasyon, prodromal AH ve hafif-orta evre AH'da iyi tanımlanmış olmasına karşın, ileri evredeki etkileri iyi bilinmemektedir ⁵⁷.

AH'da SSS'yi infiltre eden kan kaynaklı mononükleer hücrelerin inflamasyondaki rolleriyle ilgili bilgiler hayvan çalışmalarıyla sınırlıdır. Fare modellerinde oluşan plaklarda periferik mononükleer hücre infiltrasyonu gösterilmiştir. Tg2576 fare modelinde C kemokin reseptörü (CCR) 2 delesyonu ile beyine kan kaynaklı mononükleer hücrelerin geçişi

sınırlandığında, plak yükünün arttığı saptanmıştır ⁵⁸. Araştırma sonuçları perivasküler makrofajların SSS’de A β birikimlerini kaldırmadaki olumlu etkisini desteklemektedir.

Astrositler serebral homeostazisi sağlamada önemli işlevlere sahiptir. Ek olarak, sinaptogeneze katkıda bulunurlar, bilgi işleme, sinyal transmisyonu ve sinaptik plastisiteyi düzenlerler, nöronlara trofik ve metabolik destek sağlarlar ⁹. A β birikimi gibi çeşitli serebral hasarlarla astrositler reaktif duruma geçerler. Bu hücrelerin aktivasyonu hasarlı dokuyu kaldırmayı hedefleyen koruyucu bir nitelik gösterir. AH’da gözlemlendiği gibi kontrol edilemeyen, uzamış aktivasyon varlığı, astrositlerin zarar veren etkilerinin daha baskın hale gelmesine yol açar. Astrositler de A β ile karşılaşmaları sonrası sitokinler, IL’ler, nitrik oksit ve diğer sitotoksik molekülleri salarak nöroinflamasyonu artırır ⁵⁹. Sitokin ve proinflamatuvar mediatörlerin üretimi otokrin yolla gliozisi devam ettirirken, parakrin yolla oluşan nöropatolojik hasarı büyütürken komşu hücrelerin ölümüne yol açar ⁶⁰. AH olan hastalardan elde edilen doku örneklerinin incelendiği postmortem çalışmalarda, plakların çevresinde hipertrofik- reaktif astrosit birikimi gözlenmiştir ⁶¹. Diğer yandan, astrositler A β ’yı kaldırabilen ayrıcalıklı glial hücrelerdir ⁹. AH’da astroglial hücrelerde A β ’ya karşı yanıtın azaldığı saptanmıştır, bunun da hücre dışında biriken plaklarca tetiklenen, astrositler A β klirensinde meydana gelen yetersizlikle ilişkili olabileceği düşünülmüştür ⁶². AH’da astrositlerde gözlenen B sekretaz 1 ve APP ekspresyonlarındaki artışın da A β ’nın yeniden üretimine yol açabileceği gösterilmiştir ⁶³. Astrositler, A β ’nın üretimini artırıp, klirensinde azalmaya yol açarak AH patogenezinde ikili bir etki gösteriyor olabilir. Spektroskopi ile yapılan çalışmalarda, HBB ve AH’da etkilenen beyin bölgelerinde bir astrosit belirteci olan miyoinozitol seviyelerinin belirgin artış gösterdiğine ilişkin tutarlı sonuçlar bulunmuştur. Bu artışın, oluşan patolojinin progresyonu ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir ⁶⁴.

Mikroglial hücre ve astrositler muhtemelen AH’da sitokinlerin majör kaynağıdır. Mikroglialların agregre olmamış A β 1-42 ile karşılaşmaları, proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL6, TNF- α) ile makrofaj inflamatuvar protein 1 α ve makrofaj koloni stimule edici faktör gibi kemotaktik moleküllerin oluşumunu artırır ⁶⁵. A β ’nın patolojik birikimi AH’da nöroinflamatuvar cevabın sürmesinde kilit bir rol oynar. AH olan bireylerde beyin ve BOS’da IL-1 β düzeyi yüksek saptanmıştır. Ayrıca hayvan modellerinde, lökositlerden üretildiği bilinen IL-12 ve IL-23’ün mikroglialar tarafından da üretilbildiği ve bu sitokinlerin inhibisyonunun AH benzeri patolojiyi azalttığı gösterilmiştir ⁶⁶. AH’da sitokinler ve reseptörleri ile immun cevapla ilişkili diğer proteinlerin kan ve BOS seviyelerinin araştırıldığı

çalışmalarla TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 düzeylerinin sıklıkla artış gösterdiği saptanmıştır ⁵⁷. Çalışmalar incelendiğinde, yöntemsel farklılıklar ve seçilen hastalık gruplarındaki heterojenite nedeniyle çelişkili sonuçlar olduğu görülmüştür. Genel olarak, AH'da bir grup proinflamatuvar sitokinin HBB'den hafif evre AH'ya geçiş döneminde en yüksek seviyelere ulaştığı, orta evre AH'da gerileme eğiliminde olduğu, ileri evre AH'da ise kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark gözlenmediği rapor edilmiştir ⁵⁷.

Nöroinflamasyonun bir diğer üyesi kemokinler inflamasyon alanlarına olan mikrogliyal göçü düzenleyerek lokal inflamasyonu artırır ⁹. AH'da reaktif mikrogliyalarda C kemokin ligand (CCL)-2, CCR-3 ve CCR-5 düzeylerinin arttığı rapor edilirken, A β plakların çevresinde yer alan reaktif astrositlerde de CCL-4 varlığı saptanmıştır ⁶⁷. In vitro deneylerde de A β uygulamasının insan makrofaj ve astrositlerinde CCL-2, CCL-3 ve CCL-4 üretimine yol açtığı gösterilmiştir ⁶⁸. CCR-5 reseptörlerinin mikrogliyal pozisyon ve işlevlerini etkileyerek hastalığın gidişini kontrol ettiği gösterilmiştir ⁶⁹.

Kaspazlar apoptoz ve inflamasyonda anahtar rol oynayan hücre içi protezlerdir. Kaspazlar IL-1 β ve IL-18'in aktif hale gelmesini sağlarlar ⁹. APP/Presenilin1 farelerde ve AH olan hastalarda kaspaz 1 konsantrasyonları artmış bulunmuştur. APP/Presenilin1 farelerde A β fibrillerle aktive edilen NLRP3 inflamazomu veya kaspaz 1 eksikliğinin uzamsal bellek bozukluğu, hipokampal nöronlarda sinaptik plastisite kaybı ve AH ile ilintili diğer etkilere karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir ⁷⁰. Aynı eksikliğin, bu farelerde proinflamatuvar M1 fenotipinden nöroprotektif M2 fenotipine dönüşümü sağladığı gösterilmiştir ⁷⁰. Bu kaspazların inhibisyonu mikrogliyal aktivasyonu ve nörotoksititeyi engeller ⁷¹. AH fare modellerinde de aktif kaspazların farmakolojik müdahalelerle inhibisyonunun nöroprotektif etki gösterdiği görülmüştür ⁷².

Prostanoidler, her ikisi de mikrogliyalarda üretilen siklooksijenaz 1 ve 2 enzimleri tarafından sentezlenen araşidonik asit deriveleridir. Oluşturulan AH fare modellerinde, siklooksijenaz 1 enzim inhibisyonunun glial aktivasyonu, amiloid birikimini ve inflamatuvar maddelerin ekspresyonunu azaltarak, mikrogliyalı alternatif fenotipe dönüştürdüğü gösterilmiştir ⁷³. Mikrogliyalarda eksprese edilen, Prostaglandin E2 bağlayan PTGER reseptörlerinden PTGER2'nin A β fagositozunu inhibe ettiği, mikrogliyalın nörotoksik aktivitesini artırdığı gözlenmiştir ⁷⁴. Aksine, PTGER4 reseptör agonistleri ise inflamasyonu baskılar, A β geri alımını artırır. AH'da gözlenen PTGER4 reseptör delesyonunda, plak yükü

ve proinflatuar sitokinlerin düzeyinde artış olduğu saptanmıştır ⁷⁵. AH ve HBB olan kişilerin kortekslerinde PTGER4 reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir ⁷⁵.

Kompleman sistemi doğal immun sistemin majör bileşenidir. Üretimleri başta mikroglialar ve daha az oranda astrositler tarafından sağlanır ⁹. Proteolitik kompleman yolunun aktivasyonu ile opsonizasyon ve patojen lizisi gerçekleşir. AH'da kompleman sistemi A β birikimi ile aktive olur ⁷⁶. Yapılan bir çalışmada, kognitif açıdan normal olan çok yaşlı bireylerin postmortem doku örnekleri incelendiğinde, yaş eşleşmeli AH kontrollerle veya daha genç bireylerle karşılaştırıldığında, kompleman faktörleri ve çeşitli immun molekülüleri daha yüksek düzeyde eksprese ettiği gösterilmiştir ⁷⁷.

Sitokinler, astroglial ve mikroglial hücrelerde indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) aktive eder. Aktivasyon sonucunda, nöronlar için toksik nitelik gösteren nitrik oksit yüksek konsantrasyonlarda üretilir. AH'da iNOS düzeyinin arttığı gösterilmiştir ⁷⁸. Artmış iNOS aktivitesi nitrik oksitin nitrasyon, S-nitrosilasyon, ditirozin oluşumu gibi post-translasyonel değişimleri gerçekleştirmesine neden olur. A β 'nın tirozin 10 üzerinden nitrasyonu, A β agregasyonuna yatkınlığı da artırır ⁹. Nitrate A β hipokampal uzun süreli potansiyalizasyonu nitrate olmayan A β 'dan daha fazla baskılar, bu da oluşan post-translasyonel değişimin AH'da işlevsel ve yapısal hasara yol açtığını gösterir. Oksidatif stres, plak oluşumunu destekler ⁹.

Nörovasküler ünite meydana gelen inflamatuvar değişimler de nöroinflamasyona katkıda bulunur. Solubl A β oligomerleri ve vasküler A β birikimi ile indüklenen erken başlangıçlı ve progresif değişiklikler, serebral kan akımında azalmaya yol açarlar ⁷⁹. Hipoksi, β sekretaz, γ sekretaz, neprilisin içeren yolaklar aracılığıyla amiloidojenik APP işlenmesini artırır ⁸⁰.

Krstic ve Knuesel, AH'nın sporadik formunun ailevi forma kıyasla inflamasyonla daha ilişkili olduğunu öne sürdükleri gözden geçirmelerinde, 'AH'nın inflamatuvar hipotezi' terimini ortaya atmışlardır ⁴⁸. Bu hipotetik modelde özet olarak, yaşlanan beyinde kronik inflamasyon nedeniyle hatalı katlanmış proteinler veya hasarlı nöronal proteinleri ortadan kaldıran mekanizmaların bozulduğuna, bunun da tau ile ilişkili olarak aksonal bütünlüğün ve transportun bozulmasına, APP birikimine, ikili helikal filaman oluşumuna ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna yol açtığına işaret edilmiştir. Kronik inflamasyonun, mikrogliaların distrofik nöron klirensinin bozulmasına, aynı zamanda komşu nöronları da etkileyen

nörotoksik proinflamatuvar bir çevrenin oluşturulduğu hiper-reaktif duruma geçmesine yol açtığı vurgulanmıştır. Aβ plak ve nörofibriler yumak oluşumunu takip eden nöroinflamasyonun devamlı hale gelmesi, plak ve yumak oluşumunu da destekleyerek, nöropatolojinin nörodejenerasyon ve kognitif bozulma ile sonuçlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Yapılan çalışmaların bir kısmında, non steroid anti-inflamatuvar ilaçların büyük olasılıkla aşırı aktif haldeki mikrogliaların supresyonu yoluyla AH riskini azalttığı belirtilmiştir ⁸¹. Epidemiyolojik çalışmalarda artrit veya diğer hastalıklar nedeniyle yüksek dozlarda anti-inflamatuvar ilaç tedavisi alan bireylerde AH sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Sistemik bakteriyel ve viral enfeksiyon ise artmış AH riskiyle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda çoklu epidemiyolojik kanıtlar da özellikle ateroskleroz, DM, periodontit, depresyon ve obezite gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve durumların AH patolojisiyle belirgin bağlantılı olduğunu göstermektedir ⁵⁵. Kronik enfeksiyon veya inflamatuvar durum, mikrogliyal aşırı aktivasyon ve proinflamatuvar cevabın bozulmasıyla belirli düşük dereceli inflamasyona yol açar. Erken yaşam evresinde veya yaşam boyu oluşan inflamatuvar olaylarla aktiflenmiş mikroglialar, sistemik inflamasyonlara ya da inflamatuvar uyarılara yanıt olarak geç yaşam evresinde hipersensitif duruma geçmeye meyillilerdir, yaşlanma ile doğal immun sistem daha aktif bir duruma gelir ⁸². Genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin de etkileri ile aktive mikroglialar disregule hale gelir, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin kontrollü salınımları arasında var olan denge bozulur.

2.8. uPAR

uPAR, monosit, makrofaj, lökosit, eizonofil, nötrofil, lenfosit, aktive T lenfositleri gibi immün açıdan aktif hücreler ile vasküler endotel hücreler, keratinosit, fibroblast, düz kas hücreleri, bazı tümör hücrelerini içeren çeşitli hücre tiplerinde bulunan membran bağımlı bir proteindir ¹². Plazminojen aktivasyonu, hücre sinyalizasyonu, kemotaksi, hücre adezyonu, fagositik hücre aktivasyonu, dokuya hücre migrasyonu, kanser invazyonu, fibrinolitik etki ile dokuların yeniden düzenlenmesi, proliferasyonu gibi proliferatif ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili fizyolojik ve patolojik reaksiyonlarda rol oynar ¹³. Kemoatraktan reseptörleri migratuvar sinyalleri yönlendirir, adezyon reseptörleri ise migratuvar hücrelerle doku hücreleri arasındaki etkileşimi düzenler. uPAR, enfeksiyona immün yanıtta ve travma sonrası hasarlı dokunun

yeniden şekillenmesinde esansiyel bir komponenttir ⁸³. Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), vitronektin, integrin gibi ligandları bağlayabilir ¹². uPAR'ın D1, D2, D3 olarak bilinen üç alanı mevcuttur, her üç alan da pro-uPA'yı bağlayabilir ve bağlanma ile pro-uPA'yı uPA'ya dönüştürerek aktif hale getirir. uPA aktivitesi plazminojeni plazmine çevirerek hücre dışı matriksin parçalanmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda, uPA/uPAR kompleksinin SSS'de nörodejeneratif hastalıklar, viral-bakteriyel enfeksiyonlar, kanserleri içeren çeşitli hastalıkların patogenezinde rol aldığı ve bu hastalıklarda BOS'da uPAR ve ilişkili moleküllerin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir ⁸⁴.

İnsan beyin dokularından elde edilen mikrogial hücrelere A β uygulanarak uPAR düzeyindeki değişimin ölçüldüğü ve AH olan bireylerin beyin dokusundan alınan örneklerde uPAR düzeylerinin araştırıldığı bir postmortem çalışmada, fibriler A β uygulamasının mikrogial hücrelerde uPAR ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, AH'nın etkilediği alanlar da uPAR düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır ⁸⁵. Serebral amiloid anjiopatide de vasküler dokuda A β birikimi ile uPAR düzeylerinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir ⁸⁶. Doğal-tip farelerle kıyaslandığında, uPAR-/- farelerde streptokok pnömoni enfeksiyonunda pulmoner dokulara nötrofil göçünün azaldığı ve mortalite oranının arttığı gözlenmiştir ⁸⁷.

uPA, lipazlar, plasmin, kimotripsin, elastaz, metalloproteinazlar, uPAR'ı birinci ve ikinci parçaları arasından ayırarak (D1D2), solubl D1 fragmanı ve membran bağımlı D2D3 fragmanını oluşturabilir ¹². uPAR'ın parçalanması ile uPA reseptörden ayrılır, böylece uPAR'ın proteoliz ve sinyalizasyonla ilgili fonksiyonları inaktive edilir. Ayrılmamış uPAR ve D2D3 formu, proteaz veya fosfolipazlar tarafından membrana bağlanan glikozilfosfatidilinositol kancasının kesilmesiyle solubl hale gelebilir. Böylece, dolaşımda suPAR'ın tam boy-ayrılmamış (D1D2D3) formu ile D1 ve D2D3 fragmanları olmak üzere üç formu bulunur ¹². suPAR'ın D1 ve D2D3 olarak ayrılması ile molekülün D2 kısmında yerleşen, monositlerin migrasyonuna neden olan intrinsik kemotaktik etkinlikte bir epitop meydana gelir ⁸⁸. İnsanlarda aktive olmuş nötrofillerden hızlı suPAR 2-3 salınımı gösterilmiş, biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılamasa da akut inflamasyondaki bu salınımın monosit migrasyonunda rolü olduğu düşünülmüştür ⁸⁹. Membrana bağlı uPAR D1 formunun vitronektin ve uPA bağlama kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir ⁹⁰. İzole haldeki suPAR 1 formu ise uPA toplayıcı olarak inefektiftir. D1'i kaybetmiş olduğu için suPAR 2-3 uPA ve vitronektin bağlama özelliğine sahip değildir ⁸⁹. Bu nedenle, uPAR'ın D1-2 bölgeleri

arasından kesilmesi, molekülün vitronektin bağlama özelliğini ve dolayısıyla da adezyonda oynadığı rolü kaybetmesine neden olur ¹². Yapılan bir araştırmada, suPAR'ın kemotaktik özellik gösteren D2D3 fragmanının integrin bağımlı hücre adezyonunu önleyerek kemokinlerce indüklenen monosit kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da suPAR'ın monosit migrasyonunu hem pozitif hem de negatif bir şekilde etkileyebileceğini ve bu yolla inflamatuvar yanıtın regülasyonunda potansiyel bir mekanizma olabileceğini göstermiştir ⁸⁸. suPAR'ın 1-3 ve 2-3 formları tüm vücut sıvılarında bulunabilmesine rağmen suPAR D1 formu sadece idrarda tespit edilebilmiştir ⁹¹. D1 kesilmesinin idrarda gerçekleşmediği önceki çalışmalarda gösterilmiş olduğu için, bu durum suPAR D1 formunun yarı ömrünün belirgin ölçüde kısa oluşuyla ilişkilendirilmiştir ⁹¹. suPAR'ın fonksiyonlarına ilişkin yapılan çalışmalarda sonuçların büyük bir çeşitlilik gösterdiği gözlenmiştir ¹². uPAR/suPAR'ın kesilmesi literatürde iyi tanımlanmasına rağmen uPAR/suPAR'ın düzenlenmesi ve devamında gelişen sinyal yollarıyla ilişkili mekanizmalar hala net anlaşılabilmemiş değildir.

suPAR'ın endotelial ve immün hücrelerden kaynaklandığı düşünülür ¹². Yapılan çalışmalarda, vasküler hücrelerden salınan suPAR, uPAR'ın senteziyle yakından ilişkili bulunmuş ve bu yüzden suPAR seviyelerinin uPA-uPAR ekspresyonunun bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür ⁹². İnflamatuvar uyarı sırasında oluşan suPAR kan, idrar, BOS gibi vücut sıvılarında saptanabilir hale gelir ¹². Yapılan çalışmalar sonucunda suPAR'ın geniş bir hastalık grubu ve mortalite riski ile ilişkili bulunması nedeni ile var olan immün aktivasyonu yansıtan, hastalığa spesifik olmayan bir belirteç olarak kullanımı önerilmiştir.

Yapılan araştırmalarda enfeksiyon hastalıkları, sepsis, inflamatuvar hastalıklar, KVH, DM, kanser, karaciğer, böbrek hastalıkları gibi durumlarda suPAR seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek suPAR düzeylerinin varlığı mevcut hastalığın olumsuz prognozu ile ilişkilendirilmiştir ^{15-18,93}. Genel popülasyonda yapılan uzun süreli bir izlem çalışmasında suPAR düzeyleri ile ileride gelişebilecek KVH, kanser, DM ve mortalite riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu ilişki, bu hastalıkların patogenezinde paylaşılmış ortak bir özellik olan, AH patogenezinde de rol oynadığı gösterilen, kronik subklinik inflamatuvar bir durum olarak tanımlanan 'düşük evreli inflamasyonda' suPAR'ın genel bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür ¹⁴. Genel popülasyonda yapılan 12 yıllık başka bir izlem çalışmasında, artmış suPAR düzeyleri; ana risk faktörlerinden bağımsız olarak; subklinik organ hasarıyla ilişkili bulunmuştur ⁹⁴. Kritik hastalıklarda serum suPAR konsantrasyonlarının ileride gelişebilecek mortalite, yoğun bakım ihtiyacı, vazopresör ve

mekanik ventilasyon kullanma olasılığını öngörmeye iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir⁹⁵. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda yeni biyomarker adaylarının araştırıldığı prospektif bir kohort çalışmasında, hastaların otuz ve yüz seksen günlük sağkalımlarını göstermede suPAR düzeyleri (özellikle de yaş ile kombine edildiğinde) diğer tüm biyomarkerlerden daha üstün bulunmuştur⁹⁶. Aktif tüberküloz enfeksiyonunda da suPAR düzeyleri yüksek bulunmuş, tedavi başlangıcındaki düzeylerin sağkalım için prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Tüberküloz tedavisinin birinci haftasında suPAR seviyelerinde önemli bir düşme gözlenmiş, tedaviyi başarıyla tamamlayanlarda suPAR seviyesi sağlıklı bireylerle aynı düzeye gerilemiştir⁹⁷. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda yüksek plazma suPAR düzeyleri varlığı gösterilmiş, yükselmiş suPAR düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur⁹⁸. Demiyelinizan hastalıklarda, stroke ve periferik nöropatilerde plazma suPAR düzeyleri yüksek bulunmuştur⁹⁹. BOS’la yapılan çalışmalarda, SSS’nin viral-bakteriyel enfeksiyonları, neoplastik hastalıklar ve HIV’de yüksek BOS ve plazma suPAR düzeyleri saptanmıştır^{99,100}. Yüksek suPAR düzeyleri varlığının HIV-1 ile enfekte bireylerde CD4 sayısı ve viral yük ile benzer ölçüde, aynı zamanda bu faktörlerden bağımsız olarak önemli prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur¹⁰¹. Genel anlamda, suPAR’ın tanısal bir belirteçten çok prognostik değerinin olabileceği öne sürülmüştür¹⁷.

suPAR sağlıklı bireylerde de düşük dozda sabit konsantrasyonlarda (2-3 ng/ml) bulunur¹⁰². Kadınlarda hafifçe daha yüksek düzeylerde dir¹⁵. Yaşlanma, sedanter yaşam, sağlıksız diyet, sigara tüketimi ile suPAR düzeyleri belirgin artar¹⁰³. Düşük HDL düzeyleri suPAR’ın artmış konsantrasyonları ile ilişkilidir¹⁰³. suPAR düzeyleri bel çevresi, beden kitle indeksi (BKİ) gibi antropometrik ölçümlerle güçlü ilişki göstermezler¹³.

suPAR seviyeleri CRP, TNF, lökosit ve monositler gibi inflamasyonun diğer belirteçleriyle pozitif korelasyon gösterir¹⁵. suPAR’ın çeşitli hastalıklarda gözlenen güçlü prognostik değerinin, CRP, TNF- α , IL-6 gibi inflamasyonun geleneksel markerlarıyla kıyaslandığında, immün aktivasyonla daha güçlü ilişkiyi yansıttığı olabileceği düşünülmüştür¹². Kronik düşük evreli inflamasyonu saptamada altın standart olarak sunulan CRP, yüksek ölçüde uyarılabilir özellikte bir akut faz proteindir, plazma seviyeleri mevcut enfeksiyondan büyük ölçüde etkilenir. suPAR plazma seviyeleri ise daha stabildir, majör değişimler göstermez, proinflamatuvar sitokinlere göre daha sabit düzeylerde seyreder¹⁰⁴. Lipopolisakkarit infüzyonu ile suPAR düzeylerinde iki kattan az artış gözlenmiştir¹². suPAR düzeyleri proinflamatuvar sitokinlerin aksine, minimal sirkadyen değişim gösterir¹⁰⁵.

Tekrarlanan donma-çözölme işlemlerine duyarlı değildir, kolay parçalanmaz, in vitro koşullarda dayanıklıdır ¹⁰⁶. suPAR'ın fizyolojik olarak büyük ölçüde stabil olması, kronik inflamatuvar durumlar için onu proinflamatuvar sitokinler ve CRP'nin aksine iyi bir belirteç yapar. 4.0 ng/ml'nin altında suPAR değerleri normal sınırlarda kabul edilir veya düşük inflamatuvar durum olarak adlandırılır ¹⁴. 6–10 ng/ml arası değerler 10 yıllık DM, kanser, mortalite gelişimi riskine işaret ederken, 10 ng/ml üzeri dozlar var olan sepsis, tüberküloz, HIV gibi kritik hastalıklarla ilişkilendirilir ⁹⁶.

Psikiyatrik hastalıklarda yapılan suPAR çalışmaları ise yenidir. İki bin on dört yılında yapılan bir çalışmada yüksek suPAR seviyeleri geçmişte antidepresan kullanımı varlığı ve gelecekteki antidepresan kullanım riski ile ilişkili bulunmuştur ¹⁰². İki bin on beş yılında yayımlanan bir çalışmada, yakın zamanda suid girişiminde bulunmuş olan hastalarda araştırılan suPAR düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin yüksek saptanmıştır ¹⁰⁷. İki bin on beş yılında yapılan başka bir çalışmada, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla suPAR düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ¹⁰⁴. İki bin on altı yılında yayımlanan, akut psikotik atak geçiren şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise iki grup arasında suPAR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ¹⁰⁸.

İnflamatuvar yanıtlar ve patolojik durumlarda suPAR'ın etkinliği ve merkezi rolünü ortaya koyan pek çok çalışma vardır. Buna rağmen suPAR'ın proinflamatuvar cevabı mı indüklediği veya bu reseptör ve reseptör fragmanlarının yalnızca artmış immün sistem aktivasyonunun bir sonucu mu olduğu belirsiz bir konudur. suPAR ve suPAR fragmanlarının inhibisyonu veya kaldırılmasının inflamasyon ve hastalık progresyonu üzerindeki etkisi daha net araştırılmalıdır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÖRNEKLEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri polikliniği ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Geropsikiyatri polikliniğine Aralık 2014-Mart 2016 tarihleri arasında unutkanlık şikayeti ile ayaktan başvuran altmış beş yaş ve üstü hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemesi yapıp (tam kan sayımı, B12 vitamin, TSH ölçümü) sekonder unutkanlığa yol açabilecek nedenler dışlanmıştır. DSM-IV-TR'ye göre yapılandırılmış klinik görüşme yapıldıktan sonra hastalar MMT, Hachinski İskemik Skalası (HİS), Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) uygulanarak taranmış, ardından ileri değerlendirme için sözel bellek süreçleri testi, mantıksal bellek testi, WAİS ikili benzerlikler alt testi, sayı menzili, Stroop test, sözel kategorik akıcılık ve saat çizme testlerini içeren ayrıntılı nöropsikolojik batarya uygulanmıştır. Dahil edilme ölçütleriyle uyumlu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir;

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

- 65 yaşından büyük olmak,
- Ön planda bellek yakınmalarına sahip olmak,
- DSM 4'e göre muhtemel AH tanı kriterlerini karşılıyor olmak,
- HBB için en az bir kognitif alanda, yaş ve eğitim eşleşmeli normallerle karşılaştırıldığında ortalama 1.5 standart sapmadan fazla bozulma olması, GYA'ları yerine getirmede temel bir bozukluk saptanmamış olması ve DSM 4'e göre demans kriterlerini karşılamıyor olması²⁶,
- Subjektif unutkanlık için AH ve HBB kriterlerini karşılamıyor olmak,
- MMT'de 20 puan ve üzeri almak, CDR'den 1 puan veya altında almak,
- GDS'den 14 puandan düşük almış olmak,
- HİS'ten 4 puan veya altında almış olmak,
- Başvurma tarihinden en az altı ay önce semptomların başlamış olması,

- Herhangi bir anti-demansiyel ilaç tedavisi kullanmıyor olmak,
- Test uygulamalarına kooperasyonu bozacak ölçüde işitme ve duyma sorunlarına sahip olmamak,
- İhtiyaç halinde test uygulanmasına yardım edebilecek bir yakınının olması,
- Sekonder unutkanlığa yol açabilecek etmenlerin dışlanabilmiş olmasıdır.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- Hastane yatışını gerektirecek bir durum varlığı,
- Bilinç kaybı veya AH dışında diğer nörolojik hastalıklara yol açan kafa travması öyküsü,
- Klinik açıdan önemli ya da stabil olmayan majör tıbbi bir hastalık varlığı,
- AH dışında kalan muhtemel demans varlığı,
- Orta/şiddetli demans varlığı (MMT <20 ve CDR>1),
- Sekonder unutkanlık nedenlerinin dışlanamıyor oluşu,
- GDS'den 14 puandan yüksek almış olmak,
- HİS'ten 4 puandan yüksek almak,
- AH nedeniyle tedavi alıyor olmak.

Toplam 241 hasta çalışma için değerlendirildi. GDS'den 14 puan üzeri alarak depresif bozukluk kriterlerini karşılayan 68 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 241 hastanın 27'si herhangi bir tanı almazken, 22'sinin AH dışı muhtemel demans tanılarını karşıladığı görüldü. Bunların 13'ü vasküler demans, 4'ü frontotemporal demans, 3'ü Parkinson hastalığına bağlı demans, 1'i Lewy cisimcikli demans, 1'i ise normal basınçlı hidrocefali tanılarını aldı. 32'si ise eksik bilgiler veya araştırmaya devam etmeme nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak, 32'si subjektif unutkanlık, 31'i HBB ve 29'u muhtemel hafif evre AH olmak üzere üç gruba ayrılan 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Katılımcılara ve yakınlarına çalışma hakkında açık bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formunun okunması ve imzalanması istenmiştir. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu gibi sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla doldurulan görüşme formudur.

Ayrıca, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), açlık kan şekeri, bel çevresi, boyu, kilosu, kan basıncı, CRP, lökosit, sedimentasyon düzeyleri, kullandığı ilaçlar, ailede eksen I tanısı olan kişilerin bulunup bulunmadığı, suPAR düzeyini etkileyebilecek KVH, DM, böbrek ve karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalığı, malignite varlığı başta olmak üzere tıbbi hastalık öyküsü, alkol ve sigara kullanımı ile ilgili bilgiler toplanmıştır. (Ek 1).

3.2.2. Standardize Mini Mental Test

Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında Folstein ve arkadaşları tarafından kognitif bozuklukların derecelendirilmesi amacıyla geliştirilen ve klinik pratikte en yaygın olarak kullanılan mental durum muayenesi testidir ¹⁰⁹. Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dakikadan daha fazla zaman almalarından dolayı yaşlıların, özellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. Klinik pratikte, bilişsel bozuklukların saptanması, demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde kullanılır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Molloy ve Standish, MMT'in bir sorunun soruluş biçimi, anlaşılamadığı veya yanıt alınamadığı zaman kaç kez sorulacağı, kabul edilebilir cevabın ne olması gerektiği, bir soruya yanıt için en fazla ne kadar

bekleneceği gibi uygulamaya ait kuralları içeren bir "Standardize Uygulama Kılavuzu" eşliğinde kullanıldığında serbest kullanıma göre uygulayıcılar arası tutarlılığın arttığını belirtmişlerdir ¹¹⁰. Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır ¹¹¹. MMT'te alınabilecek en yüksek puan 30'dur. MMT'te 23-30 puan arası normal, 20-23 arası hafif evre, 10-19 arası orta evre, 0-9 arası ise ileri evre demans olarak kabul edilmektedir.

3.2.3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

Alzheimer tipi demansı olduğu gibi diğer demans tiplerini de evrelendirmek için kullanılabilecek bir ölçektir. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve mental durum muayenesi sonrasında muayene eden klinisyen tarafından doldurulur. Halen kullanılan skorelama sistemi Morris tarafından önerilmiştir ¹¹². Toplam 6 eksen (bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, toplumsal katılım, ev yaşamı-hobiler, kendine bakım), görüşme ve muayene sonuçları değerlendirilerek evre 0, 0.5, 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilir. Evreye karar vermede bellek eksenini öncelik tasır. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) değilse evre bellek eksenini puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Bunun istisnalarından biri 3 eksen belleğin bir tarafında, 2 eksen diğer tarafında ise evre bellek puanı ile aynıdır. Diğer istisna ise bellek eksenini puanı 0.5 ise evre 0 olamaz. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0.5 kuskulu demans, evre 1 hafif evre demans, evre 2 orta evre demans, evre 3 ağır evre demans anlamına gelir. Evre 0.5 klinik tanı olarak çoğunlukla HBB'ye karşılık gelir .

3.2.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri gibi ölçeklerin yaşlı ve demansı olan popülasyonda çok kullanışlı olmamaları spesifik olarak bu amaca dönük olarak kullanılabilecek depresyon ölçeklerine olan bir talep doğurmuştur. Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilen GDS bunlardan biridir ¹¹³. Hastanın kendisi tarafından doldurulabileceği gibi, görüşme ile muayene eden tarafından da doldurulabilen, Evet-Hayır şeklinde cevaplanan, toplam 30 sorudan oluşur. Ölçekten alınabilecek puanlar 0-30 arasındadır. GDS ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ¹¹⁴. Ölçeğin

kesme puanı on dört olarak kabul edildiğinde, ölçeğin duyarlılığının 0.90, özgüllüğünün 0.94 olduğu hesaplanmıştır.

3.2.5. Hachinski İskemi Skalası

Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında Hachinski ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bu ölçek, demans saptananlarda iskemik etyoloji açısından değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Ölçekten 4-7 puan alanlar vasküler demans açısından riskli, 7 ve üzerinde puan alanlar olası vasküler demans olarak kabul edilmektedir. Hem sensitivitesi hem de spesifisitesi yüksek (her ikisi de %89) olan bir testtir ¹¹⁵.

3.2.6. Nöropsikolojik Test Bataryasında Bulunan Testler

Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öget Öktem tarafından, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nden yararlanılarak geliştirilmiştir ¹¹⁶. Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Birbiri ile ilişkisiz on beş kelimeden oluşan bir liste katılımcıya okunarak, aklında kalan kelimeleri sırasına bakmadan söylemesi istenir. Aynı deneme 10 kez ya da tüm liste hatasız söyleninceye kadar tekrarlanır. Her seferinde katılımcının cevapları kaydedilir. Kırk dakika sonra katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir; bu geciktirilmiş kendiliğinden anımsama denemesidir. Katılımcının hatırlayamadığı kelimeler için tanıyarak anımsama denemesi yapılır. Bu amaçla, her bir kelime, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve sessel (fonetik) olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılmış olarak daha önce hazırlanmış bir liste katılımcıya gösterilerek (örnek olarak, listedeki “davul” kelimesinin yerine “duvar”, “davul” ve “zurna” kelimeleri gösterilerek) tanınması beklenir. Değerlendirmede aşağıdaki puanlar dikkate alınır:

Anlık Bellek Puanı: İlk denemede söylenen kelime sayısı

Öğrenme Puanı: Katılımcının 10 denemenin tümünde söylediği doğru kelimelerin toplamı

En Yüksek Öğrenme Puanı: 10 denemenin sonuna kadar 15 kelimeyi öğrenemeyen katılımcı hangi denemede en çok kelimeyi söylemişse bu kelime sayısı en yüksek öğrenme puanı olur.

Uzun Süreli Bellek Puanı: 40 dakika sonra katılımcının hatırlayarak söylediği kelime sayısı

Tanıma Puanı: Katılımcının hatırlayarak söyleyemediği kelimeler arasından doğru olarak tanıdığı kelime sayısı

Yanlış Puanı: Katılımcının öğrenme denemelerinin tümünde söylediği yanlış kelime toplamı

Toplam puan: Uzun süreli bellek puanı ile tanıma puanının toplam değeri

Mantıksal Bellek Testi

Bu test, her biri birer paragraf uzunluğunda iki hikayeden oluşmaktadır. Değerlendirme, katılımcının hikayeleri bir kere dinledikten sonra tekrarlayabildiği unsurlar üzerinden yapılır. Orijinal formda A hikayesi 24, B hikayesi 22 unsurdan oluşmaktadır. Bu hikayelerin Türkçe uyarlaması Prof. Dr. Öget Öktem tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu Türkçe uyarlamada A ve B hikayesi yirmi dörder unsur içermektedir. Katılımcı, hatırladığı her unsur için 1 puan kazanır. Fakat bu unsurlardan hastanın özel isimler ve sayılar dışında paragrafta geçen aynı kelimeyi kullanması beklenmeyebilir. Toplam puan her bir paragraf için hatırlanan unsurların ortalamasıdır, çalışmamızda her bir paragraf yirmi dört puan üzerinden değerlendirilmiştir.

Stroop Renk Kelime Testi

İlk kez J. R. Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok uyarlaması ortaya çıkmıştır ¹¹⁷. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesi değerlendirilir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir. Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ¹¹⁸.

Dört kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir. Birinci aşamada birinci karttaki siyah-beyaz basılmış kelimelerin okunması, ikinci aşamada ikinci karttaki farklı renklerle basılmış renk isimlerinin okunması, üçüncü aşamada üçüncü karttaki renkli basılmış karelerin renginin söylenmesi, dördüncü aşamada farklı renklerle basılmış renk isimlerini içeren ikinci karttaki kelimelerin okunmayıp renklerinin söylenmesi istenir. Testin her aşamasında toplam süre, toplam hata sayısı ve toplam düzeltme sayısı kaydedilir. Yanlışlar ve spontan düzeltmeler de değerlendirmede dikkate alınır.

Sayı Menzili Testi

Bu test iki bölümden oluşmaktadır; düz sayı menzili ve ters sayı menzili. Düz sayı menzili testi dikkat ve kısa süreli belleği, ters sayı menzili testi ise işlem belleğini değerlendirmede kullanılır. Bu testte hastaya 1'den 8'e kadar olan sayılar, önceden belirlenmiş karışık bir sırayla söylenir ve bu sayıları hastanın da aynı sıra ile söylemesi istenir (örneğin, 5 sayılıklı bir dizi 4-2-7-3-1). Bizim hastalarımızda 3 sayılıklı bir dizi ile başlanıp hasta başardıkça bir sayı arttırılarak 8 sayılıklı diziye kadar çıkıldı. Belirli bir sayıdaki diziyi tekrarlayamazsa, aynı sayıdaki başka bir dizi tekrar okundu. Eğer ikinci seferde de tekrar edemezse başarısız sayıldı ve en fazla kaç sayılıklı bir dizi tekrar edebildiyse düz sayı menzili puanı olarak verildi. İleri doğru sayı menzili normal yetişkinlerde ortalama 5 ile 7 sayı arasında değişir. Geriye doğru sayı menziline de hastadan kendisine okunan diziyi, son sayıdan başlayıp sıra ile başa doğru söylemesi istenir. Aynı şekilde bizim hastalarımızda da önce 3 sayılıklı bir dizi ile başlanıp hasta başardıkça bir sayı arttırılarak 7 sayılıklı diziye çıkıldı. Belirli bir sayıdaki diziyi tekrarlayamazsa, aynı sayıdaki başka bir dizi tekrar okundu. Eğer ikinci seferde de tekrar edemezse başarısız sayıldı ve en fazla kaç sayılıklı bir dizi bildiyse ters sayı menzili puanı olarak verildi. En baştaki üçlü sayı dizisini dahi tekrarlayamazsa 2 puan verildi.

İkili Benzerlikler (WAIS-R alt testi)

Bu test soyutlama yetisini değerlendirmede kullanılır. Katılımcıya somut ve soyut benzerlikleri olan iki nesne sunulur ve bu ikilinin ne bakımdan birbirine benzediklerini bulması istenir. İlk iki itemde somut benzerlik ya da fark söylerse doğru cevap uygulayıcı

tarafından söylenir. Diğer itemlerde bu yapılmaz. Çalışmamızda her bir katılımcıya on bir çiftten oluşan nesneler uygulandı.

Atasözlerini Yorumlama

Soyutlamanın değerlendirilmesinde en sık kullanılan somut bir örnekten genel bir ilke oluşturulmasını gerektiren atasözü yorumudur. Yaygın olarak kullanılan atasözlerinin yorumu aşırı öğrenilmiş olabileceğinden, daha az bilinen atasözlerini tercih etmek gerekir. Önemli olan hastanın atasözünü kelime anlamıyla mı, soyut anlamıyla mı yorumladığıdır.

Vizyospasyal İşlevler

Vizyospasyal algı, objenin uzaydaki yerinin ve ne olduğunun algılanması, konstrüksiyon fonksiyonu ise uzay-mekan ilişkilerinin anlaşılması ve bunun motor beceri ile bütünleşmesinden oluşur. Vizyospasyal algı ve konstrüksiyon yetisi ile ilgili olan sağ hemisferin parietal lobudur. Çizgilerin yönünü belirleme, yüzleri tanıma, labirent bulmacaları çözme, küplerle desen oluşturma, geometrik bir şekli kopyalama, alışılmadık bir perspektiften görülen objeleri tanıma, bir kısmı görülen objenin bütününün ne olduğunu bilme gibi işlevler vizyospasyal becerileri değerlendirmede kullanılır ¹¹⁹ . Arka asosiasyon bölgelerin altyapısını oluşturduğu vizyospasyal işlevler, normal yaşlanmada da çok hafif bir bozulma gösterir ¹²⁰ . Yapılandırma becerisini en basit değerlendirme aracı, hastanın karşısına kağıda çizilmiş bir geometrik şekil koymak ve bir kalem vererek bunu kopya etmesini istemek olabilir. Bir küp şekli, saat çizimi ya da Rey-Osterrieth Karmaşık Şekli kullanılabilir. Çalışmamızda katılımcılara bu amaçla ek 11’de belirtilen geometrik şekiller gösterilerek kopya etmeleri beklenmiştir.

Saat Çizme Testi

Saat Çizme Testi sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston Afazi Bataryasının bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır ¹²¹ . Saat çizme testi, entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan (özellikle Alzheimer tip demans ve diğer demanslar) ayırt etmek için yaygın olarak

kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir. Bu testte ölçülebilen bilişsel beceriler: a) Kavrama (işitsel), b) Planlama, c) Görsel bellek ve yeniden yapılandırma, d) Görsel-mekansal beceriler, e) Motor planlama ve yönetim, f) Sayısal bilgi, g) Soyut düşünme; h) Uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan eğilimin ketlenmesi, ı) Konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır ¹²². Yaygın kullanımına karşın, testi kimlerin, ne şekilde uygulayacağı, hangi gruplarda kullanılacağı, uygulama ve puanlama yöntemi hala tartışmalıdır. Can ve arkadaşlarının üç değerlendirme yöntemini karşılaştırdıkları çalışmalarında, demans tanısı için en yüksek duyarlık ve özgüllüğe Shulman ve arkadaşlarının geliştirdiği puanlama yönteminin sahip olduğunu göstermişlerdir. Buna göre katılımcılara önceden çizilmiş bir daire içine saatin rakamlarını ve kollarını saat 11'i 10 geçeyi gösterecek biçimde yerleştirmeleri istenmekte ve 0 (belirsiz)-5 (kusursuz saat) arasında puanlama yapılmaktadır ¹²³.

Sözel Kategorik Akıcılık

Sözel kategorik akıcılık testi bilişsel değerlendirilmede kullanılan yardımcı bir tarama testidir. Belli bir kategoriden türetilmesi istenen kelimelerin, kişilerin yürütücü işlevleri olarak nitelendirilen kelimelerin taranması, hatırlanması, geri çağırılması, bilgi işleme hızı, çalışma belleği ve uygun cevabı başlatma ve sonlandırma becerisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹²⁴. Testteki başarılı performans, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Aynı kelimeyi tekrarlaması perseverasyonu gösterir. Değerlendirmede sayı ve perseverasyonlar dikkate alınır.

Bu testte hastadan, 1'er dakikalık süreler içinde hayvan, meyve, şehir ve renk isimlerini sayması istenir. Katılımcının bir dakika içinde saydığı kelime sayısı kaydedilir. Puanlama, her bir kategori için maksimum 10, toplamda 40 puan olacak şekilde yapılır ¹²⁵.

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

Tüm katılımcılardan sabah erken saatlerde (08:00-09:00), aç karnına, antekubital brakial venden vacutainer kullanılarak EDTA'lı mor kapaklı kan sayımı tüpüne 10 cc miktarında kan alınmıştır. Alınan numuneler aynı gün 3000 devirde (rpm) 15 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan kan plazma örnekleri 1.5'lük üç ayrı epandorfa alınmış, -80 derecede

saklanmıştır. Plazma örnekleri toplu halde, ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmış, okutmaları aynı laborant tarafından yapılmıştır.

3.4. Antropometrik Ölçümler

Vücut Ağırlığı ve Boy

Vücut ağırlığı oda kıyafetiyle, boy ayakkabısız olarak ölçülmüştür. Bu değerler kullanılarak hastaların BKİ'leri hesaplanmıştır.

Bel Çevresi

Hasta ayakta ve dik dururken iliak krestin en üst dış sınırı işaretlenmiştir. İliyak krestin hemen üzerinden esnek olmayan bir mezure yere paralel olacak biçimde yerleştirilmiştir. Ölçüm mezureyi çok sıkmadan, normal solunum devam ederken yapılmıştır.

Diğer Ölçütler

Sistemik arteriyel kan basıncı; hastaların 30 dakika boyunca sigara veya kafeinli içecek almamaları istenmiştir. Sırtları arkaya dayalı olarak bir sandalyede oturur pozisyonda, en az 5 dakika dinlenmeleri sağlanmıştır. Arteriyel kan basıncı sağ ve sol koldan, 2 dakika ara ile 2 kez ölçülerek ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değeri hesaplanmıştır.

3.5. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 21 ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının anlaşılması amacı ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan parametreleri değerlendirmek için Tukey's post-hoc analiz ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Parametrik olmayan değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, grupların ikili halde karşılaştırılmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan parametreler için Spearman's korelasyon analizi ile bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin yönü ve gücü değerlendirilmiş, p değerinin 0.05'ten düşük olması anlamlı kabul edilmiştir.

Kruskal Wallis test sonrası Bonferroni düzeltmesi yapılmış ve $p < 0.017$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Geropsikiyatri Bilim Dalı'nda tanı alan 32 subjektif unutkanlık, 31 HBB ve 29 hafif evre AH olmak üzere toplam 92 katılımcı dahil edilmiştir.

Katılımcıların yaş ortalaması 74.13 ± 6.50 yıl bulundu. Subjektif unutkanlık grubunun yaş ortalaması 71.35 ± 4.84 yıl, HBB grubunun yaş ortalaması 74.33 ± 7.31 ve AH grubunun yaş ortalaması 76.90 ± 6.12 yıl idi. Her üç grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ($F=6.081$, $p=0.003$). AH grubunun yaş ortalaması subjektif unutkanlık grubuna göre anlamlı olarak yüksekken ($p=0.002$), AH ve HBB grubu ile ($p=0.252$) ve HBB ve subjektif unutkanlık grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.159$). Cinsiyet açısından bakıldığında % kadın / erkek cinsiyet oranı subjektif unutkanlık grubunda %75/25, HBB grubunda %61.3/39.7 ve AH grubunda %62.1/27.9 saptandı. Her üç grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2=1.665$, $df=2$, $p=0.435$). Medeni durum açısından bakıldığında %evli/bekar oranı subjektif unutkanlık grubunda %68.8/31.2, HBB grubunda %58.1/41.9, AH grubunda %55.2/44.8 idi. Her üç grup arasında medeni durum açısından anlamlı fark gözlenmedi ($X^2=5.889$, $df=4$, $p=0.208$). Subjektif unutkanlık grubunda lise ve üstü eğitim alan kişi yüzdesi %56.3 iken bu oran HBB grubunda %25.9 ve AH grubunda %13.8 idi. Her üç grup eğitim durumları açısından karşılaştırıldığında subjektif unutkanlık grubunda eğitim düzeyi diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($X^2=21.918$, $df=8$, $p=0.005$). Katılımcıların hiçbirisi çalışmıyordu. Katılımcıların alışkanlıkları incelendiğinde sigara kullanımı oranı subjektif unutkanlık grubunda %25, HBB grubunda %3.3 ve AH grubunda %20.7 idi. Sigara kullanımı subjektif unutkanlık ve AH grubunda HBB grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($X^2=6.042$, $df=2$, $p=0.049$). Her üç grup içerisinde düzenli alkol kullanımı olan katılımcı mevcut değildi (Tablo 2).

Tablo 2: Sosyodemografik Veriler

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p değeri
¹ Yaş (ort±SS)	71.35±4.84	74.33±7.31	76.90±6.12	F=6.081 p=0.003**
² Cinsiyet (%Kadın/%Erkek)	75/25	61.3/38.7	62.1/37.9	X ² =1.665 df=2 p=0.435
² Medeni durum (%evli/%bekar)	68.8/31.2	58.1/41.9	55.2/44.8	X ² =5.889 df=4 p=0.208
² Eğitim durumu (%lise ve üstü)	56.3	25.9	13.8	X ² =21.918 df=8 p=0.005**
² Sigara kullanımı (%kullananlar)	25	3.3	20.7	X ² =6.042 df=2 p= 0.049*

¹One-way ANOVA testi, ²Ki Kare Testi, *p<0.05, **p<0.01

Hastaların klinik özellikleri komorbid hastalık varlığı açısından incelendiğinde, subjektif unutkanlığı olan grupta KVH oranı %71 iken HBB grubunda %90, hafif evre AH grubunda bu oran %82.8 bulunmuştur. DM olanların oranı subjektif unutkanlığı olanlarda

%16.1, HBB olanlarda %26.7, hafif evre AH'da %17.2 bulunmuştur. Malignite oranları subjektif unutkanlığı olanlarda %3.2, hafif evre AH'da %3.4 bulunurken, HBB olanlarda malignite saptanmamıştır. Karaciğer hastalığı oranları subjektif unutkanlığı olanlarda %6.5 saptanırken, HBB ve hafif evre AH olanlarda karaciğer hastalığı bulunmamaktadır. İnflamatuvar hastalık oranları subjektif unutkanlığı olanlarda %3.2, hafif evre AH'da %3.4 bulunurken, HBB'de inflamatuvar hastalık saptanmamıştır. Her üç grup komorbid hastalıklar açısından kıyaslandığında, KVH ($X^2=3.680$, $df=2$, $p=0.159$), DM ($X^2=1.262$, $df=2$, $p=0.532$), malignite ($X^2=1.026$, $df=2$, $p=0.599$), karaciğer hastalıkları ($X^2=3.893$, $df=2$, $p=0.143$) ve inflamatuvar hastalıklar ($X^2=1.026$, $df=2$, $p=0.599$) için her 3 grupta da anlamlı farklılık saptanmadı. Her üç grup için soygeçmiş özellikleri incelendiğinde birinci derece yakınlarında demans varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($X^2=4.811$, $df=6$, $p=0.568$) (tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Klinik Özellikleri

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p değeri
Kardiyovasküler sistem hastalıkları (%var)	71	90	82.8	$X^2=3.680$, $df=2$ $p=0.159$
Diabetes mellitus (%var)	16.1	26.7	17.2	$X^2=1.262$, $df=2$ $p=0.532$
Malignite (%var)	3.2	0	3.4	$X^2=1.026$, $df=2$ $p=0.599$
Karaciğer hastalıkları (%var)	6.5	0	0	$X^2=3.893$, $df=2$ $p=0.143$
İnflamatuvar Hastalıklar (%var)	3.2	0	3.4	$X^2=1.026$, $df=2$ $p=0.599$
Soygeçmişte demans öyküsü (%var)	16.1	13.3	10.3	$X^2=4.811$, $df=6$ $p=0.568$

Ki Kare Testi, $p<0.05$

Metabolik Sendrom parametreleri (HDL, trigliserid, açlık kan şekeri, tansiyon, bel çevresi) ve BKİ açısından her üç grup kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Metabolik sendrom varlığı yüzdesi subjektif unutkanlık grubunda %50, HBB grubunda

%54.8, AH grubunda %48.3 saptandı ve her 3 grup arasında metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($X^2=0.423$ df=2 p= 0.809) (Tablo 4)

Tablo 4: Hastaların Metabolik Sendrom Parametreleri ve Beden Kitle İndeksleri

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p değeri
¹ HDL (mg/dl) (ort±SS)	59.68±13.49	58.27±16.22	56.41±15.95	df=2, F=0.344 p= 0.710
² Trigliserid (mg/dl) (ort±SS)	132.94±77.63	113.73±64.20	119.66±52.01	df=2, p= 0.622
¹ Açlık Kan Şekeri (mg/dl) (ort±SS)	94.39±10.72	103.27±31.27	109.52±34.58	df=2, F=2.317 p= 0.105
¹ Sistolik KB (mm/Hg) (ort±SS)	132.45±13.74	134.60±22.15	134.34±16.79	df=2, F=0.132 p= 0.877
¹ Diastolik KB (mm/Hg) (ort±SS)	74.94±10.52	74.50±12.50	73.24±11.57	df=2, F=0.172 p= 0.842
¹ Bel çevresi (cm) (ort±SS)	101.10±10.59	102.20±12.03	98.00±10.51	df=2, F=1.138 p= 0.325
³ Metabolik Sendrom (%var)	50	54.8	48.3	$X^2=0.423$, df=2, p= 0.809
¹ BKİ (cm ² /kg) (ort±SS)	29.45±4.91	26.93±3.80	26.93±3.80	df=2, F=12.836 p= 0.064

¹One-way ANOVA testi, ²Kruskal Wallis, ³Ki Kare Testi, p<0.05

İnflamasyonla ilişkili laboratuvar parametreleri açısından her üç grup kıyaslandığında nötrofil, lenfosit, platelet, CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Her üç grup kıyaslandığında, sedimentasyon hızı HBB’de subjektif unutkanlık grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken (Z=-2.670 p=0.008), hafif evre AH ile subjektif unutkanlık grubunda (Z=-2.055 p=0.040) ve hafif evre AH ile HBB grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Z=-0.155 p=0.877). (Tablo 5 ve 6)

Tablo 5: Hastaların İnflamasyonla İlişkili Labarotuvur Parametreleri

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	P değeri
¹ Lenfosit (10^3 mm^3) (ort±SS)	1.99±0.49	1.88±0.52	1.91±0.53	df=2, F=0.340, p=0.712
¹ Platelet (10^3 mm^3) (ort±SS)	234.1±46.3	231.2±37.4	226.5±71.2	df=2, F=0.155, p=0.857
² Nötrofil (10^3 mm^3) (ort±SS)	4.1±1.5	4.14±1.01	4.30±1.22	df=2, p=0.707
² CRP (mg/L) (ort±SS)	3.9±2.5	4.75±4.41	5.15±9.92	df=2, p=0.161

¹One-way ANOVA testi, ²Kruskal Wallis, p<0.05

Tablo 6: Hastaların Sedimentasyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ³ değeri
ESR (mm/s) (ort±SS)	35.06±15.6	45.6±20.3	45.41±24.10	Z=-2.670 p=0.008*	Z=-2.055 p=0.040	Z=-0.155 p=0.877

Kruskal Wallis, post Hoc Bonferroni düzeltmesi sonrası sonrası p<0.017 anlamlı kabul edilmiştir. p¹ subjektif unutkanlık ve HBB grupları için, p² değeri subjektif unutkanlık ve AH grupları için, p³ HBB ve AH grupları için hesaplanmıştır

Ortalama MMT skorları incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık saptandı ($p<0.0001$). İleri ve geri sayı menzili test skorlarının ortalama değerleri arasında da gruplar arasında anlamlı düzeyde fark gözlemlendi ($p=0.001$ ve $p<0.0001$). Mantıksal bellek alt testlerinin her ikisi de gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık gösterdi ($p<0.0001$, her ikisi için). Sözel bellek süreçleri testinin anlık bellek, toplam öğrenme puanı, kendiliğinden hatırlama ve uzun süreli bellek alt testlerinin ortalama puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.0001$). En yüksek öğrenme puanları arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.014$). Gruplar arası tanıma puanlarının ortalama değerleri arasında fark anlamlı olma yönünde trend gösterdi ($p=0.051$). Hatırlamada konfabulasyon sayısı değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmazken ($p=0,549$), tanımada konfabulasyon puanları açısından gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık saptandı ($p=0.02$). Vizyospasyal işlevler değerlendirildiğinde, ortalama puanlarda gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık saptandı ($p<0.0001$). Sözel kategorik akıcılık test skorlarında da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p<0.0001$). Stroop 1 testi ortalama süreleri kıyaslandığında, gruplar arasındaki fark açısından anlamlılık yönünde bir trend saptanırken ($p=0.061$), Stroop 2 testi ortalama süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.100$). Saat çizme testi ortalama değerleri kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.0001$). (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalara Uygulanan Nöropsikolojik Batarya Verilerinin Karşılaştırılması

	AH (n=29)	HBB (n=31)	Subjektif unutkanlık (n=32)	p ¹	p ²	p ³
¹ MMT skorları	21.55±5.53	25.62±2.35	28.39±1.57	0.001	<0.0001	0.002
² İleri Sayı Menzili Testi	3.60±2.02	4.43±1.22	5.48±1.38	0.412	0.001	0.005
² Geri Sayım Menzili Testi	1.84±1.65	1.97±1.77	3.90±1.29	0.748	<0.0001	<0.0001
² Mantıksal Bellek Testi 1	5.68±3.58	9.57±2.40	11.59±3.31	<0.0001	<0.0001	0.017
² Mantıksal Bellek Testi 2	3.76±3.17	6.50±3.71	9.41±3.34	0.005	<0.0001	0.004
² Anlık Bellek Testi	2.16±1.60	3.77±1.33	4.79±1.32	<0.0001	<0.0001	0.009
¹ Kendiliğinden Hatırlama	1.84±2.86	5.20±2.07	6.93±2.01	<0.0001	<0.0001	0.015
¹ En yüksek öğrenme	5±2.9	10.37±11.34	9.48±1.09	0.016	0.055	0.879
¹ Toplam Öğrenme	39.80±24.31	65.43±13.09	82.21±11.20	<0.0001	<0.0001	0.001
² Tanımda Konfabulasyon	1.72±2.86	0.90±1.29	0.21±0.62	0,484	0.007	0.026
² Uzun Süreli Bellek	1.84±2.87	5.20±2.07	6.93±2.02	<0.0001	<0.0001	<0.0001
² Vizyospasyal İşlevler	0.48±0.77	1.03±0.96	1.66±0.72	0.031	<0.0001	0.008
¹ Sözel Kategorik Akıcılık	30.88±11.17	36.47±3.34	38.52±3.02	0.007	<0.0001	0.465
² Stroop 1	18.72±29.61	28.38±29.42	35.62±17.37	0.188	0.014	0.354
² Stroop 2	47.52±75.12	71.48±71.71	86.66±35.95	0.182	0.018	0.795
¹ Saat Çizme	3.80±4.36	5.32±3.88	8.53±2.66	0.256	<0.0001	<0.0001

¹one-way ANOVA post-hoc Tukey test, ²Kruskal Wallis test; p¹, hafif evre AH ve HBB; p², hafif evre AH ve subjektif unutkanlık, p³, HBB ve subjektif unutkanlık için hesaplanmıştır.

Hastaların plazma suPAR düzeyleri subjektif unutkanlık grubunda 6.06 ± 3.15 , HBB grubunda 4.05 ± 2.61 , AH grubunda 5.54 ± 3.18 saptandı. Her üç grup kıyaslandığında plazma suPAR düzeyi subjektif unutkanlık grubunda HBB grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmışken ($Z=-2.454$ $p=0.014$), subjektif unutkanlık ve AH grubu arasında ($Z=-0.867$ $p=0.386$) ve HBB ve AH grubu arasında ($Z=-1.598$ $p=0.110$) suPAR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 8).

Tablo 8: Plazma suPAR Düzeyleri

	Subjektif unutkanlık n=32	HBB n=31	AH n=29	p ¹ değeri	p ² değeri	p ³ değeri
suPAR (ng/ml) (ort $\pm$ SS)	6.06 ± 3.15	4.05 ± 2.61	5.54 ± 3.18	$Z=-2.454$ $p=0.014^*$	$Z=0.867$ $p=0.386$	$Z=-1.598$ $p=0.110$

Kruskal Wallis, posthoc Bonferroni düzeltmesi sonrası $p<0.017$ anlamlı kabul edilmiştir. p¹ subjektif unutkanlık ve HBB grupları için, p² değeri subjektif unutkanlık ve AH grupları için, p³ HBB ve AH grupları için hesaplanmıştır.

suPAR düzeyleri ile laboratuvar ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan korelasyon analizinde, subjektif unutkanlık grubunda suPAR ile yaş, BKİ, trigliserid, HDL, açlık kan şekeri, sistolik ve diastolik kan basınçları, lenfosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve mini mental test skorları arasında korelasyon saptanmadı. suPAR ile geri sayı menzili testi ($rs=0,376$ $p=0,059$) arasında anlamlılık yönünde pozitif trend saptanırken, suPAR ile anlık sözel bellek testi arasında pozitif korelasyon saptandı ($rs=0,469$ $p=0,016$). suPAR ile sözel bellek süreçleri testinin hatırlamada gözlenen konfabulasyon sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($rs=0,550$ $p=0,04$). suPAR ile nötrofil düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($rs=0,397$ $p=0,037$).

HBB grubunda yapılan korelasyon analizinde suPAR ile sistolik kan basıncı düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken ($rs=0,599$, $p=<0,0001$), suPAR ile tanıma belleği arasında da negatif korelasyon saptanmıştır ($rs=0,411$, $p=0,024$). suPAR ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanamamıştır.

Hafif evre AH grubunda suPAR ile diğer parametrelerin hiçbirinde korelasyon yönünde anlamlılık saptanamamıştır.

5. TARTIŞMA

AH'da gözlenen nöropatolojik değişimlerin progresyonunda kronik inflamatuvar süreçlerin temel rol oynadığına dair kanıtlar artmıştır. Nörofibriler yumak ve senil plakların gelişimi ile lokal inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Nöroinflamasyonun hastalığa yatkınlığı artırdığı ve ilerlemesini kolaylaştırdığına dair kanıtlar da mevcuttur ⁸². Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda, özellikle AH patogenezinde de önemli bir rol aldığı düşünülen düşük dereceli inflamasyonda suPAR'ın güvenilir bir biyomarker olabileceğinin gösterilmiş olması, suPAR'ın AH'da gözlenen inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla çalışmamızda subjektif unutkanlık, HBB ve hafif evre AH tanısı konan, henüz tedavi başlanmamış kişilerde plazma suPAR düzeyleri araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Çeşitli klinik durumlarda gözlenen artmış plazma suPAR düzeylerinin kaynağı, hücre reseptörü olan uPAR'ın hücre yüzeyinden sabit bir oranda ayrılmasına karşın ekspresyonunda gözlenen artış, uPAR'ın hücre yüzeyinden ayrılma oranlarındaki artma veya monosit/makrofaj/ endotel gibi uPAR eksprese eden hücrelerin proliferasyonu ile ilgili olabilir. uPAR'ın hücrel ekspresyonuyla dolaşımdaki suPAR seviyeleri arasında korelasyon varlığı olası olmasına rağmen, bu korelasyonun deneysel olarak gösterilerek kanıtlanması zordur ⁹⁸. Sağlıklı erişkin dokularda uPAR'ın ekspresyonu sınırlıdır ¹². uPAR, travmatik beyin hasarı, HIV demansı, multipl skleroz, serebral malaria, Creutzfeld-Jakob hastalığı ve AH'da SSS'de makrofaj ve mikrogliyalarda tanımlanmıştır ^{85,100,126-129}. Cunningham ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, patolojik durumlar hariç, doğal halde beyinde mikrogliyal uPAR ekspresyonu varlığı araştırılmıştır. Araştırma sonucunda uPAR'ın sağlıklı farelerde de beyinin mikrogliyal hücreleri tarafından eksprese edildiği saptanmıştır. Aynı zamanda, farelerde çeşitli ajanlarla tetiklenen akut ve kronik inflamasyon ile kronik nörodejenerasyon oluşumuna yanıt olarak mikrogliyal hücrelerde uPAR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ¹³⁰. AH'da da inflamatuvar aktivasyonu başlatmada beyinde Aβ fibril oluşumu ile tetiklenen mikrogliyal aktivasyonun belirgin etkisinin olduğu bilinmektedir ⁹. Bu nedenle çalışmamızın muhtemel bir sonucu olarak, inflamasyondaki artışla paralel olacak şekilde, AH'da hastalık şiddeti ve progresyonu ile suPAR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmasını bekliyorduk. Ancak beklentimizin aksine çalışmamızda subjektif unutkanlık grubunda suPAR düzeyleri HBB grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Subjektif unutkanlık ve AH

grubu ile HBB ve AH grubu arasında suPAR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Brosseron ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı, HBB ve AH'da sitokin düzeylerinin araştırıldığı 118 çalışmanın incelendiği karşılaştırmalı analizde, AH'da sitokin düzeylerinin hastalık gidişi boyunca temelde üç farklı patern gösterdiği gözlenmiştir. IL-2 veya IL-1- α gibi sitokinlerin yer aldığı birinci grupta bu sitokinlerin hastalık progresyonu boyunca düzeylerinin değişmediği, IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin hastalık süresince hafif ama sabit bir yükseliş gösterdikleri, IL-18, monosit kemoatraktan protein-1, interferon γ uyarılabilir protein-10 gibi sitokinlerin HBB-AH dönüşümünde ve hafif evre AH'da pik düzeylere ulaştığı ve hastalığın ilerleyen evrelerinde normal düzeylere gerilediği gözlenmiştir

57.

Motta ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, AH'nın farklı evrelerinde araştırılan sitokin düzeylerindeki değişimlerin hastalık progresyonuyla ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla, IL-12, IL-16, IL-18 ve TGF- β düzeyleri karşılaştırılmıştır. Belirtilen sitokinlerin plazma düzeyleri, hafif evre AH'da belirgin yüksekken, orta evre AH'da hafif evreye kıyasla belirgin düşüş saptanmış, ileri evre AH'da ise demansı olmayan, yaş eşleşmeli kontrol grubuna kıyasla sitokin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgularla beyin dokusunda A β birikiminin hastalığın erken evrelerinde inflamatuvar kaskadı belirgin biçimde indüklediği, ilerleyen evrelerde inflamatuvar aktivasyonda gözlenen düşüşün progresif A β artışının yol açtığı fagositoz kapasitesinde ve proliferatif cevapta azalmayla belirli progresif bir immun disfonksiyonu yansıttığı düşünülmüştür. TGF- β 'nın erken aşamalarda yükselişinin nöroinflamasyonu sınırlamayı hedefleyen endojen yanıtın temel bir parçası olabileceği vurgulanmıştır ¹³¹. Bizim çalışmamızda suPAR'ın subjektif unutkanlıkta artıp, HBB grubunda azalan, hafif evre AH'da yeniden yükselme trendinde olan bir seyir izlemesi, hastalıkla ilgili inflamatuvar moleküllerin gösterebileceği dördüncü bir patern olarak not edilebilir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AH'da daha çok klinik görünümün ortaya çıktığı HBB aşamasından itibaren plakla indüklenen inflamasyonun rolü araştırılmıştır. Plaklar ve aşık klinik görünüm oluşumundan öncesine dair yapılan çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Ferrettia ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada, transgenik McGill-Thy1-APP fare modeli kullanılarak AH'nın prelinik evresinde meydana gelen inflamatuvar değişimler araştırılmıştır. Bu farelerde altıncı ayda amiloid plak patolojisi geliştiğinden, nöropatolojinin

progresyonunda plak oluşumundan önce en erken evrede yer alan olayları değerlendirmek için uygun bir modeldir. Bu farelerde henüz ekstraselüler plaklar oluşmadan, intraselüler A β oligomerleri birikimi varlığında, hipokampus ve kortekste proinflatuar prosesin başladığı görülmüştür. Preplak aşamasında mikroglia yoluyla A β fagositozu saptanmamıştır. Erken dönemdeki görülen mikrogliyal aktivasyonun, A β oligomerlerinin biriktiği hasarlı ya da ölü nöronlardan difüze olan maddelerle mikrogliyalarda eksprese edilen proteolitik enzimlerin salınımı yoluyla, hasarlı nöronların eliminasyonunda rol alabileceği belirtilmiştir. Ayrıca plak oluşumu öncesi gözlenen bu etkinin nörotoksik mi nöroprotektif özellikte mi olduğunun bilinmediği rapor edilmiştir ¹³².

AH'da mikrogliyal ve astroglial aktivasyon ve sitokin üretiminde artışla seyreden doğal immun yanıtın muhtemelen başlangıçta faydalı-koruyucu etkinlikteyken, uzun süreli immun aktivasyonun kronik proinflatuar duruma ve destrüktif kaskadın sürmesine neden olan A β ve proinflatuar sitokinler gibi endojen faktörlerin üretimine yol açarak nörotoksik etkinliğin oluşmasına yol açtığı görüşü öne sürülmüştür ¹³¹. Aksine, yapılan retrospektif ve epidemiyolojik araştırmalarla uzun süreli non-steroid antiinflatuar tedavi alan popülasyonda AH insidansının daha düşük olduğunun gösterilmesi, bununla birlikte klinik tanı alan AH olanlara non-steroid antiinflatuar uygulanan prospektif çalışmalarda hastalığı geri döndürme veya yavaşlatma konusunda başarısız sonuçlar alınması ve sıklıkla ileri evrelerde non-steroid antiinflatuar kullanımının hastalığın gidişini kötüleştirdiğinin görülmesi ile inflamasyonun hastalığın progresyonu boyunca farklı roller oynadığı düşünülmüştür. İnflamasyonun hastalığın prelinik evrelerinde AH nöropatolojisini hızlandırdığı ve nöropatolojiye katkı sağladığı, ileri klinik evrelerde ise inflamasyonun nötral veya faydalı etkisinin olabileceği öne sürülmüştür ¹³³. Görüldüğü gibi, AH'da inflamatuvar yanıtın rolü hala tartışmalıdır, sıklıkla dual bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda da subjektif unutkanlıkta gözlenen plazma suPAR düzeyleri artışı prelinik araştırmalardan elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, hastalık üzerinde koruyucu veya hastalık gidişini hızlandıran zararlı etkilere sahip olabilir. Hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıktığı HBB evresinde suPAR düzeylerinin azalmış olması, suPAR düzeylerinin olası koruyucu rolünü düşündürmektedir. Subjektif unutkanlığı olan bireylerde HBB ve AH'ya dönüşüm oranlarının, kognitif yakınması olmayan bireylere göre belirgin ölçüde arttığı gösterilmiştir ^{22,24}. Kognitif açıdan normal olan bireyler NIA-AA'nın prelinik AH için önerdiği kriterler eşliğinde normal (BOS markerları normal-aseptomatik), evre 1 (BOS'da anormal A β 1-42), evre 2 (BOS'da A β 1-42 ve p-tau veya t-tau anormal), evre 3 (evre

2'ye ek olarak hafif kognitif yakınmalar) şeklinde gruplandırılmıştır ²³. Bu evrelendirmeye göre, subjektif unutkanlık grubu normal veya prelinik AH evresi olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda bu grupta BOS markerları bakılamamış olduğundan subjektif unutkanlığı olan grubun normal veya prelinik AH'dan oluşan heterojen bir grup olduğu öne sürülebilir. Bu nedenle subjektif unutkanlığı olan bireylerin uzunlamasına takiplerinde demansa dönüşüm saptananlarda plazma suPAR düzeylerinin karşılaştırılması önemli bilgiler sağlayabilirdi.

Wahnon ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları, otoimmün ensefalitte plazminle ilişkili sistemin inflamasyonda oynadığı rolün araştırıldığı çalışmada, uPAR-/- farelerde oluşturulan otoimmün ensefalit modelinde hastalık süresince iyileşmeyi sağlayan mekanizmaların bozulması nedeni ile şiddetli hastalık tablosu gözlenmiş, belirlenen nöropatolojik bulgular da hastalık şiddeti ile uyumlu bulunmuştur. uPA-/- ve uPAR-/- farelerde aksonal kayıpta artma olduğu, uPAR-/- farelerde hastalık daha şiddetli bir şekilde gözlenmesine rağmen, doğal-tip farelerle karşılaştırıldığında immün yanıtlarının azalmış olduğu görülmüştür. Bu bulgular daha şiddetli bir hastalık tablosu sergileyen uPAR-/- farelerde paradoksal bir duruma işaret eder; hastalığın şiddeti genellikle yüksek lenfosit proliferasyonu ve sitokin indüksiyonu ile ilişkili bir durumken, bu çalışmada sonuçlar aksini göstermiştir. Bu bulgularla birlikte, uPAR'la birlikte plazminojen aktivasyon sisteminin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkiyi birlikte gösterdiği düşünülmüştür ¹³⁴. uPAR'ın gösterdiği proinflamatuvar yanıt doğal ve edinsel immün yanıtın düzenlenmesiyle ilişkiliyken, antiinflamatuvar yanıt ekstraselüler fibrin depoları oluşumunun engellenmesiyle ilişkilendirilmiştir ⁸³. Bu çalışmada gözlenen hastalığın şiddetli klinik sonlanımı uPAR-/- farelerin protektif immün yanıtı desteklemekteki yetersizliği ve plazminojen aktivatör sistemin doku hasarı ve iyileşme arasında denge sağlayan muhtemel zararlı ve faydalı etkinliklerinin birlikteliği ile açıklanmıştır ¹³⁴.

Ndode-Ekane ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada, uPAR eksikliğinin epilepsinin sonlanımına dair etkileri araştırılmıştır. uPAR-/- ve doğal tip farelerde intrahipokampal kainik asit enjeksiyonuyla epileptik aktivite tetiklenmiştir. İntrahipokampal kainatın, enjekte edildiği hipotalamusta belirgin olarak nörodejenerasyona yol açtığı, oluşan uPAR-/- farelerde doğal tipe kıyasla nörodejenerasyonun anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür. Önceki çalışmalarla stimüle edilen uPAR blokajının BAD, Bax, Bal gibi proapoptotik molekül ekspresyonunda artışa yol açarak hücre ölümünü artırdığının gösterilmiş olmasıyla birlikte değerlendirilerek, proapoptotik mekanizmaların akut fazda

gözlenen nörodejenerasyon artışının bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür. uPAR^{-/-} farelerde devam eden nörodejenerasyona katkı sağlayan bir diğer olası mekanizma olarak gecikmiş ve uzayan doğal ve adaptif inflamatuvar yanıt gösterilmiştir. uPAR eksikliğinin yeni oluşan hücrelerin üretimi veya aksonlarının dallanma sıklığını etkilemediği, hücrelerin migrasyonunu etkileyerek dentat gyrusun konnektivitesini azaltabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, deneysel oluşturulan epileptik modellerde uPAR^{-/-} farelerde oluşturulan epileptik fenotip hipokampal dejenerasyonda artış, dentat gyrusta hatalı yerleşen yeni oluşan hücreler, gecikmiş ve artmış inflamasyon, vasküler iyileşme ile doku yeniden yapılanmasında bozulma yoluyla daha şiddetli bir hale gelir ¹³⁵.

Walker ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı, AH'lı bireylerin beyin dokusunda uPAR düzeylerinin araştırıldığı bir postmortem çalışmada, hipokampus, superior temporal girus, inferior frontal girus gibi AH'nın etkilediği beyin bölgelerinde uPAR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, serebellum uPAR düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Aynı zamanda, insan beyni dokularından elde edilen mikrogial hücrelere fibriler A β uygulamasından sonra da uPAR ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, inflamasyon bölgesine fagositik hücrelerin migrasyonunda, mikrogial kemotaksi ve adezyonun sağlanmasında uPAR'ın oynadığı merkezi rolle ilişkilendirilmiştir. Diğer yandan, uPAR ekspresyonundaki artışla birlikte görülen plazminojen aktivasyonu ve proteaz artışının multipl sklerozda doku hasarı ve demiyelinizasyonun inflamatuvar mekanizmasıyla ilişkisinin gösterilmesinden hareketle, AH'da da uPAR'ın doku hasarına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Buna rağmen, kültüre nöronlarla yapılan başka bir çalışmada plazminin A β yıkımını sağlayarak, A β aracılı toksisitede protektif bir role sahip olduğu gösterilmiştir ¹³⁶. Serebrovasküler düz kas hücreleri kullanılarak yapılan, serebral amiloid anjiopati patogenezi ile uPA/uPAR molekülleri arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada, vasküler dokuda A β birikimi ile uPAR düzeylerinde belirgin artış gözlenmiş. uPA/uPAR sistemi ile aktiflenen plazminin başlangıçta A β 'nın yıkımını sağlayarak ilk planda protektif bir cevabı başlattığı, sistemin uzamış aktivasyonu ile birlikte zararlı etkilerinin ortaya çıkıyor olabileceği görüşü öne sürülmüştür ⁸⁶.

Burkholderia pseudomallei enfeksiyonu olanlarda yapılan başka bir çalışmada, uPAR'ın nötrofillerin inflamasyon alanına göçünün sağlanması ve fagositoz kapasitesinin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. uPAR'ın çıkarıldığı farelerde bakteriye karşı konak savunmasının bozulduğu görülmüştür. Bunun yanında, uPAR'ın çıkarıldığı farelerde

mortalitenin geciktiği de gösterilmiştir. uPAR'ın konak savunmasındaki rolünün zamanla değiştiği, erken dönemde protektif nitelikte olan cevabın yerini geç dönemde yoğun septik cevaba bıraktığı gözlenmiştir. uPAR'ın şiddetli düzeyde olmayan pseudomallei enfeksiyonunda koruyucu rolünün olduğu düşünülmüştür ¹³⁷.

Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, uPAR'ın proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkinliğin her ikisini de gösteriyor olabileceği, hastalığın şiddetli olmayan erken evrelerinde gözlenen etkinliğin olası koruyucu niteliği ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde artan septik cevaba yol açıyor oluşu, eksikliğinde tetiklenen nörodejenerasyon artışı, doku rejenerasyonunda bozulma gibi bulguların varlığı subjektif unutkanlıkta artan suPAR'ın AH'nın prelinik evresinde olası koruyucu etkinliğini destekler niteliktedir. Çalışmamızda subjektif unutkanlık grubunda suPAR ile geri sayı menzili arasında pozitif korelasyon yönünde bir trend görülmüş ve suPAR ile anlık sözel bellek testi arasında pozitif korelasyon, hatırlamada gözlenen konfabulasyon sayısı ile arasında negatif korelasyon varlığı saptanmıştır. Kelime listesi öğrenme testleri, AH'nin kendine özgü bellek bozulması özelliklerini ortaya çıkarmak için çok elverişlidir ¹³⁸. Yapılan çalışmalarda sözel bellek testlerinde alınan puanların AH grubunda, diğer bütün gruplardan anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca hatırlama ve tanımda gözlenen konfabulasyon sayısının AH'da anlamlı ölçüde fazla olduğu gösterilmiştir ¹¹⁶. Geri sayım testleriyle bakılan dikkati sürdürme becerisinin de erken dönemden itibaren AH olanlarda daha fazla bozulduğu görülmüştür ¹³⁸. Buna göre, çalışmamızda subjektif unutkanlıkta suPAR düzeyleri ile kognitif açıdan olumlu seyri gösteren alt testler arasında pozitif korelasyon, AH açısından olumsuz işaretleyicilerle ise negatif korelasyon gösterilmiş olması, erken dönemde suPAR'ın kognitif bozulmadaki nöropatolojik süreçlerde olumlu bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. HBB grubunda suPAR ile tanıma belleği arasında negatif korelasyon varlığının saptanması da suPAR'ın hastalığın klinik görünümünün ortaya çıkmasından sonraki aşamada doku hasarını artıran, zarar verici etkilerinin ortaya çıkıyor olabileceği yönünde yorumlanabilir. AH'nin orta ve ileri evrelerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi, HBB'den hafif evre AH'ya geçişte gözlenen yükselme yönündeki trendin hastalığın progresyonuyla uyumlu olarak devam edip etmediği yönünde bir bilgi verebilir. Aynı zamanda, sistemik inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign hastalıklarda gözlenen yükselmiş suPAR düzeyleriyle hastalığın olumsuz prognostik gidişi arasındaki ilişkiye benzer bir bağlantının AH'da da planlanan prospektif çalışmalarla araştırılması, hastalığın belki de erken dönemde HBB ve AH'ya dönüşüm riskinin öngörülebilmesine katkı sağlayabilir. suPAR'la ilişkili inflamasyonun hastalığın

patogenezinin başladığı ama klinik belirtilerin gözlenmediği en erken aşamada klinik belirtilerin başlamasını geciktirip, hastalığın progresyonunu yavaşlatabilecek faydalı ve koruyucu bir etkinliği olabileceği yorumu yapılabilir. Bu bilgi önceki çalışmalarda tanımlanan, AH'nın erken aşamalarında aktiflenen inflamatuvar kaskadın koruyucu etkinliği olabileceği yönündeki bilgi ile de uyumludur.

Daha önce suPAR düzeyi ile ilişkili bulunan kadın cinsiyet, alkol tüketimi, KVH, DM, malignite, böbrek ve karaciğer hastalığı, inflamatuvar hastalık komorbiditeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine yüksek suPAR düzeyleriyle ilişkili bulunan yaş açısından değerlendirildiğinde, AH grubunda yaş ortalaması subjektif unutkanlık grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu yaş ile AH görülme sıklığında artış olduğunu bildiren önceki çalışma verileriyle uyumludur ³⁷. Yaş ortalamalarında görülen bu farklılığın, iki grup arasında suPAR düzeyleri üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir. Sigara kullanım oranları subjektif unutkanlık ve hafif evre AH grubunda, HBB grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HBB'de diğer iki gruba kıyaslandığında gözlenen düşük suPAR düzeyleri bu gruptaki düşük sigara kullanım oranları ile de ilişkili olabilir.

Yaş ile artan suPAR düzeyleri arasında korelasyon bildiren önceki çalışmalardan elde edilen bulguların aksine ^{15,103}, çalışmamızda grupların hiçbirinde yaş ile suPAR düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda genel popülasyonda yapılan diğer çalışmaların aksine, hastaların daha dar aralıkta yaş spektrumundan seçilmiş olmasının bu sonuçta etkisi olmuş olabilir. suPAR seviyeleri ile CRP, TNF, lökosit ve monositler gibi inflamasyonun diğer belirteçleri arasında pozitif korelasyon saptayan çalışmaların yanında ^{15,139}, korelasyon saptanmayan çalışmalar da mevcuttur ¹⁴⁰. Bizim çalışmamızda ise grupların hiçbirisinde suPAR düzeyleri ile CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit düzeyleri gibi aktif inflamatuvar durumu yansıtan parametreler arasında korelasyon bulunamamıştır. Nötrofil ile suPAR düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptanan çalışmaların yanında ¹⁴¹, negatif korelasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur ¹⁴². Bizim çalışmamızda da yalnızca subjektif unutkanlık grubunda suPAR ve nötrofil düzeyleri arasında negatif korelasyon varlığı saptanmış, diğer gruplarda suPAR ile nötrofil düzeyleri arasında korelasyon varlığı saptanamamıştır. Yine, suPAR ile HDL düzeyleri arasında negatif korelasyon ^{15,103}, trigliserid düzeyleri, sistolik ve diastolik kan basınçları ile pozitif korelasyon bildiren çalışmaların yanında, kan basıncı, lipid düzeyleri, glukoz gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile suPAR

arasında korelasyon saptanamayan çalışmalar da mevcuttur ¹⁴³. Bizim çalışmamızda da grupların hiçbirisinde HDL, trigliserid düzeyleri ve diastolik kan basıncı değerleri ile suPAR düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Yalnızca HBB grubunda sistolik kan basıncı değerleriyle suPAR düzeyleri arasında negatif korelasyon varlığı gözlenmiştir. Önceki literatür bilgileriyle uyumlu olarak ¹⁵, grupların hiçbirinde suPAR düzeyleri ile bel çevresi, BKİ gibi antropometrik ölçümler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Her bir grupta ortalama suPAR düzeyleri değerlendirildiğinde, subjektif unutkanlık ve AH grubunda saptanan ortalama değerler on yıllık süreçte gelişebilecek kritik hastalık ve mortalite riskini göstermesi açısından belirlenen sınır değerlerle uyumluyken, HBB grubunda bulunan ortalama değerler ‘düşük evreli inflamatuvar durumu’ yansıttığı düşünülen değerlerle uyumlu haldedir ¹⁴.

suPAR’ın inflamasyonla ilişkili rolü ve moleküler arka planı hala net olarak anlaşılmış değildir. Spesifik olarak tek bir hastalığa özgü olmaması, genel olarak artmış inflamatuvar aktivasyonu yansıtıyor oluşu, buna rağmen kemotaksiyi ve adezyonu engelleyebilecek mekanizmalarda da rol aldığının gösterilmiş olması, suPAR’la ilişkili mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha ayrıntılı araştırmaların planlanmasını gerektirmektedir.

Benzer şekilde AH’da da inflamatuvar mekanizmaların rolü henüz net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Yapılan çalışmalar, etkinin dual bir nitelikte olabileceğini düşündürmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde subjektif unutkanlık, HBB ve hafif evre AH’da suPAR düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda anksiyete ve depresif bozukluk tanılarının dışlandığı subjektif unutkanlık grubunun bulunması, prelinik AH ile ilgili değişkenlerin araştırılması yönünde bir üstünlük sağlamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yeni tanı almış olması ve antidemansiyel bir ilaç kullanmıyor oluşu başlangıç suPAR düzeylerinin değerlendirilmesi açısından bir avantaj sağlamaktadır.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamıza bellek yakınması olmayan sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemiş olması, AH’ya dönüşme şüphesi bulunmayan yaşlılarla subjektif unutkanlık grubu arasında suPAR düzeylerinin karşılaştırılabilmesini engellemiştir. Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır, suPAR’ın AH tanı ve prognozunu belirlemedeki etki gücünü değerlendirmek için daha geniş sayıda hasta gruplarıyla uzun süreli izlem çalışmaları planlanmalıdır. Çalışmamızda plazma suPAR

düzeyleriyle eş zamanlı BOS suPAR düzeyleri bakılamamıştır. Bu nedenle suPAR konsantrasyonlarında gözlenen artışın ne kadarının SSS kaynaklı olduğu bilinmemektedir. Çalışmamız yaşlı popülasyonda yapıldığı için, suPAR düzeyini etkileyebilecek KVH, DM gibi hastalıkların gruplara yüksek oranda eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu da plazma suPAR düzeylerindeki artışın spesifik olarak hangi dokudan kaynaklanıyor olduğunu belirlemede güçlük yaratmaktadır. suPAR ve AH ile ilgili inflamatuvar mekanizmaların net olarak aydınlatılamamış olması araştırmamızın sonuçlarını yorumlamada kısıtlılığa yol açmaktadır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Subjektif unutkanlık grubunda eğitim düzeyi diğer gruplara kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.
- Subjektif unutkanlık grubunda yaş ortalaması AH grubuna göre daha düşük bulundu.
- Sigara içme oranları subjektif unutkanlık ve AH grubunda HBB grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.
- Her üç grup için ortalama MMT puanları, kendiliğinden hatırlama, ileri ve geri sayı menzili testleri, mantıksal bellek alt testleri, en yüksek öğrenme puanları, tanımada konfabulasyon, sözel kategorik akıcılık, vizyospasyal işlevler, saat çizme testi puanları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Tanıma puanları ve Stroop 1 puanları arasında anlamlı fark yönünde bir trend saptandı. Stroop 2 test puanlarında gruplar arası farklılık saptanmadı.
- Her bir grupta ortalama suPAR düzeyleri değerlendirildiğinde, subjektif unutkanlık ve AH grubunda saptanan ortalama değerler on yıllık süreçte gelişebilecek kritik hastalık ve mortalite riskini göstermesi açısından belirlenen sınır değerlerle uyumlu bulunurken, HBB grubunda bulunan ortalama değerler ‘düşük evreli inflamatuvar durumu’ yansıttığı düşünülen değerlerle uyumlu bulundu.
- Subjektif unutkanlık grubunda HBB grubuna kıyasla plazma ortalama suPAR düzeylerinde artış gözlemlendi, subjektif unutkanlık grubu ile AH grubunda ve HBB ile AH grubu arasında ortalama suPAR düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. HBB grubundaki düşük suPAR düzeylerinin bu grupta saptanan düşük sigara kullanım oranlarıyla ilgili olabileceği düşünüldü. Subjektif unutkanlıkta gözlenen artmış suPAR düzeylerinin, AH’nın preklinik aşamasında gözlenen inflamatuvar aktivite artışı yönünde de yorumlanabileceği düşünüldü.
- Subjektif unutkanlık grubunda suPAR düzeyleri ile geri sayı menzili test puanları arasında pozitif korelasyon yönünde bir trend, suPAR ile anlık sözel bellek test puanları arasında da pozitif korelasyon saptandı. suPAR ile hatırlamada gözlenen konfabulasyon sayıları arasında ise negatif korelasyon gözlenmesi, hastalığın nöropatolojik değişimlerinin olduğu ama klinik belirtilerin henüz gözlenmediği

preklinik aşamada suPAR'la ilişkili inflamasyonun koruyucu nitelikte olabileceğini düşündürdü.

- HBB grubunda suPAR düzeyleriyle sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda tanıma belleği ile suPAR düzeyleri arasında da negatif korelasyon varlığı gözlenmiştir. Bu sonuç, AH'nın klinik belirtilerinin gözlenmeye başladığı HBB evresinden itibaren suPAR'la ilişkili inflamasyonun zararlı etkilerinin başlıyor olabileceği yönünde yorumlanabilir.
- AH grubunda ise suPAR'la korelasyonu bulunan hiçbir parametre saptanmadı.



7. KAYNAKLAR

1. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010;75(10):889-897.
2. Mol MEM, Ruiter RAC, Verhey FRJ, Dijkstra J, Jolles J. A study into the psychosocial determinants of perceived forgetfulness: implications for future interventions. *Aging Ment Health*. 2008;12(2):167-176.
3. Ito K, Inagaki H, Sugiyama M, Okamura T, Shimokado K, Awata S. Association between subjective memory complaints and mental health well-being in urban community-dwelling elderly in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(1):234-235.
4. Cooper C, Bebbington P, Lindesay J, et al. The meaning of reporting forgetfulness: a cross-sectional study of adults in the English 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Age Ageing*. 2011;40(6):711-717.
5. Van Norden AGW, Fick WF, De Laat KF, et al. Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology*. 2008;71(15):1152-1159.
6. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO, Jagust WJ. Subjective Cognition and Amyloid Deposition Imaging A Pittsburgh Compound B Positron Emission Tomography Study in Normal Elderly Individuals. *Arch Neurol*. 2012;69(2):223-229.
7. Striepens N, Scheef L, Wind A, et al. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(1):75-81.
8. Elmaci NT. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi. *Turkiye Klin J Neurol Spec Top*. 2012;5(3):7-8.
9. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):388-405.
10. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368(2):117-127.
11. Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: altered

- monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):848-850.
12. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009;27(3):157-172.
 13. Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, Eugen-Olsen J, Jeppesen JL. suPAR: A New Biomarker for Cardiovascular Disease? *Can J Cardiol.* 2015;31(10):1293-1302.
 14. Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker. *J Intern Med.* 2011;270(1):29-31.
 15. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med.* 2010;268(3):296-308.
 16. Slot O, Brunner N, Loch H, Oxholm P, Stephens RW. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(8):488-492.
 17. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012;10:2.
 18. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.* 2012;32(3):500-509.
 19. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(11):983-991.
 20. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):619-627.
 21. Hohman TJ, Beason-Held LL, Lamar M, Resnick SM. Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology.* 2011;25(1):125-130.
 22. Kryscio RJ, Abner EL, Jicha GA, et al. Self-Reported Memory Complaints: A Comparison of Demented and Unimpaired Outcomes. *J Prev Alzheimer's Dis.*

2016;3(1):13-19.

23. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280-292.
24. Vos SSJ, Xiong C, Visser PPJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(10):957-965.
25. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(6):439-451.
26. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. In: *Journal of Internal Medicine.* Vol 256. ; 2004:240-246.
27. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3(1):320-332.
28. Adapınar ÖD, Özkan S, Susuz Ç. Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(3):31.
29. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, et al. Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning: A Population-Based Study. *PLoS One.* 2013;8(3).
30. Maioli F, Coveri M, Pagni P, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(SUPPL.):233-241.
31. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010;75(3):230-238.
32. Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;76(17):1485-1491.
33. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, et al. Higher risk of progression to dementia

- in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-325.
34. Rosebud Roberts DSK. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4).
35. Mauri M, Sinforiani E, Zucchella C, Cuzzoni MG, Bono G. Progression to dementia in a population with amnesic mild cognitive impairment: Clinical variables associated with conversion. *Funct Neurol*. 2012;27(1):49-54.
36. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, Cooke N, Aday L, Vernon SW. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology*. 1997;49(1):44-50.
37. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-128.
38. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM IV- TR)*. (Çev. ed.: Körođlu E, ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000.
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
40. Çınar N. Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular. *Türkiye Klin J Neurol Spec Top*. 2012;5(3):1-6.
41. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(6):288-290.
42. Hollingworth P, Harold D, Jones L, Owen MJ, Williams J. Alzheimer's disease genetics: Current knowledge and future challenges. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):793-802.
43. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, 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):921-923.
44. Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, et al. Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2010;67(8):961-964.

45. Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43(5):429-435.
46. McDonald RJ, Craig LA, Hong NS. The etiology of age-related dementia is more complicated than we think. *Behav Brain Res.* 2010;214(1):3-11.
47. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell.* 2013;155(7):1596-1609.
48. Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2012;9(1):25-34.
49. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol.* 2010;11(2):155-161.
50. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-344.
51. Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci.* 2008;28(33):8354-8360.
52. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23(11):549-555.
53. Chakrabarty P, Jansen-West K, Beccard A, et al. Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses A β deposition in vivo: evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition. *FASEB J.* 2010;24(2):548-559.
54. Guillot-Sestier M-V, Doty KR, Gate D, et al. Il10 Deficiency Rebalances Innate Immunity to Mitigate Alzheimer-Like Pathology. *Neuron.* 2015;85(3):534-548.
55. Lim SL, Rodriguez-Ortiz CJ, Kitazawa M. Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect.* 2015;17(8):549-556.
56. Yamanaka M, Ishikawa T, Griep A, Axt D, Kummer MP, Heneka MT. PPAR γ /RXR α -induced and CD36-mediated microglial amyloid- β phagocytosis results in cognitive improvement in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *J Neurosci.* 2012;32(48):17321-17331.

57. Brosseron F, Krauthausen M, Kummer M, Heneka MT. Body Fluid Cytokine Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: a Comparative Overview. *Mol Neurobiol.* 2014;50(2):534-544.
58. El Khoury J, Toft M, Hickman SE, et al. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease. *Nat Med.* 2007;13(4):432-438.
59. Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, et al. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial A β phagocytosis. *J Neurosci.* 2011;31(19):7049-7059.
60. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Lett.* 2014;565:30-38.
61. Medeiros R, LaFerla FM. Astrocytes: Conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony. *Exp Neurol.* 2013;239(1):133-138.
62. Mulder SD, Veerhuis R, Blankenstein MA, Nielsen HM. The effect of amyloid associated proteins on the expression of genes involved in amyloid-beta clearance by adult human astrocytes. *Exp Neurol.* 2012;233(1):373-379.
63. Zhao J, Connor TO, Vassar R. The contribution of activated astrocytes to Abeta production : Implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neuroinflammation.* 2011;8(1):150.
64. Tumati S, Martens S, Aleman A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10):2571-2586.
65. Lue LF, Rydel R, Brigham EF, et al. Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro. *Glia.* 2001;35(1):72-79.
66. Vom Berg J, Prokop S, Miller KR, et al. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med.* 2012;18(12):1812-1819.
67. Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, Mackay CR, Hyman BT. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. *Am J Pathol.* 1998;153(1):31-37.

68. Smits HA, Rijmsmus A, van Loon JH, et al. Amyloid-beta-induced chemokine production in primary human macrophages and astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2002;127:160-168.
69. Lee YK, Kwak DH, Oh KW, et al. CCR5 deficiency induces astrocyte activation, Abeta deposit and impaired memory function. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;92(3):356-363.
70. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013;493(7434):674-678.
71. Fricker M, Vilalta A, Tolkovsky AM, Brown GC. Caspase inhibitors protect neurons by enabling selective necroptosis of inflamed microglia. *J Biol Chem.* 2013;288(13):9145-9152.
72. Biscaro B, Lindvall O, Tesco G, Ekdahl CT, Nitsch RM. Inhibition of microglial activation protects hippocampal neurogenesis and improves cognitive deficits in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2012;9(4):187-198.
73. Choi S-H, Aid S, Caracciolo L, et al. Cyclooxygenase-1 inhibition reduces amyloid pathology and improves memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2013;124(1):59-68.
74. Shie F-S, Montine KS, Breyer RM, Montine TJ. Microglial EP2 as a New Target to Increase Amyloid β Phagocytosis and Decrease Amyloid β -Induced Damage to Neurons. *Brain Pathol.* 2005;15(2):134-138.
75. Woodling NS, Wang Q, Priyam PG, et al. Suppression of Alzheimer-associated inflammation by microglial prostaglandin-E2 EP4 receptor signaling. *J Neurosci.* 2014;34(17):5882-5894.
76. Strohmeyer R, Ramirez M, Cole GJ, Mueller K, Rogers J. Association of factor H of the alternative pathway of complement with agrin and complement receptor 3 in the Alzheimer's disease brain. *J Neuroimmunol.* 2002;131(1-2):135-146.
77. Katsel P, Tan W, Haroutunian V. Gain in brain immunity in the oldest-old differentiates cognitively normal from demented individuals. *PLoS One.* 2009;4(10).
78. Vodovotz Y, Lucia MS, Flanders KC, et al. Inducible nitric oxide synthase in tangle-

- bearing neurons of patients with Alzheimer's disease. *J Exp Med*. 1996;184(4):1425-1433.
79. Shin HK, Jones PB, Garcia-Alloza M, et al. Age-dependent cerebrovascular dysfunction in a transgenic mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2007;130(Pt 9):2310-2319.
 80. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(December):723-739.
 81. Mackenzie IRA, Munoz DG. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology*. 1998;50(4):986-990.
 82. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(2):161-167.
 83. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol*. 2004;25(8):450-455.
 84. Archinti M, Britto M, Eden G, Furlan F, Murphy R, Degryse B. The urokinase receptor in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(2):271-294.
 85. Walker DG, Lue L-F, Beach TG. Increased expression of the urokinase plasminogen-activator receptor in amyloid β peptide-treated human brain microglia and in AD brains. *Brain Res*. 2002;926(1):69-79.
 86. Davis J, Wagner MR, Zhang W, Xu F, Van Nostrand WE. Amyloid B -protein stimulates the expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) in human cerebrovascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2003;278(21):19054-19061.
 87. Rijneveld AW, Levi M, Florquin S, Speelman P, Carmeliet P, van Der Poll T. Urokinase receptor is necessary for adequate host defense against pneumococcal pneumonia. *J Immunol*. 2002;168(7):3507-3511.
 88. Furlan F, Orlando S, Laudanna C, et al. The soluble D2D388-274 fragment of the urokinase receptor inhibits monocyte chemotaxis and integrin-dependent cell adhesion. *J Cell Sci*. 2004;117(14):2909-2916.
 89. Pliyev BK. Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87). *Mol*

Cell Biochem. 2009;321(1-2):111-122.

90. Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: Focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Lett.* 2010;584(9):1923-1930.
91. Mustjoki S, Sidenius N, Sier CF, et al. Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy. *Cancer Res.* 2000;60(24):7126-7132.
92. Chavakis T, Willuweit AK, Lupu F, Preissner KT, Kanse SM. Release of soluble urokinase receptor from vascular cells. *Thromb Haemost.* 2001;86(2):689-693.
93. Hayek SS, Sever S, Ko YA, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1916-1925.
94. Sehestedt T, Lyngbaek S, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):237-243.
95. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(1):R63.
96. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(5):375-383.
97. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):686-692.
98. Yu L, Wu X, Wang H, Long D, Yang J, Zhang Y. Diagnostic and prognostic significance of suPAR in traumatic brain injury. *Neurol India.* 62(5):498-502.
99. Garcia-Monco JC, Coleman JL, Benach JL. Soluble urokinase receptor (uPAR, CD 87) is present in serum and cerebrospinal fluid in patients with neurologic diseases. *J Neuroimmunol.* 2002;129(1-2):216-223.
100. Sidenius N, Nebuloni M, Sala S, et al. Expression of the urokinase plasminogen activator and its receptor in HIV-1-associated central nervous system disease. In:

101. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 2000;96(13):4091-4095.
102. Haastrup E, Grau K, Eugen-Olsen J, Thorball C, Kessing L V, Ullum H. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a marker for use of antidepressants. *PLoS One*. 2014;9(10):e110555.
103. Haupt TH, Kallemose T, Ladelund S, et al. Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomark Insights*. 2014;9:91-100.
104. Nielsen J, Røge R, Pristed SG, et al. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014:1-8.
105. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2008;80(2):209-216.
106. Niwa Y, Akamatsu H, Sumi H, Ozaki Y, Abe A. Evidence for degradation of cytokines in the serum of patients with atopic dermatitis by calcium-dependent protease. *Arch Dermatol Res*. 2000;292(8):391-396.
107. Ventorp F, Gustafsson A, Träskman-Bendz L, et al. Increased Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels in Plasma of Suicide Attempters. Sasayama D, ed. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140052.
108. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, et al. *Serum Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Male Patients with Acute Exacerbation of Schizophrenia*. Vol 236.; 2016.
109. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
110. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1(September):87-94; discussion 143-150.
111. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri*

- Dergisi 2002; 13(4):273-281.
112. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-2414.
 113. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49.
 114. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik Depresyon Ölçeğinin Türk Yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1997;33(2):62-71.
 115. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Arch Neurol*. 1975;32(9):632-637.
 116. Tanör ÖÖ. *Hasta Örneklemi Bulgularına İlişkin Yorumlar. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem SBST) El Kitabı*. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2011.
 117. Stroop JR. Stroop color word test. *J Exp Psychol*. 1935;(18):643-662.
 118. Karakaş S, Erdogan E, Sak L, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klin Psikiyatri*. 1999;2:75-88.
 119. Marsel Mesulam M. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. (İ HG, ed.). Yelkovan Yayıncılık; 2004.
 120. Karakaş S. *Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*.; 2004.
 121. Goodglass H KE. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.
 122. Royall DR, Mulroy a R, Chiodo LK, Polk MJ. Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1999;54(5):P328-P333.
 123. Duman B, Kızıl ETÖ, Baran Z, Kırıcı S, Turan E. Yaşlılık Çağı Depresyonu ve Hafif Bilişsel Bozukluğu Olan Hastalarda Öznel Bellek Yakınmaları ile Nesnel Bellek Bozukluklarının Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2016; 27(1):1-7.
 124. Rosser A, Hodges JR. Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's

- disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(11):1389-1394.
125. Isaacs B, Akhtar AJ. The set test: A rapid test of mental function in old people. *Age Ageing*. 1972;1(4):222-226.
 126. Beschorner R, Schluesener HJ, Nguyen TD, et al. Lesion-associated accumulation of uPAR/CD87 expressing infiltrating granulocytes, activated microglial cells/macrophages and upregulation by endothelial cells following TBI and FCI in humans. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000;26(6):522-527.
 127. Gveric D, Hanemaaijer R, Newcombe J, van Lent N a, Sier CF, Cuzner ML. Plasminogen activators in multiple sclerosis lesions: implications for the inflammatory response and axonal damage. *Brain*. 2001;124(Pt 10):1978-1988.
 128. Fauser S, Deininger MH, Kremsner PG, et al. Lesion associated expression of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR, CD87) in human cerebral malaria. *J Neuroimmunol*. 2000;111(1-2):234-240.
 129. Deininger MH, Trautmann K, Magdolen V, Luther T, Schluesener HJ, Meyermann R. Cortical neurons of Creutzfeldt-Jakob disease patients express the urokinase-type plasminogen activator receptor. *Neurosci Lett*. 2002;324(1):80-82.
 130. Cunningham O, Champion S, Perry VH, et al. Microglia and the urokinase plasminogen activator receptor/uPA system in innate brain inflammation. *Glia*. 2009;57(16):1802-1814.
 131. Motta M, Imbesi R, Di Rosa M, Stivala F, Malaguarnera L. Altered plasma cytokine levels in Alzheimer's disease: Correlation with the disease progression. *Immunol Lett*. 2007;114(1):46-51.
 132. Ferretti MT, Bruno MA, Ducatenzeiler A, Klein WL, Cuervo AC. Intracellular Abeta-oligomers and early inflammation in a model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1329-1342.
 133. Breitner JCS. Treatment effects of NSAIDs related to stage of Alzheimer pathogenesis: Lessons from ADAPT. *Alzheimer's Dement*. 2009;5(4):144.
 134. Gur-Wahnon D, Mizrachi T, Maaravi-Pinto F-Y, et al. The plasminogen activator system: involvement in central nervous system inflammation and a potential site for

- therapeutic intervention. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):124.
135. Nnode-Ekane XE, Pitkänen A. Urokinase-type plasminogen activator receptor modulates epileptogenesis in mouse model of temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*. 2013;47(3):914-937.
 136. Tucker HM, Kihiko M, Caldwell JN, et al. The plasmin system is induced by and degrades amyloid-beta aggregates. *J Neurosci*. 2000;20(11):3937-3946.
 137. Wiersinga WJ, Kager LM, Hovius JWR, et al. Urokinase receptor is necessary for bacterial defense against pneumonia-derived septic melioidosis by facilitating phagocytosis. *J Immunol*. 2010;184(6):3079-3086.
 138. Öktem Ö, Bozdemir M. Alzheimer Hastalığında Kognitif Durum Değerlendirmesi. *Türkiye Klin J Neurol Spec Top*. 2012;5(3):46-50.
 139. Enocsson H, Wetterö J, Skogh T, Sjöwall C. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus. *Transl Res*. 2013;162(5):287-296.
 140. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights*. 2012;7:39-44.
 141. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, et al. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J Infect Dis*. 2005;191(8):1331-1341.
 142. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(5):409-415.
 143. Botha S, Fourie CMT, Schutte R, Kruger A, Schutte AE. Associations of suPAR with lifestyle and cardiometabolic risk factors. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(7):619-626.

8. EKLER

EK 1. Sosyodemografik Veri Formu

Adı-Soyadı:

Doğum yeri:

Cinsiyeti: 1. Kadın 2. Erkek

Yaşı:

Medeni durum: 1.Evli 2.Bekar 3.Dul

Çocuk: var/yok

Kardeşlerinin sayısı:

Eğitimi: 1.Yok 2.Okur yazar 3.İlköğretim 4.Lise mezunu 5.Yüksekokul-Üniversite mezunu

Çalışma durumu: 1.Halen çalışıyor 2. Çalışmıyor

Sigara kullanımı: 0. Yok 1. Var

Kronik alkol kullanımı: 0. Yok 1.Var

Ailede psikiyatrik hastalık mevcudiyeti: 0. Yok 1. Var

Varsa hangi hastalık:

Psikotrop ilaç kullanıyor mu? 0.Yok 1.Var

Kullanıyorsa uygulanan psikiyatrik tedavinin şekli - süresi:

Kullandığı ilaçlar:

Kendisinde bulunan diğer tıbbi hastalıklar:

Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü:

Diabet:

İnflamatuvar Hastalık:

Malignite:

Böbrek Hastalığı:

Karaciğer Hastalığı:

Boy:

Nötrofil:

Sedimentasyon:

Kilo:

PLT:

Trigliserid:

Bel Çevresi:

CRP:

LDL:

Tansiyon:

HDL:

Tanı:



EK 2. Standardize Mini Mental Test

Standardize Mini Mental Test

Ad/Soyad : _____ Tarih : _____
Yaş : _____ Eğitim (yıl) : _____ Meslek : _____
Aktif El: _____ Toplam puan : _____

YÖNELİM

(Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ☐
- Hangi mevsimdeyiz ☐
- Hangi aydayız ☐
- Bugün ayın kaç ☐
- Hangi gündeysiz ☐
- Hangi ülkede yaşıyoruz ☐
- Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ☐
- Şu an bulunduğunuz semt neresidir ☐
- Şu an bulunduğunuz bina neresidir ☐
- Şu an bu binada kaçınıcı 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)

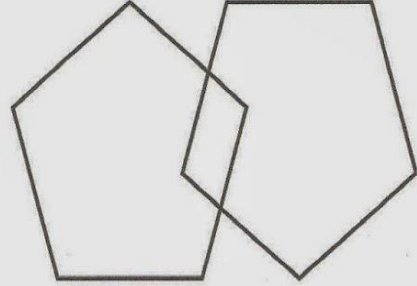
Yukarda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise) ☐

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 kağıdı sağ/sol elinizle 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" (aşağıda) ☐
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ☐
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çiziniz (aşağıda) (1 puan) ☐

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



EK 3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği-Değerlendirme

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Gündelik problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür.
Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir.	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans görülür.

EK 4. Geriatrik Depresyon Ölçeği

Geçen hafta kendinizi nasıl hissettiniz? Buna göre aşağıdaki sorulara en doğru cevapları veriniz.	
1. Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	Evet/Hayır
2. Faaliyet ve ilgilerinizin çoğunu bıraktınız mı?	Evet/Hayır
3. Hayatınızın anlamsız olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet/Hayır
4. Sıklıkla canınız sıkın mıdır?	Evet/Hayır
5. Gelecekte ümitli misiniz?	Evet/Hayır
6. Sizi rahatsız eden ve kafanızdan bir türlü atamadığınız düşünceler var mı?	Evet/Hayır
7. Keyfiniz çoğu zaman yerinde mi?	Evet/Hayır
8. Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korku yaşıyor musunuz?	Evet/Hayır
9. Kendinizi çoğu zaman mutlu hissediyor musunuz?	Evet/Hayır
10. Sıklıkla çaresiz hissediyor musunuz?	Evet/Hayır
11. Sıklıkla huzursuz ve yerinde duramaz olur musunuz?	Evet/Hayır
12. Dışarı çıkıp değişik şeyler yapmaktansa, evde kalmayı mı tercih edersiniz?	Evet/Hayır
13. Gelecekle ilgili olarak sık sık endişelenir misiniz?	Evet/Hayır
14. Birçok kişiye göre daha fazla unutkanlığınız var mı?	Evet/Hayır
15. Hayatta olmak sizin için güzel birşey mi?	Evet/Hayır
16. Çoğu zaman kederli ve üzgün müsünüz?	Evet/Hayır
17. Kendinizi oldukça değersiz buluyor musunuz?	Evet/Hayır
18. Geçmişini düşünmek canınızı oldukça sıkıyor mu?	Evet/Hayır
19. Hayat size oldukça heyecan verici geliyor mu?	Evet/Hayır
20. Yeni birşeylere kalkışmak size oldukça zor geliyor mu?	Evet/Hayır
21. Gücünüz kuvvetiniz yerinde mi?	Evet/Hayır
22. Durumunuz size ümitsiz geliyor mu?	Evet/Hayır
23. Çoğu insanın sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet/Hayır
24. Küçük şeyler sık sık canınızı sıkıyor mu?	Evet/Hayır
25. Sıklıkla ağlamaklı olur musunuz?	Evet/Hayır
26. Dikkatinizi toplamada güçlüğüünüz var mı?	Evet/Hayır
27. Sabahları yataktan kalkmak çok zor geliyor mu?	Evet/Hayır
28. Başkaları ile birlikte olmayı eskisi gibi istiyor musunuz?	Evet/Hayır
29. Kolayca karar verebiliyor musunuz?	Evet/Hayır
30. Eskisi kadar iyi düşünabiliyor musunuz?	Evet/Hayır
Not: 1., 5., 7., 9., 15., 19., 21., 28., 29., 30. sorulara verilen Evet cevapları 0, Hayır cevapları 1, diğer sorulara verilen cevapların kodlaması ters yönde. Toplam puan= 30, kesme değeri 13/14.	

EK 5. Hachinski İskemi Skalası

	Puan
1. Ani başlangıç	2
2. Adım adım kötüleşme	1
3. Fluktuasyon gösteren gidiş	2
4. Noktürnal konfüzyon	1
5. Kişiliğin rölatif olarak korunması	1
6. Depresyon	1
7. Somatik yakınmalar	1
8. Emosyonel inkontinans	1
9. Hipertansiyon öyküsü*	1
10. İnme öyküsü	2
11. Aterosklerozun varlığı	1
12. Fokal nörolojik semptomlar	2
13. Fokal nörolojik bulgular	2
Toplam	18

* Hipertansiyon nedeniyle önceden antihipertansif tedavi alıyor olması ya da o sırada kan basıncı 170/110 veya daha yüksek olması anlamındadır.

EK 6. Sözel Bellek Süreçleri Testi

[illegible]

DUVAR	ABLA	BOĞAZ
DAVUL	ANNE	BURUN
ZURNA	BABA	AĞIZ
PENCERE	AĞAÇ	HİNDİ
PERDE	ÇİÇEK	HOROZ
PİDE	BAHÇE	HENDEK
ZİL	EŞARP	RESİM
ZİNCİR	ŞAPKA	RENK
KAPI	KASKET	REKLAM
ÇAY	AY	ODA
KAHVE	AYVA	EL
KAHVALTI	GÜNEŞ	EV
OYUN	TARLA	DENİZ
OKUL	ÇİFTÇİ	NEHİR
ÖĞRETMEN	ÇİFTLİK	DERE

SBST – A PUANLARI	
Anlık Bellek Puanı	
Öğrenme Puanı	
Kritere Kaçınıcı Denemede Ulaşıldığı	
En Yüksek Öğrenme Puanı	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Perseverasyon Puanı	
Tutarsızlık Puanı	
İp Ucuyla Hatırlama Puanı	
USB - Kendiliğinden Hatırlama Puanı	
Tanıyarak Hatırlama Puanı	
TOPLAM Hatırlama Puanı	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanıma Puanı	
Zorunlu Seçimde Doğru Puanı	
Zorunlu Seçimde Yanlış Puanı	

EK 7. Mantıksal Bellek Testi

WMS IV - MANTIKSAL HAFIZA

WMS IV - A HİKAYESİ

Kadıköy'de bir okulda hademe olarak çalışan bir hanım var; adı Ayşe Öztürk. Bu hanım
1 2 3 4 5 6
polis karakoluna başvuruyor ve "dün akşam" diyor "sokakta giderken, iki kişi
7 8 9 10 11
yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 240 liram vardı" diyor. Bu
12 13 14 15
hanımın dört küçük çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece
16 17 18 19 20
doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında
21 22 23
bağış toplamışlar.
24

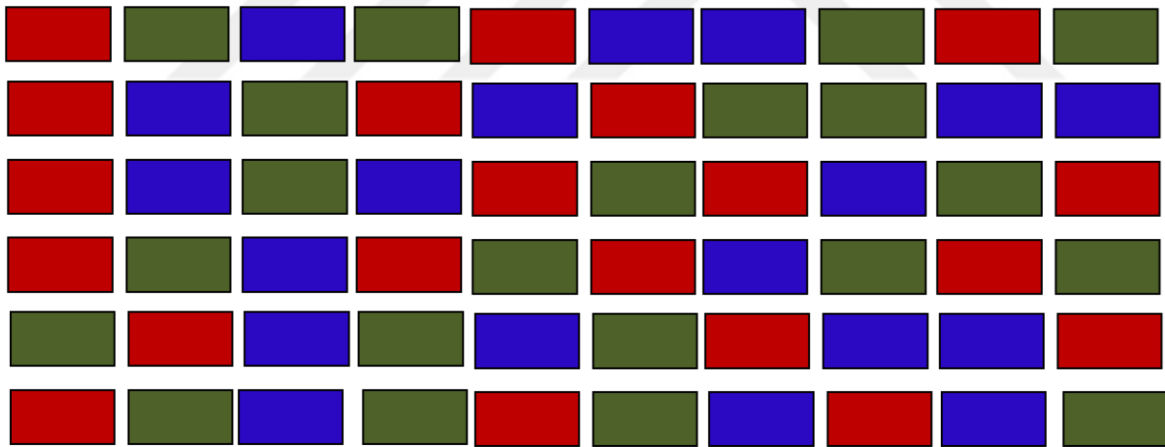
WMS IV - MANTIKSAL HAFIZA

WMS IV - B HİKAYESİ

Kırım isimli bir Rus gemisi, pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış.
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi
10 11 12 13 14 15
kurtarılmış ve karaya çıkartılmış. Ertesi gün sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon
16 17 18 19 20 21 22
Limanı'na götürmüşler.
23 24

EK 8 . Stroop Test

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
KIRMIZI KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
KIRMIZI YEŞİL YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ
MAVİ KIRMIZI KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL



EK 9. Sayı Menzili Testi

WMS – R DÜZ (→) VE TERS (←) SAYI MENZİLLERİ

Skor: →

6 2 9	5 4 1 7	3 6 9 2 5	9 1 8 4 2 7	1 2 8 5 3 4 6	3 8 2 9 5 1 7 4
3 7 5	8 3 9 6	6 9 4 7 1	6 3 5 4 8 2	2 8 1 4 9 7 5	5 9 1 8 2 6 4 7

Skor: ←

5 1	4 9 3	3 8 1 4	6 2 9 7 3	7 1 5 2 8 6	4 7 3 9 1 2 8
3 8	5 2 6	1 7 9 5	4 8 5 2 7	8 3 1 9 6 4	8 1 2 9 3 6 5

100	99	98	97	96	95	94	93	92	91
90	89								
80	79								
70	69								
60	59								
50	49								
40	39								
30	29								
20	19								
10	9								

EK 10. İkili Benzerlikler Testi

BENZERLİKLER(SOYUTLAMA)

Portakal-muz:

Palto-elbise:

Köpek-aslan:

Balta-testere:

Batı-kuzey:

Göz-kulak:

Hava-su:

Masa-sandalye:

Odun-ispirto:

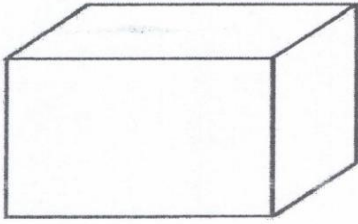
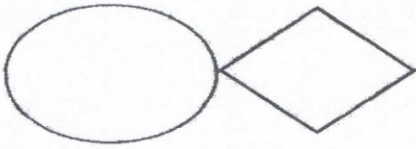
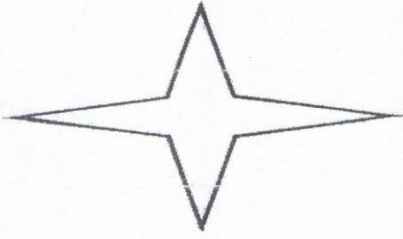
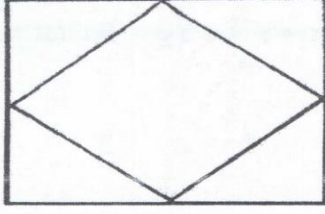
Yumurta-tohum:

●Uçak-kuş (benzerlik):

●Uçak-kuş (fark):

EK 11. Şekil Kopyalama Testi

ŞEKİL KOPYALAMA



EK 12. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

1) ‘Hafif Evre Alzheimer Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Subjektif Unutkanlığı olan Hastalarda Plazma Solubl Ürokinaz-Tip Plazminojen Aktivatör Reseptör Düzeylerinin Karşılaştırılması’ başlıklı tez çalışması planlanmıştır.

2) Bu çalışmada unutkanlık yakınması ile başvuruda bulunan katılımcılara olası bir bunamanın var olup olmadığını test etmek amacıyla ayrıntılı bilişsel testler uygulanacaktır.

3) Bu çalışmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

4) Toplum içerisinde yapılan tüm bilimsel araştırmalarda gerekli, bazı kimlik ve sosyoekonomik durumla ilgili bilgiler, ayrı bir soru formunda sorulacaktır.

5) Araştırma için sizden herhangi bir maddi talepte bulunulmadığı gibi sağlık güvencenize de hiçbir maddi külfet yüklememektedir.

6) Bu araştırmada deneysel işlemler uygulanmamaktadır.

7) Araştırmaya özel olarak kanda bulunan solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü isimli bir molekülün düzeyini ölçebilmek amacıyla çalışmaya katılan kişilerden görüşme sonrasında rutin tetkikleriniz için alınan kan örneğinden 5 cc kadarı ayrı bir tüpe ayrılarak sonradan çalışılmak üzere saklanacaktır.

8) Bu çalışmadan beklenen yararlar olmakla birlikte çalışmaya katılan gönüllüler açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar yoktur.

9) Yukarıda belirtilenler dışında gönüllüye uygulanacak alternatif yöntemler veya tedavi şeması bulunmamaktadır.

10) Bu araştırmaya katılmak isteğe bağlıdır ve gönüllü kişiler istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

11) İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

12) İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

13) Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

14) Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numara bilgileri verilecektir.

15) Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 90' dır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

‘Hafif Evre Alzheimer Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Subjektif Unutkanlığı olan Hastalarda Plazma Solubl Ürokinaz-Tip Plazminojen Aktivatör Reseptör Düzeylerinin Karşılaştırılması’ isimli tez çalışmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllü Adı Soyadı:

İmza:

Gönüllü yakını/ yasal temsilcisi Adı Soyadı:

İmza:

Açıklama yapan doktorun Adı Soyadı:

İmza:

Olur işlemine tanık olan kişinin Adı Soyadı:

İmza:

XXXXXX