

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALARINDA HIF-1 $\alpha$   
(HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA) DÜZEYLERİ**

**Dr. Samed RAHATLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2010**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALARINDA HIF-1 $\alpha$   
(HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA) DÜZEYLERİ**

**Dr. Samed RAHATLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Mustafa CANKURTARAN**

**ANKARA  
2010**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgileri değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren tez hocam sayın Doç. Dr. Mustafa CANKURTARAN, Geriatri Ünitesi Başkanı sayın Prof. Dr. Servet ARIOĞUL ve Dr. Burcu BALAM YAVUZ, Dr. Meltem HALİL, Dr. Zekeriya ÜLGER ve Prof. Dr. Aydan USMAN'a, laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Havva OĞUZ'a, Metin ÖDEVCI'ye birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Katkılarından dolayı Dr. Işıl KALAN, Dr. Serta KILINÇALP, Dr. Mehmet ÖZEN, Dr. İlhami ÜNAL'a teşekkür ederim.

Her konuda olduğu gibi bu tezde de desteklerini esirgemeyen anneannem Bedriye GÜNEY'e, babam Mesut RAHATLI'ya, annem Günsel RAHATLI'ya, kardeşim Ferhat RAHATLI'ya ve Dr. Ayman ABUDALAL'a sonsuz teşekkürler.

## ÖZET

**Rahatlı S., Alzheimer Hastalarında HIF-1 $\alpha$  Düzeyleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara 2010.**

Demans, nöron hasarına bağlı olarak ortaya çıkan, başta hafıza olmak üzere kognitif fonksiyonlarda ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olan yavaş seyirli, sinsi başlangıçlı, kalıcı ve ilerleyici bir tablodur. Demansa yol açan bir çok neden olmakla beraber, en sık demans nedeni Alzheimer Hastalığı (AH)'dır. HIF-1, hücrel oksijen düşüşüne yanıt veren majör bir transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca Amiloid Prekürsör Protein'den(APP), Amiloid Beta (A $\beta$ ) oluşmasını gerçekleştiren Beta-side Amiloid Cleaving Enzyme (BACE) geninin promotorunun da HIF-1bağlayıcı element özelliği gösterdiği ve HIF-1'in bu bölgeye bağlanarak BACE-1 ekspresyonunu artırdığı ve A $\beta$  oluşumunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada HIF-1 $\alpha$  nın Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol alan faktörlerden biri olan hipoksinin bir göstergesi olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma Alzheimer hastalığı olanlarda serum HIF-1 $\alpha$  düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Alzheimer hastalığı olan 36, Alzheimer hastalığı olmayan 30 kontrol hastası dahil edilmiştir. Dışlama kriteri olarak Hif 1  $\alpha$  düzeyini etkileyebileceği için Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Kroner Arter Hastalığı, Diabetes Mellitus, kanser seçilmiş, bu tanıları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalardan kan örnekleri alınıp serum HIF-1 $\alpha$  düzeyleri ELİSA kitleri ile çalışılmıştır. Serumlar fosfat tamponuyla dilüe edildikten sonra çalışılmıştır. Alzheimer hastalarının ortalama HIF1 A düzeyi  $12 \pm 1,9$  iken bu değerler kontrol grubu hastalar için  $13,4 \pm 2,3$ 'tür. T testi sonuçlarına göre iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.42>0.05$ ). Bu çalışmada serum HIF-1 $\alpha$  düzeyleri ile Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bu konuda kesin kanıya varmak için beyin dokusunda HIF-1 $\alpha$  düzeylerinin çalışılacağı daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Demans, Alzheimer Hastalığı, HIF-1 $\alpha$  serum düzeyi

## ABSTRACT

**Rahatlı S., HIF-1 $\alpha$  in Alzheimer's Patients, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2010.**

Dementia is a progressive, insidious, permanent disease which appears by neuronal injury and deteriorates mainly memory, and also cognitive functions and daily life activities. Although there are lots of etiologies that causes dementia, Alzheimer disease is the most common cause of dementia. HIF-1 $\alpha$  is a major transcription factor that responds to hypoxia. Beta-site Amyloid Cleaving Enzyme (BACE) gene's promoter is a hypoxia binding element where HIF-1 binds and increases BACE-1 expression. BACE constitutes Amyloid Beta (A $\beta$ ) from Amyloid Precursor Protein (APP). The aim of this study was to evaluate if HIF-1 $\alpha$  could be a marker for hypoxia in Alzheimer's disease. This the first study that investigates serum HIF-1 $\alpha$  levels of Alzheimer patients. We included 36 Alzheimer patients and 30 control subjects into this study. Subjects with chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, diabetes mellitus or cancer were excluded from this study as they could effect the HIF-1 $\alpha$  results. Serum samples were collected from patient and control groups and HIF-1 $\alpha$  levels were measured with ELISA kits. Serum samples were diluted with phosphat buffer before the analyses. Mean HIF-1 $\alpha$  levels were  $12 \pm 1.9$  in Alzheimer patients and  $13.4 \pm 2.3$  in control group. Results of T test revealed that there were no significant difference between two groups ( $p=0.42 >0.05$ ). This study failed to show the link between serum HIF-1 $\alpha$  levels and Alzheimer's disease. Further studies with greater number of subjects examining cellular HIF-1 $\alpha$  levels in brain are needed to yield certain results regarding this issue.

**Keywords:** Dementia, Alzheimer's Disease, HIF-1 $\alpha$  serum levels

## İÇİNDEKİLER

|                                                                       | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| İÇ KAPAK .....                                                        | i     |
| TEŞEKKÜR.....                                                         | ii    |
| ÖZET .....                                                            | iii   |
| ABSTRACT .....                                                        | iv    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                     | v     |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                         | vii   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                 | viii  |
| GRAFİKLER DİZİNİ .....                                                | ix    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                | 2     |
| 2.1. TARİHÇE .....                                                    | 2     |
| 2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....                                               | 3     |
| 2.3. TANI ve AYIRICI TANI .....                                       | 4     |
| 2.4. DEMANS TANISINDA KULLANILAN TESTLER.....                         | 7     |
| 2.5. KLİNİK BULGULAR.....                                             | 12    |
| 2.6. HİSTOPATOLOJİ .....                                              | 12    |
| 2.6.1. Nörofibriler Yumaklar .....                                    | 13    |
| 2.6.2. Senil Plaklar .....                                            | 14    |
| 2.6.3. Vasküler Amiloid Birikim (VAB) .....                           | 14    |
| 2.6.4. Granülovakuoler Dejenerasyon .....                             | 15    |
| 2.6.5. Eozinofilik Çomaksı İnklüzyonlar (Hirano<br>Cisimcikleri)..... | 15    |
| 2.6.6. Sinaps Kaybı .....                                             | 16    |
| 2.7. ALZHEİMER HASTALIĞINDA HASTALIK GELİŞİM<br>MEKANİZMALARI .....   | 16    |
| 2.7.1. Protein anormallikleri.....                                    | 16    |
| 2.7.2. Sinaps Kaybı .....                                             | 19    |
| 2.7.3. Nörotropin ve Nörotransmitter Eksikliği .....                  | 19    |
| 2.7.4. Mitokondrial Disfonksiyon .....                                | 20    |
| 2.7.5. Oksidatif stres .....                                          | 21    |
| 2.7.6. İnsülin Etkisi .....                                           | 21    |
| 2.7.7. Vasküler Etkiler .....                                         | 22    |
| 2.7.8. İnflamasyon .....                                              | 22    |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 2.7.9. Kalsiyum .....                                   | 23 |
| 2.7.10. Kolesterol Metabolizması .....                  | 23 |
| 2.8. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİ .....                 | 23 |
| 2.8.1. Memantin .....                                   | 23 |
| 2.8.2. Kolinesteraz İnhibitörleri.....                  | 24 |
| 2.8.3. Antiamiloid Tedavi.....                          | 24 |
| 2.8.4. Antioksidan Tedavi.....                          | 24 |
| 2.8.5. Hormon Replasman Tedavisi.....                   | 25 |
| 2.8.6. Antiinflamatuvar İlaçlar .....                   | 25 |
| 2.9. ALZHEİMER HASTALIĞI VE HİPOKSİ .....               | 25 |
| 2.10. HIF-1(hypoxia-inducible factor) .....             | 26 |
| 2.11. HIF-1 $\alpha$ ve AH .....                        | 27 |
| 3. MATERYAL METOD .....                                 | 28 |
| 3.1. HASTALAR .....                                     | 28 |
| 3.2. METOD.....                                         | 28 |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                         | 29 |
| 3.4. ETİK KURUL ONAYI.....                              | 29 |
| 4. BULGULAR.....                                        | 30 |
| 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR .....                          | 30 |
| 4.2. HIF-1A DÜZEYLERİ .....                             | 30 |
| 5. TARTIŞMA.....                                        | 33 |
| 6. SONUÇLAR.....                                        | 37 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                      | 38 |
| 8. EKLER.....                                           | 65 |
| EK-1: MİNİ- MENTAL TEST                                 |    |
| EK-2: GLOBAL DETORİASYON SKALASI                        |    |
| EK-3: LAWTON-BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK AKTİVİTE SKALASI |    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|              |                                                                                                                               |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SSS          | Santral Sinir Sistemi                                                                                                         |
| AH           | Alzheimer Hastalığı                                                                                                           |
| ABD          | Amerika Birleşik Devletleri                                                                                                   |
| DSM-IV       | Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, fourth edition                                                         |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| BT           | Bilgisayarlı Tomografi                                                                                                        |
| NFY          | Nörofibriler yumaklar                                                                                                         |
| SP           | Senil plaklar                                                                                                                 |
| MMSE         | Mini-Mental Test                                                                                                              |
| CDR          | Klinik Demans Dercelendirme Ölçeği                                                                                            |
| MIS          | Memory Impairment Scale                                                                                                       |
| NPI          | Neuropsychiatric Inventory                                                                                                    |
| BEHAVE-AD    | Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale                                                                      |
| MOUSEPAD     | Manchester and Oxford Universiti Scale for thePsychopathological Assessment of Dementia                                       |
| GDS          | Global Detoriasyon Skalası                                                                                                    |
| ALS          | Amyotrofik Lateral Skleroz                                                                                                    |
| A $\beta$    | Beta Amiloid                                                                                                                  |
| APP          | Amiloid prekursor proteinin                                                                                                   |
| BOS          | Beyin Omurilik Sıvısı                                                                                                         |
| NBF          | Nöronal Büyüme Faktörü                                                                                                        |
| BDNF         | Brain Derived Nörotrofik Faktör                                                                                               |
| M1           | muskarinik tip 1                                                                                                              |
| NMDA         | N-methyl-D-aspartate                                                                                                          |
| HIF          | hypoxia-inducible factor                                                                                                      |
| COX-2        | Siklooksigenas-2                                                                                                              |
| ARNT         | aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation                                                                               |

|         |                                            |
|---------|--------------------------------------------|
| HBB     | hipoksik bağlayıcı bölge                   |
| BACE    | beta-site APP cleaving enzyme              |
| APH-1   | anterior pharynx-defective-1               |
| PEN-2   | presenilin enhancer-2                      |
| ADAM-10 | A disintegrin ve metalloprotease domain-10 |
| TACE    | TNF- $\alpha$ converting enzyim            |
| PS-1    | presenilin 1                               |
| KOAH    | Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı        |
| DM      | Diabetes Mellitus                          |
| KAH     | Koroner Arter Hastalığı                    |

## TABLÖLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ

|                                                                                                                           | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> DSM-IV Tanı Kriterleri .....                                                                            | 5            |
| <b>Tablo 2.2.</b> AH Klinik Tanısı İçin Önerilen NINCDS-ARDA Kriterleri.....                                              | 6            |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....                                      | 32           |
| <b>Tablo 4.2.</b> Alzheimer hastalarının klinik özelliklerine göre HIF-1 $\alpha$ düzeyiyle ilişkisinin incelenmesi. .... | 32           |
| <b>Grafik 4.1.</b> Alzheimer hastaları ile kontrol grubu serum HIF-1 $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması .....        | 31           |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, nöron hasarına bağlı olarak ortaya çıkan, başta hafıza olmak üzere kognitif fonksiyonlarda ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olan yavaş seyirli, sinsi başlangıçlı, kalıcı ve ilerleyici bir tablodur. Demansa yol açan bir çok neden olmakla beraber, en sık demans nedeni Alzheimer Hastalığı (AH)'dır. AH; günlük yaşam aktivitelerinde ve davranışlarda bozukluklara yol açan çeşitli nöropsikiyatrik semptomların görüldüğü, kognitif fonksiyonların ve hafıza işlevlerinin azalmasına neden olan ölümcül ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (1).

HIF-1, hücrel oksijen düşüşüne yanıt veren majör bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1'in HIF-1 $\alpha$  (oksijenle regule edilen) ve HIF-1 $\beta$  [aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation (ARNT)] olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur. Hipoksi durumunda HIF-1 $\alpha$  seviyeleri dramatik olarak artmaktadır. AH'da A $\beta$  peptidinden oluşan senil plaklar bulunmaktadır. Ayrıca Amiloid Prekürsör Protein'den (APP), Amiloid Beta (A $\beta$ ) oluşmasını gerçekleştiren Beta-site Amiloid Cleaving Enzyme (BACE) geninin promotorunun da HIF-1bağlayıcı element özelliği gösterdiği ve HIF-1'in bu bölgeye bağlanarak BACE-1 ekspresyonunu artırdığı ve A $\beta$  oluşumunda artışa neden olduğu gösterilmiştir(2,3). Çalışmamızda serum HIF-1 $\alpha$  düzeylerinin Alzheimer hastalığı olanlarda olmayanlara göre farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Bu şekilde HIF-1 $\alpha$  nın Alzheimer hastalığı patogeneğinde suçlanan faktörlerden biri olan hipoksinin bir göstergesi olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Demans, santral sinir sisteminin (SSS) hasar görmesi sonucu bilinç bulanıklığı olmaksızın birden fazla bilişsel işlevde ve bununla ilişkili olarak günlük yaşam aktivitelerinde bozukluğa yol açan, kalıcı ve ilerleyici klinik bir tablodur. Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en sık rastlanan nedenidir (1).

### 2.1. TARİHÇE

Alzheimer hastalığı ilk kez 20.yüzyılın başında Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Dr. Alzheimer, 51 yaşındaki bir hastada ilerleyici kognitif yıkım, konuşma bozukluğu ve fonksiyonel işlevlerde kayıp saptamıştır. Hastasını 5 yıl boyunca takip etmiş, hastanın ölümünden sonra otopsisini yapmış ve o dönemde yeni geliştirilmiş boyama yöntemleri kullanarak hastanın beyinde nöropatolojik çeşitli incelemeler yapmıştır. Bu incelemelerde beyinde şiddetli atrofi olduğunu ve bu atrofının özellikle frontal, parietal ve temporal loblarda belirgin olduğunu saptamıştır. Bu hastada oksipital lob hasarının daha az olduğunu gözlemlemiştir. Atrofik bölgelerin etrafındaki leptomeninkslerde kalınlaşma ve ventriküllerde genişleme olduğunu gözlemlemiştir. Mikroskobik incelemelerde senil plaklar, nörofibriler yumaklar, granülovakuolar dejenerasyon ve Hirano cisimciği görülmüştür ve Dr. Alzheimer bu hastalığı “serebral korteksteki tuhaf bir hastalık” olarak ifade etmiştir (4,5).

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Alzheimer hastalığı; günlük yaşam aktivitelerinde ve davranışlarda bozukluklara yol açan çeşitli nöropsikiyatrik semptomların görüldüğü, kognitif ve hafıza fonksiyonlarının azalmasına neden olan ölümcül ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Prevelans çalışmaları 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 4.5 milyon Alzheimer hastası olduğunu göstermiştir (6). AH görülme yüzdesi ilerleyen her 5 yaşta yaklaşık olarak 2'nin üssü oranında artmaktadır. Yani 60 yaşında AH %1 oranında görülürken, 65 yaşında %2 ve 85 yaşına gelindiğinde yaklaşık olarak %30 oranında görülmektedir (7). Tedavide kür sağlayabilecek yeni yöntemler bulunmadığı takdirde 2050 yılında ABD'de 13.2 milyon Alzheimer hastası olması beklenmektedir (6). Bunun yanında AH ülkelerin ekonomisine de büyük bir yük getirmektedir. 1996'da AH'na ABD'de 83 milyar dolar harcanmıştır (8). 2009 yılında ise bu rakam 144 milyar dolara yükselmiştir (9).

Türkiye'de tahmini olarak 250-500 bin demans hastası olduğu düşünülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu 2007 nüfus sayımı sonuçlarına göre Türkiye'de 2009 yılında 65 yaş ve üzeri kişi sayısı 4.6 milyondur (%6.9) (10). Tüm gelişmekte olan ülkelerde bu oranın 10-20 yıl içerisinde birkaç kat artacağı tahmin edilmektedir. Tüm bunlar Türkiye'de de Alzheimer hastalarının sayısının giderek artacağını göstermektedir (11).

Tek başına AH demansın en sık sebebidir ve tüm demans nedenlerinin %55'ini oluşturmaktadır. AH ve vasküler demans birlikte %15, iskemik vasküler demans %15, lewy cisimcikli demans %5, Parkinson demansı %5, diğer nadir demans çeşitleri %5 oranında görülmektedir. Vasküler demans ile birlikte görülen AH da eklenince AH demans tanısı konulan hastaların yaklaşık olarak % 70'inde bulunmaktadır (12). En sık görülen demans nedeni olmakla birlikte AH'nın depresyon, vasküler demans, frontal lob demansı ve diğer nadir görülen demans türlerinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (13).

### 2.3. TANI ve AYIRICI TANI

Demans tanısında 'Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) tanı kriterleri kullanılmaktadır (14,15), (Tablo 2.1). Bu kriterlerden A'dan D'ye kadar hepsinin sağlanması ve bellek bozukluğuna ek olarak afazi, agnozi, apraksi ve yürütücü işlev bozukluğundan en az birinin olması gerekmektedir. AH tanısında ise genellikle National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tanı kesin (histolojik tanı ile konfirme edilmiş teşhis), muhtemel (histolojik tanının olmadığı tipik klinik sendrom) veya olası (atipik klinik özellikler mevcut ancak alternatif bir teşhis yok, histolojik tanı yok) şeklinde konmaktadır. Bu kriterlere göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı koymanın duyarlılığı ve özgüllüğü 0.65 ve 0.75' tir (16) (Tablo 2.2).

Demansın değerlendirilmesinde laboratuvar testleri demansın nedeninin saptanmasında veya yaşlılarda sık görülen, kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek diğer durumların araştırılmasında faydalıdır. Tiroid fonksiyon testleri, serum vitamin B12 düzeyleri, tam kan sayımı, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kan şekeri düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri bu hastalığı olan veya olduğundan şüphelenilen hastalarda bakılmalıdır (17). Ayrıca sifiliz gibi santral sinir sistemini tutan enfeksiyöz hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. AH tanısı deliryumu veya bilinç bulanıklığı olan hastalarda konulamaz. Kesin tanı konulabilmesi için bu tabloların düzelmesi beklenmelidir. Toksik metabolik durumlar ve beyin tümörleri de demans bulguları olan hastada AH tanısı konulmadan önce dışlanmalıdır. Depresyon tek başına olup demans ile karıştırılabildiği gibi demans ile bir arada görülüp hastalığın klinik olarak daha kötü seyretmesine neden olabilir. AH tanısı konulacak olan hastalarda depresyon olup olmadığı mutlaka aydınlatılmalıdır (18).

**Tablo 2.1. DSM-IV Tanı Kriterleri**


---

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A.</b> | Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde ortaya çıkar:                                                                                                                                                    |
| (1)       | Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)                                                                                                                                                         |
| (2)       | Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri:                                                                                                                                                                                                               |
| (a)       | Afazi (dil bozukluğu)                                                                                                                                                                                                                                            |
| (b)       | Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)                                                                                                                                                |
| (c)       | Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük)                                                                                                                                                                                      |
| (d)       | Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)                                                                                                                                                                                       |
| <b>B.</b> | A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.                                                                      |
| <b>C.</b> | Seyir, sinsü başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.                                                                                                                                                                                     |
| <b>D.</b> | A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:                                                                                                                                             |
| (1)       | Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü) |
| (2)       | Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)                                                                              |
| (3)       | İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>E.</b> | Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.                                                                                                                                                                                                             |

---

**Tablo 2.2.** AH Klinik Tanısı İçin Önerilen NINCDS-ARDA Kriterleri

- 
- I. MUHTEMEL AH klinik tanı kriterleri şunları içerir:**
- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
  - İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma;
  - Bilinç bozukluğu yok;
  - Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
  - Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.
- II. MUHTEMEL AH tanısı şunlarla desteklenir:**
- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma;
  - Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
  - Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
  - Laboratuarda:
    - Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,
    - EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,
    - BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.
- III. AH dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL AH tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:**
- Hastalığın seyrinde platolar;
  - Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
  - Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
  - Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
  - Yaş için normal BT.

- IV.** MUHTEMEL AH tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:
- İnme tarzında ani başlangıç;
  - Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
  - Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;
- V.** MÜMKÜN AH tanı kriterleri şunlardır:
- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
  - Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
  - Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.
- VI.** KESİN AH tanısı kriterleri şunlardır:
- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
  - Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.
- 

AH: Alzheimer Hastalığı, BT: Bilgisayarlı Tomografi

## 2.4. DEMANS TANISINDA KULLANILAN TESTLER

Kognitif işlevlerin değerlendirilmesinde epizodik hafıza, enstrümental ve yürütücü işlevler değerlendirilmelidir. Global kognitif değerlendirmede MMSE (Mini-Mental Test) (19) kognitif bozukluğu saptamada yardımcı olabilir. MMSE en sık kullanılan ve kabul gören kognitif durum değerlendirme testidir. Folstein ve arkadaşları tarafından 1975’de geliştirilmiştir. Zaman ve yer oryantasyonu, anlık hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan ve vizyospasiyal yetenekleri (motor işlevler ve algılama) test eder. Test 30 puan üzerinden skorlanır. Alınan puanın 24 ve altında olması durumunda demansı

düşündürür. Testin tamamı Ek 1’de gösterilmiştir. AH tanısı için sıklıkla kullanılmakla birlikte erken dönemde sensitivitesi azdır. Hastanın dikkati, kooperasyonu, yaşı, eğitim durumu, sosyoekonomik faktörler, mesleği, ana dili, işitme ve görme problemleri testin sonucunu etkiler.

Saat Çizme Testi kolay ve hızlı yapılan bir testtir. Erken dönemlerde ilk bozulan testler arasında yer almaktadır. Negatif prediktif değeri yüksektir (20). Praksi, yürütücü işlevler, dikkat ve viziyo-spasiyal yetenekleri değerlendirir (21). Saat Çizme Testi puanının 4’ün altında olması kognitif bozulmayı göstermektedir.

7-minute screen ve Klinik Demans Dercelendirme Ölçeği (CDR) demans tanısında %96 ve %94 spesifite, %92 sensitivite gösterir (22-23). Bu iki test genel entellektüel işlevleri izlemede kullanılabilir.

Kelime hatırlama testi, AH ve demansı olmayan hasta arasında ayırım yapabilir (24). Ayrıca Memory Impairment Scale (MIS) (25) ve 5 kelime testi, kısa ve basit hafıza testleridir ve tanıda yardımcı olan testlerdendir (26). İleri evre demansta yürütücü işlev bozukluğu belirgindir. Bu bozukluk konuşma içeriğinde azalma ile azalmış sözsel akıcılık, kelime tekrarlama, dikkat bozuklukları, somut düşünmede bozukluk, disinhibisyon ve kontrolsüz davranışlarla sonuçlanır (27). Bu bozukluklar Winconsin Card Sorting Test (28), Trail Making Test (29), Stroop Test (30) gibi testlerle değerlendirilebilir.

Davranışsal ve psikolojik semptomlar demansta yaygındır. Hasta distresi, bakıcı sıkıntısına ve tükenmişliğine neden olur (31). Sıklıkla bakımevine yatırılmaya neden olan önemli faktörlerdir (32). Depresyon, apati ve anksiyete hastalığın erken dönemlerinde görülürken; delüzyon, halüsinasyon ve ajitasyon orta ve geç evrelerde görülür. Bu semptomları değerlendirmek için NPI (Neuropsychiatric Inventory) (33), BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease Rating Scale) (34), MOUSEPAD (Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia) (35) gibi ölçekler mevcuttur.

Demansın evrelendirilmesi için Global Detoriasyon Skalası (GDS) kullanılabilir. GDS, Alzheimer hastalarında kognitif bozulmayı 7 evrede tanımlayan global klinik derecelendirme ölçeğidir. Eşlik eden günlük yaşam aktiviteleri bozuklukları her evrede tariflenmiştir. Evre 3 (hafif kognitif bozukluk), konsantrasyon problemleri, kelime bulmada zorluklar, sosyal durum ve işyerinde azalmış performans ile karakterizedir. Evre 4’de bozulma belirgindir ve kişi yalnız seyahat etme, hesap tutma gibi karmaşık işleri yapamaz. Evre 5 orta şiddette kognitif bozulma olarak tanımlanır. Demanslı kişi enstrümental günlük yaşam aktivitelerini ve giyinme gibi bazı basit günlük yaşam aktivitelerini yapmada yardıma ihtiyaç duyar. Evre 6’da kişinin bakım ihtiyacı vardır ve çevresindeki son döneme ait olaylardan habersizdir. Kişisel ve emosyonel problemler vardır. Evre 7 şiddetli Alzheimer hastalığıdır. Tüm sözel yetenekler yitirilir. GDS’nin geçerliği kanıtlanmış olup bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ile korele olduğu bildirilmiştir (36). GDS Ek 2’de sunulmuştur.

Günlük işlevsel yeteneklerde azalma demansın majör komponentidir. Günlük yaşam aktivitelerindeki işlevlerin değerlendirilmesi tanısal aşamanın bir parçasıdır. Enstrümental işlevler dil (anlama ve ifade), okuma ve yazma, praksi (uygulama), gnozi (tanıma), viziyoşpasial ve viziyoşkonştrüktif yetenekleri içerir ve demans sürecinde bu fonksiyonlarda da ilerleyici bir azalma görülür. Alzheimer hastalarında işlevsel değerlendirme için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Demanslı hastalarda geliştirilmiş işlevsel durum ölçeklerinden bazıları şunlardır:

Lawton Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası (37): Yaşlı kişilerin bağımsız yaşamak için gereken enstrümental işlerde işlevini değerlendirir. Telefon kullanma, alışveriş, yemek hazırlama, ev işlerini idare etme, çamaşır yıkama, ulaşım araçlarını kullanma, ilaçları alma sorumluluğu ve kendi mali durumunu idare etmeden oluşan 8 bölüm içerir (Ek 3). Kişinin aktiviteyi bağımsız olarak yapma yeteneğine göre skorlanır. Enstrümental günlük yaşam aktivitelerindeki majör bozukluğu saptamada sensitiftir, daha az derecelerdeki bozukluğu saptamayabilir.

Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası (38): Enstrümental ve basit günlük yaşam aktivitelerini içeren, bilgi bazlı, demans spesifik bir ölçektir.

Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri (39-40): Basit günlük yaşam aktivitelerini değerlendirir. Kronik hastalıkları olan yaşlı popülasyonda kendine bakım işlevlerini değerlendirmek için geliştirilmiş performans ölçümüdür. Genel bir ölçektir, demans spesifik değildir. Günlük yaşam aktivitelerini 6 bölümde değerlendirir. Bunlar; banyo yapma, giyinme, tuvalet, bir pozisyondan diğer pozisyona transfer, kontinans ve yemek yemektir.

Physical Self-Maintenance Scale (41): Lawton ve Brody tarafından 1969'da geliştirilmiş bilgi bazlı ölçümüdür. Klinisyen tarafından bakıcıdan alınan bilgiyle skorlanır. Basit günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren 6 bölümden oluşur: tuvalet, beslenme, giyinme, bakım, fiziksel hareket ve banyo yapma. Her aktivite 5 puan üzerinden skorlanır. 1: bağımsız işlevi, 5: tam bağımlılığı gösterir. Demans spesifik değildir.

Functional Activities Questionnaire (42): İşlevsel yeteneklerin bilgi bazlı ölçümüdür. Çalışmalardaki dataların meta-analizine dayanarak geliştirilmiştir. Enstrümental işlevleri ölçen 10 öge içerir. Demansın ilk değerlendirilmesinde faydalıdır.

Direct Assessment of Functional Abilities (43): Enstrümental aktiviteleri ölçen demans spesifik bir ölçektir. Hafif-orta demanslı hastalara uygulanmak üzere geliştirilmiştir.

Direct Assessment of Functional Status (44): Enstrümental ve basit günlük yaşam aktivitelerini ölçen performansa dayalı demans spesifik bir ölçektir. Daha çok enstrümental işlevlere odaklandığı için hafif demanslı hastalarda daha uygundur. 7 bölümden oluşur. Direk gözleme dayalı olduğu için pratik kullanımı kısıtlıdır. Karmaşık işleri izole bir ortamda değerlendirdiği için, hastanın bu aktiviteleri kendi çevresinde gerçekten yaptığını göstermeyebilir. Zamanla işlevsel değişikliklere sensitiftir. Bir dezavantajı zaman alıcı olmasıdır.

Structured Assessment of Independent Living Scale (45): Performansa dayalı genel bir ölçektir. Günlük yaşam işlevlerinin 10 bölümünü içerir. Bu bölümler ince motor beceriler, kaba motor beceriler, giyinme, yemek yeme, anlatımsal dil, algısal dil, zaman, oryantasyon, para ilişkili beceriler ve sosyal etkileşimdir. Zaman alıcıdır.

Performance Test of Activities of Daily Living (46): Esas olarak basit günlük yaşam aktiviteleri ve bir tane enstrümental aktiviteyi içeren 16 alt bölümden oluşur. Performansa dayalı genel bir ölçektir. Orta-şiddetli kognitif bozukluğu olan hastalar için daha uygundur.

Progressive Deterioration Scale (47). Basit ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren, bilgi bazlı, demans spesifik, 29 öge içeren bir ölçektir. 0 (ciddi AH) ve 100 (normal) arası skorlanır. Günlük yaşamda yapılan aktivitelerin kapsamlı değerlendirilmesine dayanır. Yaşam kalitesi ölçęęi olarak da kullanılabilir (48).

Bayer Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası (49). 25 ögeden oluşan, bilgi bazlı, işlevsel yetiyitimini değerlendirmek için geliştirilmiş uluslar arası uygulanabilir genel bir ölçektir. Enstrümental ve basit günlük yaşam aktivitelerini içerir.

Cleveland Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası (50). 11 enstrümental ve 5 basit günlük yaşam aktivitesi öğesi içerir. MMSE ile yüksek derecede koreledir. Bilgi bazlı, demans spesifik bir ölçektir.

Dependence Scale (51). Alzheimer hastalarına gereken bakım miktarını değerlendirmek, hastalığın hasta ve bakıcı üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için geliştirilmiştir. İşlevsel bozukluğu belirlemek ve tedavi etkisini değerlendirmek için faydalıdır. Hastalığın erken evresinden geç evresine kadar kullanılabilir. Hafif, orta ve geç evrede bağımlılık düzeyini ölçen 13 ögeden oluşur.

Alzheimer's Disease Activities of Daily Living International Scale (52). Uluslararası kullanım için geliştirilmiş ilk ölçektir. 40 ögedir. GDS ve MMSE ile koreledir. Tedavi cevabını ölçmek için kullanılabilir.

Functional Assessment Staging of Dementia (53). Alzheimer hastalarında günlük yaşam aktivitelerini hiyerarşik olarak ölçer. MMSE ile yüksek derecede koreledir. 16 bölümden oluşur. Ölçekte hastalığın geç evresi için erken ve orta evreden daha ayrıntılı değerlendirme yapılmıştır.

## **2.5. KLİNİK BULGULAR**

AH olan hastalar sıklıkla progresif hafıza kaybı ile kliniğe başvururlar. Bu hastalık kronik bir seyir göstermekte ve hafıza kaybına yılar içerisinde diğer kognitif fonksiyon kayıpları da eklenmektedir. AH'nın kliniğinde amnezik tipte hafıza kaybı ile birlikte (54,55), dil yeteneğinde bozulma (56), vizyospasyal defisit (57,58) bulunmaktadır. Motor ve duysal anormallikler, yürüyüş bozuklukları ve nöbetler hastalığın ileri safhalarına kadar sık görülmez (16).

Fonksiyonel ve davranışsal bozukluklar AH'da sık görülmektedir (59). Apati ve duyu durum değişikliği genellikle hastalığın erken dönemlerinde mevcut olup hastalık süresince devam etmektedir. Psikoz ve ajitasyon hastalığın orta ve ileri evrelerinde görülmektedir (60).

## **2.6. HİSTOPATOLOJİ**

Makroskopik olarak AH'nin herhangi bir kesin tanı koydurucu bulgusu bulunmamaktadır. Bununla birlikte AH'de orta derecede serebrokortikal atrofi görülebilir. Bu atrofi primer motor, duyu ve vizüel alanları tutmaya eğilimli değildir (61). Beyin doku örneğinin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle AH kesin tanısı konulabilmektedir. Bu tanı bir seri morfolojik değişikliklerin

tanımlanmasına dayanır. Bu değişikliklerin bir kısmı ayrıca normal kognitif fonksiyonları olan yaşlı bireylerde de görülmektedir (62).

AH'de mikroskopik olarak nörofibriler yumaklar (NFY) ve senil plaklar (SP) gözlenmektedir. NFY ve SP ilk defa Alois Alzheimer tarafından 1907 yılında tanımlanmıştır (63). NFY ve SP, AH için karakteristik olmalarına rağmen patognomonik bir bulgu değildir, nörodejeneratif birçok hastalıkta gözlenebilir. SP ise normal yaşlanma sürecinde de ortaya çıkabilir. NFY ve SP'ye ek olarak da birçok lezyon AH'de tanımlanmıştır (64).

### 2.6.1. Nörofibriler Yumaklar

Piramidal nöronların perikaryal sitoplazmalarında anormal fibröz inklüzyonların gözlemlenmesidir. Bu inklüzyonlar ayrıca Alzheimer nörofibriler yumakları olarak da isimlendirilebilirler. Bu inklüzyonların hastalıkla ilişkili esas mikroskopik lezyon olduğu ve patolojik tanıyı koymakta gerekli olduğu düşünülmektedir. Normal hematoksilen eozin boyası ile bu NFY'lerin görülmeleri çok zordur. Bunun yerine gümüş boyama teknikleri ile daha iyi görülebilir. Ayrıca immünohistokimyasal yöntemler ile bu NFY'ler gösterilebilir (65). NFY bazen substansiya nigra ve locus ceruleus içerisindeki lezyonlarda yuvarlak şekilde gözlemlendiğinde globoid NFY olarak adlandırılmaktadır. Bu NFY ların yapısı araştırıldığında 10 nm çapındaki anormal fibrillerden meydana geldiği gözlenmiştir. Bu anormal fibriller de çift halinde görülür ve düzenli olarak 80 nm de bir helix yapmaktadır. Bu nedenle bu yapılara eşlenmiş helikal filamenler de denilmektedir (66,67). Bu NFY'leri oluşturan esas madde mikrotubul ilişkili protein olan Tau proteindir. NFY içerisindeki Tau proteini ise fosfat ile anormal olarak fosforilize olmuştur (68). Ayrıca bu NFY içerisinde ubiquitin gibi diğer birçok proteinler de bulunmaktadır (69,70). Kolinesterazlar ve  $\beta$ -Amiloid 4 de örnek olarak gösterilebilir (71,72). Ancak Tau proteininin bu yapıda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (62). NFY ların dağılımı ve genişliği AH nda demans derecesi ve hastalık süresi ile ilişkilidir (73,74). Bu nedenle bu anormalliklerin beyin fonksiyon kapasitesi

üzerine önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Başka faktörlerin hastalığın klinik özelliklerde önemli rolü olduğu açık olsada NFY AH nda majör histopatolojik özellik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu NFY postensefalitik parkinsonizm, posttravmatik demans, Tip C Nieman Pick hastalığı, Guam'ın Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) /Parkinsonizm demans kompleksinde de görülebilmektedir (64).

### **2.6.2. Senil Plaklar**

AH'ye yönlendiren diğer bir patolojik lezyon senil veya nöritik plaklardır. SP'ler kompleks yapılardır. Merkezinde 4 kDa kütleinde bir protein olan beta amiloid 4 bulunmaktadır. Normal yaşlı bireylerde ve AH de çeşitli formlarda beta amiloid 4 içeren plaklar görülmektedir. Bu senil plakların periferinde genellikle 1 veya daha fazla mikrogial hücre nadiren de reaktif astrosit bulunmaktadır. Bu mikrogial hücreler nöroinflamatuvar patogenetik kaskatta aktif olarak rol alırlar. Bu plaklar Kongo kırmızısı boyası ile boyanabilmektedir (75-77).

Beta amiloid 4 proteinin fokal diffüz birikimleri eşlik eden senil plak olmadan da serebral kortekste görülebilir (78). Bu birikimler de gümüşleme yöntemiyle gösterilebilir. Diffüz plak adıyla da anılır. Diffüz plaklar sıklıkla yaşlı bireylerin beyinlerinde de kognitif fonksiyon bozukluğu olmadan yüksek miktarda görülebilir (79-81). Senil plakların merkezlerinde heparan sülfat glikoproteinleri, apolipoprotein kompleman proteinleri ve  $\alpha$  1 antikomotripsin gibi proteinler de bulunabilir (82-91).

### **2.6.3. Vasküler Amiloid Birikim (VAB)**

Bu protein serebral kortikal kan damarlarının duvarlarında birikmeye eğilimlidir. Küçük arterlerin duvarlarında leptomeninkslerin arteriollerinde, serebral korteksin gri cevherinde birikir. Kongo red boyasıyla boyandığı için

kongofilik anjiopati olarak da adlandırılır. Bir çeşit beta A 4 proteini birikimidir. Aşırı miktarda biriktiğinde spontan damar rupturune neden olarak beyin dokusunda fokal kan birikimine neden olabilir. Böyle hemorajiler genellikle lentiküler nukleus ve talamus civarında görülmez. Bu durum sistemik hipertansiyona bağlı kanamadan ayırd edici bir özelliktir. Bu hemorajiler genellikle frontal ya da oksipital lobların beyaz cevherinde meydana gelir. Sıklıkla küçük ve çok sayıdadır. Boyutları mikroskopik bile olabilir. Nadiren büyük boyutlarda olduğunda çok sayıda olabilir ve sıklıkla lobar hemoraji olarak adlandırılır nadir olmasına karşı böyle lobar hemorajiler AH'nin intraserebral fatal komplikasyonlarından birini oluşturur (62).

#### **2.6.4. Granülovakuoler Dejenerasyon**

İlk kez 1911 yılında Simchowitz tarafından tanımlanmıştır (92). Bu durum çok az anlaşılabilmektedir. 2-4 mikrometre çapında küçük vakuollerden oluşan kümelerin nöronların içinde görülmesidir. Her bir lezyon küçük dens bir mikrometre çapında bazofilik granül içermektedir. Bu vakuoller hipokampusun piramidal nöronlarının perikaryal sitoplazmalarında bol miktarda bulunur. Elektron dens santral granül içeren vakuoler bir matrikden oluşan membrana bağlı yapılardır (93). Gümüş boyasıyla görünebilirler (94-96). Bu lezyonların klinik önemi ve yapısı hakkında çok az bilgi vardır. Normal kognitif fonksiyonlu yaşlı bireylerde de görülebilmekle birlikte AH'de hipokampusun kaudal kısmındaki bölgelerde görülmesi AH ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (97,98).

#### **2.6.5. Eozinofilik Çomaksı İnklüzyonlar (Hirano Cisimcikleri)**

Hirano cisimcikleri veya diğer adıyla eozinofilik çomaksı inklüzyonlar hipokampusun belirli bölgelerinde artmış olarak görülen eozinofilik perinöral lezyonlardır. Bu lezyonlar ilk kez Asao Hirano tarafından ALS ve Guam'ın

Parkinsonizm/demans kompleksi çalışmaları tanımlanmıştır (99). Guam hastalığı sıklıkla Guam da yaşayan yerlilerde görülmektedir. Hirano cisimcikleri nadiren normal kognitif fonksiyonlara sahip yaşlı bireylerde de görülebilir bu cisimciklerin içerisinde de aktin tropomiyozin ve vinculin de bulunmaktadır (100-102). Hirano cisimciklerinin henüz önemi bilinmemektedir ve non spesifik bir lezyon olarak düşünülmektedir.

#### **2.6.6. Sinaps Kaybı**

Masliach ve Scheff tarafından tanımlanmıştır. AH olan hastaların beyinlerinde sinapslarda belirgin kayıp mevcuttur (103-111). İmmunohistokimyasal yöntemlerle bu durum tanımlanabilmektedir. Alzheimerlı hastaların presinaptik bölgelerinde normal insanlarla karşılaştırıldığında %45 oranında kayıp gözlenmiştir. Masliach ve arkadaşları bu kaybın nörondan nörona iletişimin kaybında kritik rol oynadığı ve Alzheimer hastalarının kognitif fonksiyon kaybının majör morfolojik bulgusu olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu sinaps kaybı Alzheimer hastalarındaki fonksiyonel kayıp ile de güçlü bir şekilde koreledir (104).

### **2.7. ALZHEİMER HASTALIĞINDA HASTALIK GELİŞİM MEKANİZMALARI**

#### **2.7.1. Protein anormallikleri**

##### **2.7.1.1. Beta Amiloid (A $\beta$ )**

Beta amiloid peptitten oluşan diffüz serebral plaklar ve neokortikal sonlanma alanlarındaki SP'ler ve temporal lobdaki NFY'ler AH'nın önemli patolojik bulgularıdır. Nöronların ve beyaz cevherin kaybı, kongofilik anjiyopati, inflamasyon ve oksidatif hasar AH'de görülmektedir. A $\beta$  peptidler 36-43

aminoasitten oluşan doğal metabolizma ürünleridir. A $\beta$  peptidler, amiloid prekursor proteinin (APP) proteolizi ile oluşur. Bunu sağlayan enzimler BACE 1 (Beta Side Amiloid Prekursor Protein Cleaving Enzyme proteini 1), beta sekretaz, gama sekretaz ve presenilin 1 protein kompleksidir (112). Üretim ve yıkım arasındaki dengesizlik sonucu peptidlerin birikimi AH'yi başlatan neden olabilir. Buna amiloid hipotezi de denilir. AH'nin genetik formlarında (Down Sendromu dahil) gösterilmiştir (113). Bu A $\beta$  proteinler hücrelere toksik etki göstermektedirler (114,115). Bu A $\beta$  proteinler kendi kendilerine çökebilmektedirler. Bunlar oligomer şeklinde görülebilir (116,117). Çözülebilir oligomerler ve orta boyutlu amiloidler A $\beta$  proteinlerinin en nörotoksik olanlarıdır (118). AH'deki kognitif defektin ciddiyeti beyindeki oligomer düzeyiyle ilişkiliyken total amiloid düzeyiyle ilişkisizdir (119). A $\beta$  proteinleri sinapslarda normal olarak nörotransmitter içeren veziküllerin salınımında rol alır ve nöronal aktiviteyi artırır. Neprilizin ve insülin degrade edici enzim A $\beta$  protein düzeyini regüle ederek sabit tutmaktadır. Neprilizin çinko bağımlı bir endopeptidazdır ve A $\beta$  monomerlerini ve oligomerlerini degrade eder (120). Neprilizin düzeyindeki azalma A $\beta$  birikimine neden olur (121). İnsülin degrade edici enzim bir metalloendopeptidaz olup insülin ve monomerik A $\beta$  proteini gibi küçük peptidleri yıkar (122). Farelerde insülin degrade edici enzimin eksikliği A $\beta$  proteinin yıkımını % 50'den fazla azaltır (123). Aynı şekilde neprilizin ve insülin degrade edici enzimin aşırı ekspresyonu plak formasyonundan koruyucudur (124). Gama sekretaz inhibitörleri, agregasyon blokörleri, A $\beta$  ile aşılama ve çeşitli A $\beta$  birikimlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorları kullanılarak yapılan çalışmalar halen devam etmektedir (125).

### **2.7.1.2. Tau Proteini**

Piramidal nöronlardaki bir filamentöz inklüzyon olan NFY'ler AH'de ve Taupati olarak adlandırılan diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülür (126). NFY sayısı AH'nin ciddiyetini gösteren bir patolojik belirteçtir. Yumakların

majör komponenti anormal fosforilize veya agrege olmuş Tau proteindir. Normalde nöronal aksonlarda çözünür halde bol miktarda bulunur. Tau proteini mikrotubul ve vezikül transportunun stabilitesini artırmaktadır. Hiperfosforile olan Tau çözünmez. Bunun sonucunda mikrotubul afinitesi kaybolur ve kendi kendine eşlenmiş helikal filamentöz yapılar oluşturur. Fosfat rezidülerinin eklenmesini ve çıkartılmasını düzenleyen enzimler Tau proteinin fosforilasyonunu düzenler (127).

A $\beta$  oligomerleri gibi anormal tau proteinleri de sitotoksiktir ve nöronal hasara yol açarak kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olurlar (128-130). Çözünmeyen helikal proteinler aksonal transportu yavaşlatırlar. Bunu da NFY'lerden bağımsız olarak meydana getirirler (131). Parkinsonlu frontotemporal demansı olan hastalarda, 17. kromozomda 30'dan fazla Tau proteini mutasyonu saptanmıştır (132). Buna karşın AH'de Tau mutasyonu meydana gelmez. Nöron kaybının düzeyi NFY sayısı ile ilişkisiz olsa da fosforile olan ve toplam Tau proteinin BOS'daki artmış düzeyleri kognitif testlerdeki skor düşüklüğü ile ilişkilidir (133,134). Fosforile Tau aminoasitlerinin ve toplam tau proteinin BOS (Beyin Omurilik Sıvısı)'taki artmış düzeylerinin hafif kognitif bozukluğu olanlarda AH gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (135). Deneysel modellerde A $\beta$  birikiminin Tau agregasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (136-138). Bununla birlikte; farelerde yapılan çalışmalar A $\beta$  ile indüklenen nöronların dejenerasyonu ve kognitif defisitlerde, AH benzeri hastalık görülebilmesi için endojen Tau proteininin gerekli olduğunu göstermektedir. Artmış oksidatif stres, endoplazmik retikulumun bozulmuş protein katlayıcı fonksiyonu ve hasarlı proteinlerin otofajik veya proteozomlarla temizlenmesindeki eksiklik yaşlanma ile ilişkili değişikliklerdir. Bu değişiklikler AH'de amiloid ve Tau proteini birikimini hızlandırmaktadır. Bu değişiklikleri geri çevirebilecek bir ilaç henüz geliştirilememiştir. Ancak A $\beta$  ve Tau oksidasyonunu ve agregasyonunu inhibe eden küçük moleküllerle (örneğin metilen mavisi) yapılan çalışmalar halen sürmektedir (139).

### 2.7.2. Sinaps Kaybı

AH primer olarak sinaps kaybıyla giden bir hastalık olabilir (140). Hafif kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipokampal sinapslar azalmaya başlar, geri kalan sinaptik alanlar da kompensatuar olarak artar (141). AH'de presinaptik vezikülde bir protein olan sinaptofizin yaklaşık %25 oranında azalır (142). Hastalık ilerledikçe sinapslar kaybolur ve bu kayıp demans ile ilişkilidir (143-145). Bununla birlikte yaşlanmanın kendisi de sinaps kaybına neden olur (146) ve bu durum özellikle hipokampüsün dentat bölgesini etkiler (147). İmpulsların bazal transmisyonu sinapslardaki hafıza oluşumunun deneysel bir göstergesidir. AH olan farelerde ve beyin dokusuna A $\beta$  peptidi verilmiş olanlarda bozulmuştur (148,149). Bu bozulmaya ek olarak sinyal molekülleri de hafıza oluşumunda önemlidir ve inhibe olur. Sinapslarda potansiyelize ve deprese olma bir denge içerisinde ve normal yaşlanmayla denge bozulur. İntra nöronal A $\beta$  proteini sinaptik bozuklukları daha erken ortaya çıkarabilir (150).

### 2.7.3. Nörotropin ve Nörotransmitter Eksikliği

Nörotropinler nöron ve gliaların proliferasyon diferansiyasyon ve sağ kalımını artırarak öğrenme, hafıza ve davranışları düzenler. Ön beyindeki kolinerjik nöronların nörotropin reseptör düzeyleri ileri evre AH'de ciddi şekilde azalmıştır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar; Nöronal Büyüme Faktörü (NBF) enjeksiyonunun bazal nöronları kurtarabildiğini göstermektedir (151). AH'de, NBF geni ile yapılan tedavi Faz 1 çalışmalarda kognitif fonksiyonlarda ve beyin metabolizmasında iyileşme sağlamıştır (152). AH'de ve hafif kognitif bozuklukta nörotropin ailesinin bir üyesi olan Brain Derived Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeyleri düşük bulunmuştur (153). BDNF tedavisi hayvanlarda nöronal sağkalımı artırmış, sinaptik fonksiyonları ve hafızayı iyileştirmiştir. BDNF replasmanı, AH tedavisi için bir diğer seçenektir (154,155)

AH'de kolinerjik sinapsların eksikliği A $\beta$  ve Tau proteinlerinin yapımıyla ilişkilidir. Presinaptik  $\alpha$  7 nikotinik asetil kolin reseptörleri kognitif fonksiyon için çok önemlidir ve düzeyleri erken evre AH'de artarken; ileri evrede azalmaktadır (156,157). Deneysel modeller göstermiştir ki A $\beta$  proteini  $\alpha$  7 nikotinik asit asetil kolin reseptörlerine bağlanır ve asetil kolin salınmasını bozar (158). AH olan hastaların beyinlerinde; muskarinik asetil kolin reseptörleri düzeyi veya reseptör-nörotransmitter bağlantısı azalmıştır. Post sinaptik muskarinik tip 1 (M1) reseptörlerinin farmakolojik olarak stimüle edilmesi protein kinaz C'yi aktive eder. Bu durum, APP'den A $\beta$  peptid oluşumunu ve Tau proteinlerinin fosforile olmasını sınırlandırır. Kolin esteraz inhibitörleri nörotransmisyonu iyileştirerek; AH'de hafif bir klinik düzelme sağlasa da etkilerini zamanla kaybederler. A 7 nikotinik asetil kolin reseptörü agonist ve modülatörlerinin kullanımı konusundaki çalışmalar halen devam etmektedir. Bazı M1 agonistleri ile yapılan çalışmalarda kognitif fonksiyonlarda iyileşme ve BOS'ta azalmış A $\beta$  proteinleri gözlenmiştir ancak bu ajanların toksik olması kullanımlarını sınırlandırmaktadır (159,160).

#### **3.7.4. Mitokondrial Disfonksiyon**

AH'de A $\beta$ , beyinde önemli mitokondrial enzimleri inhibe etmektedir (161,162). Bu durumdan en çok sitokrom C oksidaz enzimi etkilenmektedir (163). Elektron taşıma sistemi, ATP üretimi, oksijen tüketimi ve mitokondrial membran potansiyelleri bozulmaktadır. Mitokondrial süperoksit radikallerinde artış ve bunların hidrojen peroksite dönüşmeleri ciddi oksidatif strese ve sonucunda apoptozise neden olmaktadır.

Alkol dehidrogenaz enzimi de A $\beta$ 'nın en çok bağlandığı hedeflerden birisidir (164). Bir antihistaminik olan Dimebolin hidroklorid mitokondrial stimulandır ve erken ve orta evre AH'de kullanıldığında kognisyon ve davranışlar üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (165).

### 3.7.5. Oksidatif stres

Disfonksiyonel mitokondri AH'de ve normal yaşlılarda serbest radikal salınmasına neden olmakta ve oksidatif stresi artırmaktadır (166,167). A $\beta$  reaktif oksijen ve reaktif nitrojen ürünlerinin yapımını uyarmaktadır (168,169). Mitokondrial hidrojen peroksit sitozole sızmakta ve metal iyonuyla katalize edilen hidroksil, radikal oluşumunu gerçekleştirmektedir. Membran lipidlerinin peroksidasyonu ise mitokondrial enzimleri bozan toksik aldehid oluşumuna neden olmaktadır (170). Demir, bakır ve çinko gibi serbest divalan geçişli metal iyonları ve alüminyum reaktif oksijen türlerine bağlanarak çeşitli yollarla nöronal dejenerasyona yol açmaktadırlar (171-177). Bu metal iyonları ayrıca Tau proteininin çökmesini artırmakta ve fosforilasyonunda değişikliklere sebep olmaktadır (172).

Hayvan çalışmaları ve kesitsel birçok çalışma antioksidan kullanımının kognitif fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir, ancak randomize çalışmalar genellikle başarısız olmuştur (175).

### 2.7.6. İnsülin Etkisi

Yapılan çalışmalarda ileri evre AH olan hastalarda yüksek açlık glukozu ve periferik insülin rezistansı olduğu saptanmıştır (177). Glukoz intoleransı ve Tip 2 diabetin AH için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (178). AH ile yapılan bazı çalışmalarda insülin reseptörlerinde, glukoz transport proteinlerinde ve diğer insülin yolu ürünlerinde düşüklük olduğu saptanmıştır (179). Nöronlardaki insülin sinyal mekanizmalarında direnç gelişmesi durumunda bu hücrelerde enerji yetersizliği görülebilir ve bunun sonucunda sinaptik plastisite, oksidasyon ve diğer metabolik etkilerle bozulabilir. Ayrıca AH'de serum glukoz seviyesindeki yükselme doğrudan hipokampal yapılarda bozulmaya, Tau kinazda ve beyindeki insülin degrede edici enzim seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durum amiloid birikimine zemin hazırlamaktadır (180,181). Tiazolodinedion tedavisiyle

AH'ye bağlı değişikliklerin ve kognitif bozukluğun yavaşlatılabileceği fare deneylerinde gösterilmiştir. Ayrıca bu tedavinin Alzheimer hastalarında olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (182).

### **2.7.7. Vasküler Etkiler**

AH'de görülen vasküler hasar ve parankimal inflamasyon protein agregasyon ve oksidasyonuna zemin hazırlar. Yapılan otopsi çalışmalarında iskemik hasarın Alzheimer hastalarının %60-90'ında var olduğu gösterilmiştir. AH, yaklaşık % 30 oranında vasküler demansla birlikte dir. Her ne kadar saf vasküler demans hastaları klinik ve radyolojik olarak tanımlanabilse de çoğu hastada aynı zamanda AH klinik ve patolojisi de bulunmaktadır (183,184). AH'de; serebral amiloid anjiopati, kapiller bozukluk, kan beyin bariyerinde bozulma ve büyük damarlarda aterom plağı görülebilmektedir. Ancak, bu bozukluklar tek başlarına AH'de görülen bilateral serebral kan akımı azalmasını açıklama yetersizdir (185,186).

### **2.7.8. İnflamasyon**

Fibriler plaklarda görülen mikrogliya ve reaktif astrositler ve bunların beyindeki biyokimyasal markerları AH'de yükselmiştir (187). Patolojik mikroglialar A $\beta$  brikimi yanında salgıladıkları sitokinlerle de beyinde inflamasyona neden olurlar (188). Fibriler A $\beta$  ve glial aktivasyon aynı zamanda kompleman yolunu da aktive edebilir (189). Her ne kadar non steroidil anti inflamatuvar ilaçların AH'nin ilerleyişini azaltabileceği bazı prospektif çalışmalar ile gösterilmiş olsa da (190,191) son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bu ilaçların AH'deki kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (192).

### **2.7.9. Kalsiyum**

AH'de düzeyleri artan sitozolik kalsiyum  $A\beta$  oluşumuna zemin hazırlamaktadır (193,194). Glutamat endoplazmik retikulum üzerindeki etkisiyle sitozolik kalsiyum miktarını artırır. Ayrıca indirekt olarak glutamat voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek hücre içinde kalsiyumu artırmaktadır (195). Buradan yola çıkarak memantin tedavisi (NMDA reseptör blokörü) ile yapılan çalışmalarda olumlu etkilere rastlanmış ve bu ilaç klinik kullanım için onay almıştır (196).

### **2.7.10. Kolesterol Metabolizması**

Orta yaşta yüksek kolesterol seviyesine sahip olan insanlarda ilerleyen yaşlarda AH gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (197). Statin tedavisi ile membran serbest kolesterol havuzunda azalma ve bunun sonucunda AH riskinde düşüş olabileceği gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir (198). Statin tedavisinin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri ve vasküler fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileriyle AH'de faydalı olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (199,200).

## **2.8. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİ**

### **2.8.1. Memantin**

Memantin bir N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonistidir. Orta ve ileri AH'de kullanılan glutaminerjik toksisiteyi azaltan bir ilaçtır. Semptomatik düzelmeler hipokampal nöronlar üzerine olan direkt etkileri ile olmaktadır (201).

### 2.8.2. Kolinesteraz İnhibitörleri

Erken ve orta evre AH tedavisinde kullanılmaktadır (202). Kullanımda olan dört tane kolinesteraz inhibitörü vardır. Bunlar Tacrine, Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin'dir. Donepezil ileri evrede de endikasyon almıştır. Tacrine hepatoksisite nedeniyle tercih edilmemektedir (202). Kolinesteraz inhibitörleri orta ve ileri evrede memantin ile kombine olarak da kullanılmaktadır (204).

### 2.8.3. Antiamiloid Tedavi

Şu an için kullanılan bir antiamiloid tedavi yoktur. Ancak APP geninde mutasyon olan transgenik farelerde yapılan A $\beta$  aşılması sonrasında AH bulgularının azaldığının görülmesi insanlarda da aşılama ile ilgili çalışmaları hayata geçirmiştir (205). Ancak daha sonra hastaların %6'sında ensefalit gelişmesi üzerine çalışma durdurulmuştur (206). Bu çalışmadaki A $\beta$  antikoru geliştiren 30 hastada hastalık progresyonunda azalma saptanmıştır (207). Pasif immünizasyon daha güvenli bir tedavi yöntemi olabilir (208).

APP'den A $\beta$  oluşturan beta ve gama sekretaz enzimleri inhibitörleri halen çalışma aşamasındadır (209).

Yüksek kan şekeri düzeyleri insülin ve insülin degrades edici enzim düzeylerini artırabilmektedir. Bazı araştırmacılar insülin degrades edici enzim analoglarının bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmektedirler. Ayrıca beta amiloid agregasyonunun azaltılması diğer bir tedavi seçeneği olabilir (210).

### 2.8.4. Antioksidan Tedavi

Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar çelişkili sonuç vermektedir. Bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada E vitamini, selegilin ve iki ilaç birlikte

plasebo ile karşılaştırılmıştır (211). Çalışmada hiçbir grupta plasebo ile anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bir retrospektif çalışmada ise vitamin E ve kolinesteraz inhibitörleri kombinasyonunun yararlı ve güvenli olduğu bulunmuştur (212).

#### **2.8.5. Hormon Replasman Tedavisi**

Epidemiyolojik gözlemlerde postmenopozal kadınlarda östrojen replasman tedavisinin AH gelişmesini azalttığı ileri sürülmüştür ancak placebo kontrollü randomize çalışmalarda herhangi bir yarar gösterilememiştir (213,214).

#### **2.8.6. Antiinflamatuvar İlaçlar**

AH'de beyinde inflamasyon olduğu gösterilmiştir (215). Ancak plasebo ile karşılaştırıldığında prednisolon (216), diklofenak (217) ve naproksen'in (218) AH'de herhangi bir yararı gösterilememiştir.

### **2.9. ALZHEİMER HASTALIĞI VE HİPOKSİ**

AH genetik ve çevresel faktörler sonucu gelişen bir hastalıktır. Genetik yatkınlık hastalığın küçük bir bölümünde gösterilebilmiştir (219). Birçok vakada bilinen bir genetik temelden ziyade kronik inflamasyon, travmatik beyin hasarı, vasküler risk faktörleri, serebrovasküler olay ve hipoksi, hastalığa katkıda bulunmaktadır (219-221,222).

Yapılan çalışmalar; hipoksiye maruz kalan veya iskemisi olan insanlarda daha kolay AH geliştiği göstermiştir (223,224). Kafa travması, iskemik değişiklikleri artırarak tau benzeri patoloji ile nöronal hasara neden olmakta, APP indüksiyonuna yol açmakta, genç beyinlerde dahi amiloid

oluşumuna yol açmaktadır (225). Yapılan in vitro çalışmalarda hipoksinin nöronal ölümü hızlandırdığı gösterilmiştir (226). Hipoksi sadece plak formasyonuna değil, AH transjenik fare modellerinde hafıza bozukluğunun artmasına da yol açmaktadır (227). A $\beta$  kalsiyum dengesini değiştirerek nöronlarda hücre iskeletinde bozukluğa yol açmaktadır ve bu durum hücre ölümüne yol açmaktadır. Uzamış hipoksi ortamda A $\beta$  varlığında; L tipi Ca kanal sayısını artırmaktadır. Bu durum hücre içinde kalsiyum seviyesini artırarak hücre ölümüne katkıda bulunmaktadır. Hipoksi aynı zamanda A $\beta$  aracılığı ile COX2 (Siklooksijenaz 2) presenilin gibi proinflamatuvar maddelerin artışına neden olmaktadır ve inflamasyon aracılığı ile de nöron hasarına yol açmaktadır (228).

## 2.10. HIF-1(hypoxia-inducible factor)

HIF-1, hücrel oksijen düşüşüne yanıt veren majör bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1'in HIF-1 $\alpha$  (oksijenle regule edilen) ve HIF-1 $\beta$  [aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation (ARNT)] olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur (229-233). HIF-1 $\beta$  tüm hücrelerde bulunmaktadır ve yeterli oksijen varlığında stabil durumdadır. HIF-1 $\alpha$  düzeyleri normal fizyolojik koşullarda düşük olmakla birlikte hipoksi durumunda düzeyleri dramatik olarak artmaktadır. Moleküler düzeyde hipoksik yanıtın büyük kısmı HIF-1 $\alpha$  ile kontrol edilmektedir. HIF-1 $\alpha$  düşük oksijen seviyelerine adaptasyonda gereklidir ve tam eksikliği embriyonik ölüme neden olmaktadır (234). HIF-1 $\alpha$  regülasyonu 3 basamakta olmaktadır. Protein stabilitesi, fosforilasyon ve nükleer transkripsiyon. Bu basamaklar oksijen değişikliği ile aktive olmaktadır. Hipoksi varlığında HIF-1 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$ 'ya bağlanarak heterodimerizasyona ve HIF-1kompleksinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum bir grup transkripsiyonel olayı düzenlemektedir (235). Bu kompleks hedef genlerdeki hipoksik bağlayıcı bölge (HBB)'lere bağlanmaktadır. Bu hedef genler hücre ömrü, glikoliz, anjiogenez, eritropoez ve demir metabolizması gibi bir takım olayları düzenlemektedir (236). HIF-1 $\alpha$ 'nın oksijen varlığında yıkımı prolin

hidroksilaz enzimleriyle olmaktadır (237-239) Bu enzimler kofaktör olarak demir, oksijen ve 2 oxoglutaratı kullanmaktadırlar (240,241).

### 2.11. HIF-1 $\alpha$ ve AH

AH'de A $\beta$  peptidden oluşan senil plaklar bulunmaktadır. A $\beta$ , APP'den  $\beta$  sekretaz ve  $\gamma$  sekretazlar tarafından oluşturulmaktadır.  $\beta$  sekretazlardan en fazla bilineni BACE (beta-site APP cleaving enzyme)'dir.  $\gamma$  sekretazları ise; presenilin, nicastrin, A $\beta$ H-1 (anterior pharynx-defective) ve PEN-2 (presenilin enhancer-2) oluşturmaktadır. Bu enzimlerle A $\beta$  türlerinden en fazla A $\beta$  40, daha az olarak da A $\beta$  42 oluşmaktadır. Alternatif olarak da APP'den  $\alpha$  sekretazlar ile amiloid özellikte olmayan çözünebilen APP $\alpha$  oluşmaktadır (242,243). Bu  $\alpha$  sekretazların ADAM 10 (disintegrin ve metalloprotease domain 10) ve TACE (TNF- $\alpha$  converting enzym) olduğu düşünülmektedir (244,245). BACE, APP'den A $\beta$  oluşmasında hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan membran bağımlı bir proteazdır. BACE-1 ve BACE-2 olmak üzere 2 formu vardır. BACE-1  $\beta$  klivajı oluşturan major enzimdir (246-249). BACE-1 ekspresyonunu sağlayan BACE-1 promotor geni birçok transkripsiyon faktörü ile regüle edilmektedir. Bunlar SP-1, PPR- $\gamma$  ve ying yang-1 (250-252)'dir.

İskemi APP ekspresyonunu ve APP'den A $\beta$  peptid dönüşümü hızlanmaktadır. A $\beta$ H-1a geni promotoru, PS-1 (presenilin1) / $\gamma$  sekretaz kompleksinin anahtar komponentini kodlamaktadır ve bu komponent HIF-1bağlayıcı element olarak tanımlanmıştır. HIF-1'in hipoksi ile uyarılması A $\beta$ H-1a mRNA'da ve protein sentezinde artışa neden olmaktadır. Bu da APP'nin  $\gamma$  klivajında artışa neden olmaktadır. Bu durum A $\beta$  peptid artışına neden olmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada BACE-1 geninin promotorunun da HIF-1bağlayıcı element özelliği gösterdiği ve HIF-1'in bu bölgeye bağlanarak BACE-1 ekspresyonunu artırdığı ve A $\beta$  oluşumunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (253).

### 3. MATERYAL METOD

#### 3.1. HASTALAR

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi'nde planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi'ne Ağustos 2009- Ağustos 2010 tarihleri arasında başvuran Alzheimer hastalığı olan 36, Alzheimer hastalığı olmayan 30 kontrol hastası dahil edilmiştir. Dışlama kriteri olarak Hif 1  $\alpha$  düzeyini etkileyebileceği için Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA), Koroner Arter Hastalığı (KAH), Diabetes Mellitus (DM), kanser seçilmiş, bu tanıları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalara aydınlatılmış onam formu verilmiş ve çalışmaya dahil edilmek için hastaların ve sorumlu yakınlarının izinleri alınmıştır.

#### 3.2. METOD

Alzheimer Hastalığı tanısı konulurken tüm hastaların unutkanlık şikayeti sorgulandı. Kognitif durumun değerlendirilmesi için objektif tanı kriterleri, kognitif durum değerlendirme skalaları kullanıldı. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) (254). MMSE puanı 24 ve altı bozuk olarak kabul edildi. Hastaların demans tanısı alması için DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) demans kriterlerine (255), Alzheimer hastalığı tanısı için NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer Disease and Related Disorders Association) kriterlerine uyması gerekmekteydi (256). Bu kriterler Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. DSM-IV, NINCDS-ARDRA ve Petersen kriterlerine uymayan, MMSE skorları 24'ün üzerinde olan ve saat çizme testi

korları 4'ün üzerinde olan hastalar normal kognitif fonksiyonlu kontrol hasta grubuna dahil edildi.

Hastalardan kan örnekleri alınıp santrifüj edildikten sonra serumları - 33 C da saklanmıştır. Yeterli sayıya ulaşıldığında serum örnekleri USCN marka HIF-1 $\alpha$  ELİSA kitleri ile çalışılmıştır. Serumlar fosfat tamponuyla dilüe edildikten sonra çalışılmıştır.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Bu tezde yapılan analizlerde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde; normal dağılan sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca ve minimum-maksimum değer verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda parametrik dağılımlar için t testi, parametrik olmayan dağılımlar için ise Mann-Whitney testi kullanılmıştır. 3 ve daha fazla grupların karşılaştırılmasında (yaş grubu) ise parametrik dağılımlar için ANOVA, parametrik olmayan dağılımlarda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm tezde güven derecesi %95 olarak alınmış, p değeri 0.05 ile karşılaştırılmıştır.

### **3.4. ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan 13 Temmuz 2009 tarihinde onay alınmıştır (Karar numarası LUT 09/61-10).

## 4. BULGULAR

### 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

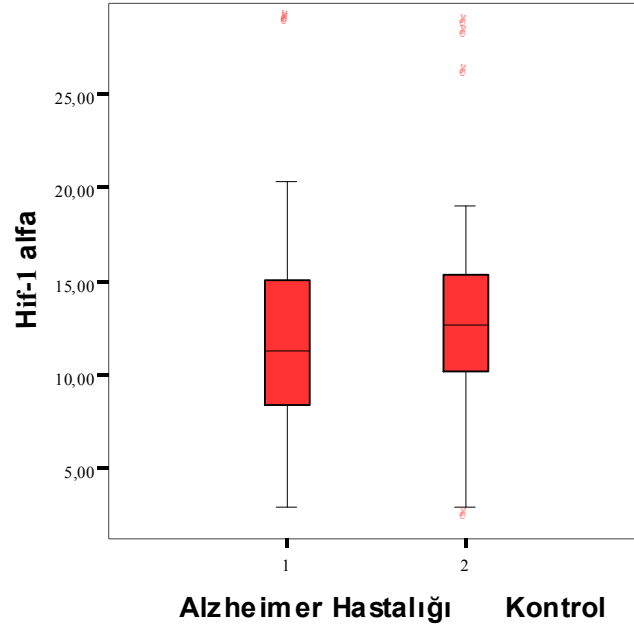
Bu çalışma 36 Alzheimer Hastası ve 30 Alzheimer Hastalığı olmayan kontrol grubu ile yapılmıştır. Alzheimer hastalarının yaş ortalaması  $79 \pm 5,5$ 'dir. Kontrol grubu hastalarda ise bu değer  $74 \pm 7,3$ 'tür. Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında çalışmadaki hastaların 19 (%44) tanesi erkek, 17 (%56) tanesi ise kadındır. Kontrol grubunun 10 (%33) tanesi erkek, 20 (%67) tanesi kadındır. Demans hastaların %52'si erkek iken bu değer kontrol grubu hastalarda %33'tür.

Hastaların 9 tanesinde hiperlipidemi, 18 tanesinde hipertansiyon hastalığı mevcuttu. Kontrol grubunda ise 12 tanesinde HT, 7 tanesinde de hipertansiyon mevcuttur.

Alzheimer hastalarının 1 tanesi tek başına memantin kullanıyordu, 6 tanesi kolinesteraz inhibitörlerinden (rivastigmin, galantamin, donepezil) bir tanesiyle birlikte memantin tedavisi alıyordu. Kalan 29 hasta tek başına kolinesteraz inhibitörü kullanmaktaydı.

### 4.2. HIF-1 $\alpha$ DÜZEYLERİ

Alzheimer hastalarının ortalama HIF-1 $\alpha$  düzeyi  $12 \pm 1,9$  iken bu değerler kontrol grubu hastalar için  $13,4 \pm 2,3$ 'tür. T testi sonuçlarına göre iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.42>0.05$ ).



**Grafik 4.1.** Alzheimer hastaları ile kontrol grubu serum HIF-1 $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması

Alzheimer hastalarının klinik özelliklerine göre HIF-1 $\alpha$  düzeyiyle ilişkisi incelendi. Hipertansiyonu olan 18 Alzheimer hastasının HIF-1 $\alpha$  düzeyleri ile 18 kontrol grubu hastanın düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.87>0.05$ ).

Cinsiyete göre Alzheimer hastalarında HIF-1 $\alpha$  düzeyleri karşılaştırıldığında 19 erkek ile 17 kadın hasta arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.76>0.05$ ). Erkek hastaların ortalama HIF-1 $\alpha$  düzeyi  $17,78 \pm 5,7$  iken bu değerler kontrol grubu hastalar için  $13,4 \pm 2,3$ 'tür. Bu düzeyler T testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.99>0.05$ ).

Kolinesteraz inhibitörü kullanan 29 hasta ile, tek başına memantin kullanan 1 hasta ve memantinle birlikte kolinesteraz inhibitörü kullanan 6 olmak üzere toplam 7 hasta karşılaştırıldığında HIF-1 $\alpha$  düzeyleri açısından bir farklılık saptanamamıştır ( $p=0.32>0.05$ ).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

|                   |       | Tüm hastalar<br>(n=66) | Alzheimer<br>hastaları<br>(n=36) | Kontrol<br>grubu<br>(n=30) | P değeri       |
|-------------------|-------|------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------|
| Yaş (ortalama±SD) |       | 77,3 ± 6,9             | 79,8 ± 5,5                       | 74,2 ± 7,3                 | 0,001          |
| Cinsiyet          | Kadın | 37                     | 17                               | 20                         | 0,113          |
|                   | Erkek | 29                     | 19                               | 10                         |                |
| HT (n, %)         |       | 30, %45                | 18, %50                          | 12, %40                    | 0,417          |
| HIF-1α            |       | 12,8 ± 5,9<br>ng/ml    | 12,3 ± 5,7<br>ng/ml              | 13,4 ± 6,2<br>ng/ml        | 0,424<br>ng/ml |

**Tablo 4.2.** Alzheimer hastalarının klinik özelliklerine göre HIF-1düzeyiyle ilişkisinin incelenmesi.

| Klinik özellik     |       | HIF-1düzeyi<br>Ortalamaları | p     |
|--------------------|-------|-----------------------------|-------|
| Yaş grupları       | 65-75 | 11,4                        | 0,451 |
|                    | 76-80 | 12,9                        |       |
|                    | 81-85 | 12,7                        |       |
|                    | 86+   | 10,1                        |       |
| Cinsiyet           | Erkek | 12,26                       | 0,98  |
|                    | Kadın | 12,23                       |       |
| Memantin kullanımı | Var   | 11,36                       | 0,74  |
|                    | Yok   | 12,4                        |       |
| HT                 | Var   | 12,9                        | 0,544 |
|                    | Yok   | 11,6                        |       |

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Alzheimer hastalığı olan ancak HIF-1 $\alpha$  düzeyini etkileyebilecek KOAH, KAH, DM, kanser gibi başka bir hastalığı olmayan 65 yaş üstü hastalar ile Alzheimer hastalığı, KOAH, KAH, DM, kanser tanısı olmayan 65 yaş üstü kişilerden oluşan hasta veya sağlıklı insanlarda HIF-1 $\alpha$  serum düzeyleri açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada toplamda 66 kişi incelendi. Öncelikle hasta grupları arasında HIF düzeyleri arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama HIF-1 $\alpha$  düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bunun nedeni HIF-1 $\alpha$  in serumda çalışılmış olması, Alzheimer hastalığının primer patolojisinin beyin dokusunda bulunması olabilir.

Daha önceki çalışmaların çoğu doku HIF-1 $\alpha$  düzeyleri ile yapılmış olmakla beraber serum düzeylerinin çalışıldığı çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Alzheimer hastalarından en kolay elde edilebilecek örneğin serum olması nedeniyle HIF-1 $\alpha$  serumda çalışılmıştır. Daha önce HIF-1 $\alpha$  ve Alzheimer hastalığı ile ilgili yapılmış olan çalışmalar hayvan çalışmalarıdır. Bu çalışma bu konuda yapılmış ilk klinik çalışma olma özelliğine sahiptir. Alzheimer hastalarında doku çalışması yapmak için oldukça invaziv bir yöntem olan beyin biyopsisi yapmak gerekmektedir. Bu da pratik olarak mümkün olmadığı ve etik açıdan problem olacağının düşünülmesi nedeniyle Alzheimer hastalarında HIF-1 $\alpha$  düzeyinin serumda çalışılması planlanmıştır. Ayrıca, Alzheimer hastalığı olan yaşlılarda HIF-1 $\alpha$  nın serumda nasıl değiştiğiyle ilgili daha önceden herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada noninvaziv olması ve daha önceden hiç çalışılmamış olması nedeniyle Alzheimer hastalarıyla kontrol grubunun serum HIF-1 $\alpha$  düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bunun yanında, HIF-1 $\alpha$  nın toplumdaki normal serum değerinin ne olduğu da bilinmemektedir. Bu konuda literatürde

bildirilmiş herhangi bir üst sınır yoktur. Bu nedenle hastalarda HIF-1 $\alpha$  nın düşük veya yüksek olup olmadığını değerlendirmek mümkün değildir, gruplar arası HIF-1 $\alpha$  değerlerinin ortalaması karşılaştırılmıştır.

Alzheimer hastalığı genetik ve çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu multifaktöryel bir hastalıktır(219). Daha önce yapılan bir çalışmada (253), akut hipoksinin BACE 1 enzim seviyelerini HIF-1 $\alpha$  yoluyla transkripsiyonunu artırarak sonuçta A $\beta$  birikmesine yol açtığı gösterilmiştir. BACE 1 HIF-1 $\alpha$  nın bağlandığı hipoksi bağlayıcı elementlerden bir tanesidir. Bu çalışmada HIF-1 $\alpha$  geninden yoksun farelerin beyin dokularında BACE 1 enzim seviyelerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza A $\beta$ ' nın artmasına dolaylı olarak neden olan HIF-1 $\alpha$  nın düzeylerine serumdan bakılarak yeni bir tanı yöntemi geliştirilmesi mümkün olabilir hipotezinden yola çıkılarak başlanmıştır. Ancak çalışmada hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0.42>0.05$ ).

Xiaoqin Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (257) proliferatif diabetik retinopatili DM u olan 42 hasta ile 23 DM'si olmayan hasta serum ve vitrea sıvılarındaki HIF-1 $\alpha$  ve VEGF(vascular endothelial growth factor) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun yaşları ortalaması  $58\pm13$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $59\pm14$  olarak hesaplanmıştır. Vitrea sıvısındaki VEGF ve HIF-1 $\alpha$  düzeyleri diabetik retinopatili hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur( $p<0.01$ ). Ancak serum düzeylerine bakıldığında HIF-1 $\alpha$  ve VEGF düzeylerindeki fark anlamlı değildir. Bu çalışma sonucunda HIF-1 $\alpha$  ve VEGF yapımının asıl olarak hasta dokuda olduğunu göstermiştir. Çünkü çalışmada serum HIF-1 $\alpha$  düzeylerinin hastalarda bile dokuya göre daha düşük çıktığı ve gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da Alzheimer ve kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmamış olmasının sebebi HIF-1düzeyinin dokuda değil serumda ölçülmüş olması olabilir.

HIF-1 $\alpha$  normalde her dokuda bulunan oksijen azalmasına adaptasyonu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür (253). Kansere

araştırmalarında da birçok kez düzeyleri ölçülmüştür. Ancak bu çalışmaların hepsi de doku düzeyinde bakılmıştır. Agresif bir tümör olan malign melanomda HIF-1 $\alpha$  nın upregüle olmasının neovaskülarizasyon, VEGF ekspresyonu, kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca hipoksi ve HIF-1 $\alpha$  nın melanosit transformasyonunda önemli rol oynadığı saptanmıştır. Akciğer kanserinde de HIF-1in önemli rol oynadığı bulunmuştur. Mesane kanserinde HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun angiogenezis ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(258). Bu yüzden de kanser HIF-1 $\alpha$  düzeylerini etkileyebileceği için kanseri olan hastalar kür sağlanmış olsa bile çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ancak kanı aldığımız zamanda hastamızda henüz tanı konulmamış bir kanser olup olmadığı çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir.

Alzheimer hastalığı beyinde büyük çaplı bir hücre ölümüne neden olmaktadır. DM AH görülmesini 2 kat artırmakta ve muhtemel bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. İnsülin glukoz alımını artırmaktadır, insülin seviyeleri az olan Alzheimerlı hastalarda kognitif fonksiyonların daha düşük olduğu görülmüştür. Alzheimer hastalarına insülin ve glukoz verilmesinin kognitif fonksiyonları artırdığı gösterilmiş ancak tek başına glukoz verildiğinde aynı etki gözlenmemiştir. HIF-1 $\alpha$  salgılayan hücreler glukoz açlığına daha dirençli olmaktadır çünkü bu hücrelerde glikoliz diğer hücrelere göre daha fazladır(259). Bir çalışmada da HIF-1 $\alpha$  olmayan farelerde pankreas beta adacık hücrelerinde glukozun stimüle ettiği ATP üretiminin, ve  $\beta$  adacık hücrelerinde fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir(260). Çalışmamızda DM u olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun nedeni bu çalışmadaki öncelikli amacın HIF-1 $\alpha$  nın düzeylerine tek başına diğer faktörlerden bağımsız olarak AH nın etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Çalışmada 29 hasta kolinesteraz inhibitörü kullanmaktaydı. Geri kalan 7 hastanın bir tanesi tek başına memantin diğer 6 tanesi de memantin ve kolinesteraz inhibitörü kullanmaktaydı. Memantin'in HIF-1 $\alpha$  düzeyleri üzerine etkisi olabileceği düşünülerek 29 hasta ve 7 hastanın HIF-1 $\alpha$  düzeyleri karşılaştırıldı. Anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak bunu değerlendirebilmek için

daha çok sayıda katılımcının olduğu daha geniş bir araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Alzheimer hastalarında serum HIF-1 $\alpha$  düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığının patogeneğinde rolü olduğu düşünülen hipoksinin bir göstergesi olabileceği düşünülen HIF-1 $\alpha$  nın Alzheimer hastalığında yükselmediği gözlenmiştir. Sonucun bu şekilde çıkmış olması HIF-1 $\alpha$  nın serumda çalışılmış olmasından veya hasta sayısından kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla hasta sayısı ile serum ve doku örneklerinin karşılaştırılacağı çalışmalarla bu konuya daha net bir açıklık getirilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gürvit, H. Demans sendromu, Demans sendromları ayırıcı tanısı. İstanbul Yelken Basım evi 2001:1-11.
2. O.O. ogunshola, X Anthonio, Contribution of hypoxia to Alzheimer's disease: is HIF-1 $\alpha$  a mediator of neurodegeneration? Cell.mol.life sci. 2009;66:3555-3563.
3. Cai, H., Wang, Y., McCarthy, D., Wen, H., Borchelt, D. R., Price, D. L., and Wong, P. C. (2001) Nat. Neurosci. 4, 233–234.
4. Geldmacher GS. Differential diagnosis of dementia syndromes. Clin Geriatr Med 2004;20:27-43.
5. Troncoso JC, Catoldo AM, Nixon RA, Bornett JL, Lee MK, Martin LJ, Kawas CH. Neuropathology of preclinical and clinical late onset Alzheimer's Disease. Am Neurol 1998;43:673-6.
6. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 Census. Arch Neurol 2003;60:1119-22.
7. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1991;240:218-22.
8. Wimo A, Winblad B. Health economical aspects of Alzheimer disease and its treatment. Psychogeriatrics 2001;1: 189-93.
9. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia 2010;6:158-94.
10. Türkiye İstatistik Kurumu; Haber Bülteni, 2010;15:1-3.

11. Ariogul S, Cankurtaran M, Halil M, Yavuz B, Dagli N. Dementia in the geriatric population. 20th Alzheimer disease international congress book, Japan. 2004;p359.
12. Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of Dementia. Mt Sinai J Med 2003;70:45-53.
13. American psychiatric press textbook of geriatric neuropsychiatry. C.E Coffly, T.L cummings.second edition. 2000.p492.
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
15. Kawas CH. Early Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;349:1056-63.
16. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-44.
17. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1143-53.
18. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. Serebrovascular Dis. 2002;2:58-60.
19. Folstein MF, Folstein SE,McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
20. Stahelin HB, Monsch AU, Spiegel R. Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. Int Psychogeriatr 1997; 9:123-30.

21. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev* 2008;30:15-34.
22. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the Clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *Int Psychogeriatr* 1995;7:17-24.
23. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:349-55.
24. Antonelli Incalzi R, Capparella O, Gemma A, Marra C, Carbonin PU. Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1995;17: 580-89.
25. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231-38.
26. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. "The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Med* 2002; 31:1696-99.
27. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:1-26.
28. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12:313-24.
29. Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17: 529-35.
30. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-62.

31. McKeith I, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol* 2005;4:735-42.
32. Finkel S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15: 2-4.
33. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44: 2308-14.
34. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48:9-15.
35. Allen NH, Gordon S, Hope T, Burns A. Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia (MOUSEPAD). *Br J Psychiatry* 1996;169:293-307.
36. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-39.
37. Lawton MP, Brody EM. Lawton instrumental activities of daily living scale (Lawton IADL): handbook of psychiatric measures. Washington, DC: American Psychiatric Press 2000:131-3.
38. Bucks RS, Ashworth DL, Wilcock GK, Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing* 1996;25:113-20.
39. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 1963;185:914-19.
40. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.

41. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179-86.
42. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-29.
43. Karagiozis H, Gray S, Sacco J, Shapiro M, Kawas C. The Direct Assessment of Functional Abilities (DAFA): a comparison to an indirect measure of instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1998;38:113-21.
44. Loewenstein DA, Amigo E, Duara R, Guterman A, Hurwitz D, Berkowitz N. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol* 1989;44:114-21.
45. Mahurin RK, DeBettignies BH, Pirozzolo FJ. Structured assessment of independent living skills: preliminary report of a performance measure of functional abilities in dementia. *J Gerontol* 1991;46:58-66.
46. Kruiansky J, Gurland B. The performance test of activities of daily living. *Int J Aging Hum Dev* 1976;7:343-52.
47. DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1989;11: 545-54.
48. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13:170-80.
49. Erzigkeit H, Lehfeld H, Pena-Casanova J, Bieber F, Yekrangi-Hartmann C, Rupp M. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:348-58.
50. Patterson MB, Mack JL, Neundorfer MM, Martin RJ, Smyth KA, Whitehouse PJ. Assessment of functional ability in Alzheimer disease:

a review and a preliminary report on the Cleveland Scale for Activities of Daily Living. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992;6:145-63.

51. Stern Y, Albert SM, Sano M, Richards M, Miller L, Folstein M. Assessing patient dependence in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994;49:216-22.
52. Reisberg B, Finkel S, Overall J, Schmidt-Gollas N, Kanowski S, Lehfeld H. The Alzheimer's disease activities of daily living international scale (ADL-IS). *Int Psychogeriatr* 2001;13:163-81.
53. Reisberg B, Ferris SH, Franssen E. An ordinal functional assessment tool for Alzheimer's-type dementia. *Hosp Community Psychiatry* 1985;36:593-95.
54. Greene JD, Baddeley AD, Hodges JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia* 1996;34:537-51.
55. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993;50:374-9.
56. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:931-7.
57. Esteban-Santillan C, Praditsuwan R, Ueda H, Geldmacher DS. Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1266-9.
58. Kirk A, Kertesz A. On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48:73-7.
59. Galasko D, Bennett DA, Sano K. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:33-9.

60. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-5.
61. Terry RD. Interrelations among the lesions of normal and abnormal aging of the brain. *Prog Brain Res* 1986;70:41-8.
62. Daniel P. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med* 2010;77:32-42 32
63. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 1907;64:146-8.
64. Wisniewski K, Jervis GA, Moretz RC, Wisniewski HM. Alzheimer neurofibrillary tangles in diseases other than senile and presenile dementia. *Ann Neurol* 1979;5:288-94.
65. Dickson DW, Farlo J, Davies P, et al. Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol* 1988;132:86-101.
66. Kidd M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 1963;197:192-3.
67. Wisniewski HM, Narang HK, Terry RD. Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 1976;27:173-81.
68. Lee VMY, Balin BJ, Otvos L Jr, Trojanowski JQ. A major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal tau. *Science* 1991;251:675-8.
69. Perry G, Friedman R, Shaw G, Chau C. Ubiquitin is detected in neurofibrillary tangles and senile plaque neurites of Alzheimer's disease brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84: 3033-6.
70. Love S, Saitoh T, Quijada S, et al. Alz-50, ubiquitin and tau immunoreactivity of neurofibrillary tangles, Pick bodies and Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47: 393-405.
71. Mesulam MM, Moran MA. Cholinesterases within neurofibrillary tangles related to age and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987; 22:223-8.

72. Hyman BT, Van Hoesen GW, Beyreuther K, Masters CL. A4 amyloid protein immunoreactivity is present in Alzheimer's disease neurofibrillary tangles. *Neurosci Lett* 1989;101:352–5.
73. Hof PR, Bierer LM, Purohit DP. Neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:81–8.
74. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-White T, Hyman BT. Neurofibrillary tangles and not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1681–8.
75. Masters CL, Multhaup G, Simms G. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. *EMBO J* 1985;4:2757–63.
76. Beyreuther K, Masters CL. Nomenclature of amyloid A4 proteins and their precursors in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neurobiol Aging* 1990;11:66–8.
77. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987;325:733–6.
78. Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M. Diffuse type of senile plaques in the cerebellum of Alzheimer-type dementia demonstrated by beta protein immunostain. *Acta Neuropathol* 1989;77:314–9.
79. Gentleman SM, Bruton C, Allsop D. A demonstration of the advantages of immunostaining in the quantification of amyloid plaque deposits. *Histochemistry* 1989;92:355–8.
80. Wolf DS, Gearing M, Snowdon DA. Progression of regional neuropathology in Alzheimer disease and normal elderly: findings from the Nun study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:226–31.
81. Morris JC, Storandt M, McKeel DW Jr. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:707–19.

82. Castillo GM, Ngo C, Cummings J. Perlecan binds to the beta-amyloid proteins (A beta) of Alzheimer's disease, accelerates A beta fibril formation, and maintains A beta fibril stability. *J Neurochem* 1997;69:2452–65.
83. Maresh GA, Erezyilmaz D, Murry CE. Detection and quantitation of perlecan mRNA levels in Alzheimer's disease and normal aged hippocampus by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Neurochem* 1996;67:1132–44.
84. Snow AD, Nochlin D, Sekiguichi R, Carlson SS. Identification in immunolocalization of a new class of proteoglycan (keratan sulfate) to the neuritic plaques of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1996;138:305–17.
85. Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 1991;541:163–6.
86. Dickson TC, Saunders HL, Vickers JC. Relationship between apolipoprotein E and the amyloid deposits and dystrophic neurites of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997;23:483–91.
87. Nishiyama E, Iwamoto N, Ohwada J, Arai H. Distribution of apolipoprotein E in senile plaques in brains with Alzheimer's disease: investigation with the confocal laser scan microscope. *Brain Res* 1997;750:20–24.
88. Dickson DW, Rogers J. Neuroimmunology of Alzheimer's disease: a conference report. *Neurobiol Aging* 1992;13:793–798.
89. Rogers J, Cooper NR, Webster S. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10016–20.

90. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:149–58.
91. Abraham CR, Shirahama T, Potter H. Alpha 1-antichymotrypsin is associated solely with amyloid deposits containing the beta-protein. Amyloid and cell localization of alpha 1-antichymotrypsin. *Neurobiol Aging* 1990;11:123–29.
92. Simchowicz T. Histologische studien über die senile dementz in histol. und histopathol. *Arbeiten Aber Grosshirnrinde* 1911;4:267–70.
93. Hirano A, Dembitzer HM, Kurland LT, Zimmerman HM. The fine structure of some intraganglionic alterations. Neurofibrillary tangles, granulovacuolar bodies and “rod-like” structures as seen in Guam amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968; 27:167–82.
94. Kahn J, Anderton BH, Probst A. Immunohistological study of granulovacuolar degeneration using monoclonal antibodies to neurofilaments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:924–26.
95. Dickson DW, Ksiezak-Reding H, Davies P, Yen SH. A monoclonal antibody that recognizes a phosphorylated epitope in Alzheimer neurofibrillary tangles, neurofilaments and tau proteins immunostains granulovacuolar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;73: 254–58.
96. Ikegami K, Kimura T, Katsuragi S, et al. Immunohistochemical examination of phosphorylated tau in granulovacuolar degeneration granules. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 50:137–40.
97. Tomlinson BE, Kitchener D. Granulovacuolar degeneration of hippocampal pyramidal cells. *J Pathol* 1972;106:165–85.
98. Ball MJ, Lo L. Granulovacuolar degeneration in the ageing brain and in dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977;36:474–87.

99. Hirano A. Hirano bodies and related neuronal inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994;20:3–11.
100. Galloway PG, Perry G, Gambetti P. Hirano bodies contain actin and actin-associated proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46:185–99.
101. Galloway PG, Perry G, Kosik K, Gambetti P. Hirano bodies contain tau protein. *Brain Res* 1987;403:337–40.
102. Goldman JE. The association of actin with Hirano bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983; 42:146–52.
103. Masliah E, Terry R. The role of synaptic proteins in the pathogenesis of disorders of the central nervous system. *Brain Pathol* 1993;3:77–85.
104. Terry RD, Masliah E, Salmon DP. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572–80.
105. Masliah E, Terry RD, DeTeresa RM, Hansen LA. Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1989;103: 234–39.
106. Masliah E, Mallory M, Hansen L. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* 1993;43:192–97.
107. Scheff SW, Price DA, Sparks DL. Quantitative assessment of possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex. *Neurobiol Aging* 2001;22:355–65.
108. Scheff SW, Price DA. Synaptic density in the inner molecular layer of the hippocampal dentate gyrus in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1146–53.
109. DeKosky ST, Scheff SW, Styren SD. Structural correlates of cognition in dementia: quantification and assessment of synapse change. *Neurodegeneration* 1996;5:417–21.
110. Scheff SW, Price DA. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993;33:190–9.

111. Scheff SW, Sparks L, Price DA. Quantitative assessment of synaptic density in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993;34:356–61.
112. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:101-12.
113. Busciglio J, Pelsman A, Wong C. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002;33:677-88.
114. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741-66.
115. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005;120:545-55.
116. Kaye R, Head E, Thompson JL. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 2003;300:486-9.
117. Klein WL, Krafft GA, Finch CE. Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends Neurosci* 2001;24:219-24.
118. Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers— a decade of discovery. *J Neurochem* 2007;101:1172-84.
119. Lue LF, Kuo YM, Roher AE. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1999;155:853-62.
120. Kanemitsu H, Tomiyama T, Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci Lett* 2003;350:113-6.
121. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 2001;292:1550-2.

122. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 1998;273:32730-8.
123. Farris W, Mansourian S, Chang Y. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4162-7.
124. Leissring MA, Farris W, Chang AY. Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron* 2003;40:1087-93.
125. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:602-4.
126. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121-59.
127. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739:198-210.
128. Khlistunova I, Biernat J, Wang Y. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem* 2006;281:1205-14.
129. Santacruz K, Lewis J, Spires T. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005;309:476-81.
130. Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM. Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem* 2006;281:39413-23.
131. Andorfer C, Kress Y, Espinoza M. Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J Neurochem* 2003;86:582-90.

132. Goedert M, Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739:240-50.
133. Gómez-Isla T, Hollister R, West H. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41:17-24.
134. Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L. CSF biomarkers for Alzheimer's disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:131-8.
135. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302:385-93.
136. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003;39:409-21.
137. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001;293:1491-5.
138. Lewis J, Dickson DW, Lin WL. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001;293:1487-91.
139. McLaurin J, Kierstead ME, Brown ME. Cyclohexanohexol inhibitors of Abeta aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nat Med* 2006;12:801-8.
140. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002;298:789-91.
141. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1501-8.

142. Masliah E, Mallory M, Alford M. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:127-9.
143. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-64.
144. Terry RD, Masliah E, Salmon DP. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-80.
145. Davies CA, Mann DM, Sumpter PQ, Yates PO. A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1987;78:151-64.
146. Masliah E, Crews L, Hansen L. Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9:Suppl:91-9.
147. Lister JP, Barnes CA. Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Arch Neurol* 2009;66:829-33.
148. Walsh DM, Townsend M, Podlisny MB. Certain inhibitors of synthetic amyloid beta peptide (A $\beta$ ) fibrillogenesis block oligomerization of natural A $\beta$  and thereby rescue long-term potentiation. *J Neurosci* 2005;25:2455-62.
149. Larson J, Lynch G, Games D, Seubert P. Alterations in synaptic transmission and long-term potentiation in hippocampal slices from young and aged PDAPP mice. *Brain Res* 1999;840:23-35.
150. Mucke L, Masliah E, Yu GQ. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* 2000;20:4050-8.
151. Cooper JD, Salehi A, Delcroix JD. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic

- neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10439-44.
152. Tuszynski MH. Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:179-89.
  153. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;49:71-81.
  154. Ernfors P, Bramham CR. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. *Trends Neurosci* 2003;26:171-3.
  155. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2009;15:331-7.
  156. Ikonomic MD, Wecker L, Abrahamson EE. Cortical  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor and beta-amyloid levels in early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66:646-51.
  157. Maelicke A, Samochocki M, Jostock R. Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001;49:279-88.
  158. Wang HY, Lee DH, D'Andrea MR, Peterson PA, Shank RP, Reitz AB. beta-Amyloid (1-42) binds to  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor with high affinity: implications for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2000;275:5626-32.
  159. Bodick NC, Offen WW, Levey AI. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997;54:465-73.
  160. Nitsch RM, Deng M, Tennis M, Schoenfeld D, Growdon JH. The selective muscarinic M1 agonist AF102B decreases levels of total Abeta in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;48:913-8.

161. Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Bonert A, Eckert A, Muller WE. Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2006;41:668-73.
162. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008;14:45-53.
163. Caspersen C, Wang N, Yao J. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J* 2005;19:2040-1.
164. Lustbader JW, Cirilli M, Lin C. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004;304:448-52.
165. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M. Effect of donepezil on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008;372:207-15.
166. Good PF, Werner P, Hsu A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996;149:21-8.
167. Smith MA, Perry G, Richey PL. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature* 1996;382:120-1.
168. Hensley K, Carney JM, Mattson MP. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3270-4.
169. Combs CK, Karlo JC, Kao SC, Landreth GE. beta-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNFalpha-dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. *J Neurosci* 2001;21:1179-88.

170. Keller JN, Mark RJ, Bruce AJ. 4-Hydroxynonenal, an aldehydic product of membrane lipid peroxidation, impairs glutamate transport and mitochondrial function in synaptosomes. *Neuroscience* 1997;80:685-96.
171. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci* 1998;158:47-52.
172. Yamamoto A, Shin RW, Hasegawa K. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002;82:1137-47.
173. Arispe N, Pollard HB, Rojas E. Zn<sup>2+</sup> interaction with Alzheimer amyloid beta protein calcium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:1710-5.
174. Cuajungco MP, Fagét KY. Zinc takes the center stage: its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;41:44-56.
175. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:609-15.
176. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779-86.
177. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50:164-8.
178. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661-6.

179. Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005;12:311-28.
180. Wu W, Brickman AM, Luchsinger J. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Ann Neurol* 2008;64:698-706.
181. Takashima A. GSK-3 is essential in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9:Suppl:309-17.
182. Risner ME, Saunders AM, Altman JF. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 2006;6:246-54.
183. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
184. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006;37:2220-41.
185. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005;57:789-94.
186. Jagust WJ. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin* 2000;18:885-902.
187. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease — a double-edged sword. *Neuron* 2002;35:419-32.
188. Akiyama H, Barger S, Barnum S. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.
189. McGeer EG, Yasojima K, Schwab C, McGeer PL. The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases. *Neurobiol Aging* 2001;22:843-8.

190. McGeer PL, McGeer EG. NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiol Aging* 2007;28:639-47.
191. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70:1672-7.
192. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008;70:17-24.
193. Isaacs AM, Senn DB, Yuan M, Shine JP, Yankner BA. Acceleration of amyloid beta-peptide aggregation by physiological concentrations of calcium. *J Biol Chem* 2006;281:27916-23.
194. Pierrot N, Ghisdal P, Caumont AS, Octave JN. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem* 2004;88:1140-50.
195. Arispe N, Pollard HB, Rojas E. Giant multilevel cation channels formed by Alzheimer disease amyloid beta-protein [A beta P-(1-40)] in bilayer membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10573-7.
196. Querfurth HW, LaFerla FM, Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
197. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447-51.
198. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:510-5.
199. Cordle A, Landreth G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors attenuate beta-amyloid-induced microglial inflammatory responses. *J Neurosci* 2005;25:299-307.

200. Pedrini S, Carter TL, Prendergast G, Petanceska S, Ehrlich ME, Gandy S. Modulation of statin-activated shedding of Alzheimer APP ectodomain by ROCK. *PLoS Med* 2005;2:18.
201. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist— a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999;38:735-67
202. Doody RS, Stevens JC, Beck C. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
203. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:992-8.
204. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
205. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-b attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-9.
206. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61:46-54.
207. Hock C, Konietzko U, Streffer JR. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003;38:547-54.
208. Wolfe MS. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:859-66.
209. Seimers ER, Quinn JL, Kaye J. Effect of LY450139, a functional g-secretase inhibitor on plasma and cerebrospinal fluid concentrations of

- Ab and cognitive functioning in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Am Acad Neurol* 2004;101:Suppl:17. abstract.
210. Windisch M, Hutter-Paier B, Rockenstein E, Hashimoto M, Mallory M, Masliah E. Development of a new treatment for Alzheimer's disease and Parkinson's disease using anti-aggregatory beta-synuclein-derived peptides. *J Mol Neurosci* 2002;19:63-9.
  211. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
  212. Klatte ET, Scharre DW, Nagaraja HN, Davis RA, Beverdorf DQ. Combination therapy of donepezil and vitamin E in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:113-6.
  213. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
  214. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007-15. [Erratum, *JAMA* 2000;284:2597.]
  215. Finch CE, Longo V, Miyao A, et al. Inflammation in Alzheimer's disease. In: Chesselet M-F, ed. *Molecular mechanisms of neurodegenerative diseases*. Totowa, N.J.: Humana Press, 2001:87-110.
  216. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:588-93.
  217. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebocontrolled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;53:197-201.

218. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-26.
219. Coppede F, Mancuso M, Siciliano G, Migliore L, Murri L. Genes and the environment in neurodegeneration. *Biosci Rep* 2006;26:341–67
220. Aliev G, Seyidova D, Neal ML, Shi J, Lamb BT, Siedlak SL, Vinters HV, Head E, Perry G, Lamanna JC, Friedland RP, Cotman CW. Atherosclerotic lesions and mitochondria DNA deletions in brain microvessels as a central target for the development of human AD and AD-like pathology in aged transgenic mice. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:45–64
221. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409–14
222. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 2005;229–230:37–41
223. Mattson MP (1997) Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev* 1997;77:1081–1132
224. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y (2002) Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke* 2002; 33:2254–60
225. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:321–30
226. Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi M, Hatip-Al-Khatib I, Wolozin B, Mishima K, Irie K, Fujiwara M. Hypoxia enhances beta-amyloid-induced apoptosis in rat cultured hippocampal neurons. *Jpn J Pharmacol* 2002;90:321–27

227. Sun X, He G, Qing H, Zhou W, Dobie F, Cai F, Staufenbiel M, Huang LE, Song W. Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18727–32
228. Bazan NG, Lukiw WJ. Cyclooxygenase-2 and presenilin-1 gene expression induced by interleukin-1 $\beta$  and amyloid  $\beta$  42 peptide is potentiated by hypoxia in primary human neural cells. *J Biol Chem* 2002;277:30359–67
229. Wenger RH, Gassmann M. Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1. *Biol Chem* 1997;378:609–16
230. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4304–8
231. Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid  $\beta$  peptide. *Neuron* 2003;39:43–56
232. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O<sub>2</sub> homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8:588–94.
233. Ratcliffe PJ, O'Rourke JF, Maxwell PH, Pugh CW. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J Exp Biol* 1998;201:1153–62.
234. Ryan, H. E., Lo, J., and Johnson, R. S. (1998) *EMBO J.* 17, 3005–3015
235. Maxwell, P., and Salnikow, K. (2004) *Cancer Biol. Ther.* 3, 29–35.
236. Hofer T, Wenger H, Gassmann M. Oxygen sensing, HIF-1 $\alpha$  stabilization and potential therapeutic strategies. *Pflugers Arch* 2002; 443:503–7.
237. Acker T, Acker H. Cellular oxygen sensing need in CNS function: physiological and pathological implications. *J Exp Biol* 2004;207:3171–88.

238. Maxwell PH, Ratcliffe PJ. Oxygen sensors and angiogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:29–37
239. Semenza GL. HIF-1, O<sub>2</sub>, and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell* 2001;107:1–3
240. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science* 2001;292:464–68
241. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, Kriegsheim A, Hebestreit HF, Mukherji M, Schofield CJ, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel–Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001;292:468–72
242. Vetrivel KS, Zhang YW, Xu H and Thinakaran G. *Mol Neurodegener* 2006;1:4
243. Zheng H and Koo EH. *Mol Neurodegener* 2006;1:5
244. Buxbaum JD, Liu KN, Luo Y, Slack JL. *J Biol Chem* 1998; 273:27765–67.
245. Lammich S, Kojro E, Postina R, Gilbert S, Pfeiffer R, Jasionowski M. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3922–27
246. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA. *Science* 1999;286:735–41.
247. Yan R, Bienkowski MJ, Shuck ME, Miao H, Tory MC. *Nature* 1999;402:533–37.
248. Sinha S, Anderson JP, Barbour R, Basi GS. *Nature* 1999;402:537–40
249. Hussain I, Powell D, Howlett DR, Tew DG, Meek TD. *Mol Cell Neurosci* 1999;14:419–27.
250. Christensen M A, Zhou W, Qing H, Lehman A, Philipsen S. *Mol Cell Biol* 2004;24:865–74

251. Sastre M, Dewachter I, Rossner S, Bogdanovic N, Rosen E. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:443–48
252. Nowak K, Lange-Dohna C, Zeitschel U, Gunther A. *J Neurochem* 2006;96:1696–1707
253. Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J, Lipton SA, Liao FF, Xu H, Zhang YW. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem*. 2007;282:10873-80.
254. Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. “Mini Mental State” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr. Res* 1975; 12: 189-198.
255. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. American Psychiatric Association, 1994. Washington, APA.
256. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s disease. *Neurology*; 1984; 34: 939-944.
257. Wang X, Wang G, Wang Y, Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):883-9. Epub 2009 Oct 17
258. Grimshaw,MJ. Endothelins and hypoxia-inducible factor in cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2007;14:223-244
259. Thomas Soucek, Robert Cumming, Richard Dargusch, Pamela Maher and David Schubert. The Regulation of Glucose Metabolism by HIF-1Mediates a Neuroprotective Response to Amyloid Beta Peptide. *Neuron*. 2003;39:43–56.

260. Kim Cheng, Kenneth Ho, Rebecca Stokes, Christopher Scott, Sue Mei Lau. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  regulates  $\beta$  cell function in mouse and human islet cells. *J Clin Invest*. 2010;120(6):2171–2183.

## EK-1: MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ

### ORYANTASYON

İçinde bulunduğumuz yıl \_\_\_\_\_ (1)  
 mevsim \_\_\_\_\_ (1)  
 ay \_\_\_\_\_ (1)  
 gün \_\_\_\_\_ (1)  
 tarih \_\_\_\_\_ (1)  
 Şu anda bulunduğunuz yerin adı \_\_\_\_\_ (1)  
 Kaçınıcı kattayız \_\_\_\_\_ (1)  
 Bulunduğumuz şehrin adı \_\_\_\_\_ (1)  
 ülkenin adı \_\_\_\_\_ (1)  
 Cumhurbaşkanımızın adı \_\_\_\_\_ (1)

### HAFİZA (KAYIT ETME)

Şu kelimeleri tekrarlayın: Elma, masa, bayrak  
 Hatırlamasını isteyin.

Hemen hatırlama \_\_\_\_\_ (111)

Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın:

Kaç tekrarda öğrendi?(Skor yok) \_\_\_\_\_

### DİKKAT ve HESAPLAMA

100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93 86 79 72 65

Doğru cevaplar \_\_\_\_\_ (11111)

VEYA

'DÜNYA' kelimesini hecele \_\_\_\_\_

Şimdi geriden başlayarak hecele \_\_\_\_\_ (11111)

**Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır**

### HATIRLAMA

Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla \_\_\_\_\_ (111)

### LİSAN

Gösterilen cisimlerin adları KALEM \_\_\_\_\_ (1)

SAAT \_\_\_\_\_ (1)

Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste:

"Sen gidersen, ben de giderim" \_\_\_\_\_ (1)

### MOTOR FONKSİYON ve ALGILAMA

Verilen direktifleri izleme

Kağıdı sağ elinle al \_\_\_\_\_ (1)

İkiye katla \_\_\_\_\_ (1)

Masaya koy \_\_\_\_\_ (1)

Altta cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste, **eğitimsiz ise testi yapan okur**

**hasta söyleneni yapar**

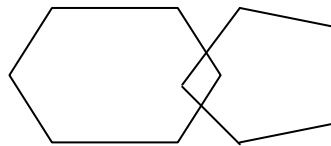
**GÖZLERİNİ KAPA** \_\_\_\_\_ (1)

Altta bölüme bir cümle yazmasını iste, **eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle**

**söyler**

\_\_\_\_\_ (1)

Altta şekli kopye etmesini iste, **eğitimsiz ise içiçe iki kare şekli çizdirilir**



\_\_\_\_\_ (1)

**Toplam Puan** \_\_\_\_ / 30

## EK-2: GLOBAL DETORİASYON SKALASI

| <b>Evre</b>              | <b>Klinik bulgular</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Tanı</b>                      |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>1</b>                 | Bellek azalmasına ilişkin bir subjektif yakınma yok<br>Klinik görüşmede fark edilen bir bellek azalması yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Sağlıklı birey</b>            |
| <b>2</b>                 | Bellek azalmasına ilişkin subjektif yakınmalar, en sık olarak aşağıdaki alanlarda:<br>-bilinen nesnelerin nereye konduğunun unutulması<br>-daha önce iyi bildiği isimleri unutması<br>Klinik görüşmede bellek azalmasına ilişkin objektif kanıt yok.<br>İş hayatı, sosyal ortamlarda objektif azalma yok.<br>Semptomlarla ilgili endişe var.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Normal yaşlanma</b>           |
| <b>3</b><br><b>Hafif</b> | Erken hafif kognitif bozulmalar<br><br>Aşağıdaki alanların birden fazlasındaki belirtiler:<br>-tanımadığı bir bölgeye giderken kaybolması<br>-iş arkadaşlarının göreceli olarak zayıf performansından haberdar olmaları<br>-sözcük ve ad bulma azalmasının hasta yakınları için belirgin hale gelmesi<br>-bir bölüm ya da kitap okuyup, göreceli olarak daha az kısmını anımsaması<br>-yeni tanıştırıldığı kişilerin adlarını hatırlama yeteneğinin azalması<br>-değerli bir eşyasını kaybetmesi ya da yanlış yere koyması<br>-klinik test sırasında konsantrasyon azalmasının belirgin olması<br>Yoğun bir görüşme ile elde edilen bellek azalmasına ilişkin objektif kanıtlar<br>İş ve sosyal ortam taleplerinde performansın azalması<br>Yalanlamanın belirgin hale gelmesi<br>Semptomlara hafif-orta şiddette anksiyetenin eşlik etmesi | <b>kognitif bozukluk</b>         |
| <b>4</b>                 | Dikkatli klinik görüşmede tesbit edilen bozukluklar<br>Bozukluk aşağıdaki alanlarda kendini gösterir:<br>-güncel ve kısa süre önceki olayları hatırlamanın azalması<br>-kendi özgeçmişine ilişkin bellekte azalma ortaya çıkabilmesi<br>-seri olarak yapılan çıkarma işlemlerinde konsantrasyon azalması<br>-seyahat etme, hesap tutma gibi konularda becerilerin azalması<br>Aşağıdaki alanlarda sıklıkla azalma yoktur:<br>-zaman ve yer oryantasyonu<br>-bilinen kişilerin ve yüzlerin tanınması<br>-bilinen yerlere seyahat etme becerisi<br>Karmaşık görevlerin yerine getirilememesi<br>-yalanlama, baskın savunma mekanizmasıdır<br>-duygulanım küntleşmesi ve güç durumlardan uzak durma ortaya çıkar                                                                                                                               | <b>Hafif Alzheimer Hastalığı</b> |

| <b>Evre</b> | <b>Klinik bulgular</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Tanı</b>                                     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>5</b>    | <p>Hasta yardım olmaksızın yaşamını sürdüremez</p> <p>Görüşme sırasında yaşantısı ile ilgili önemli bir yönü anımsayamamaktadır:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-yıllardır aynı olan adresleri, telefon numaralarını</li> <li>-yakın aile bireylerinin (torunlar gibi) adlarını</li> <li>-mezun oldukları lise ya da kolejini adını</li> </ul> <p>Sıklıkla zaman ve yer oryantasyonunda bozukluk</p> <p>Eğitimli bir kişi 40'dan geriye dörder dörder, 20'den geriye ikişer ikişer saymakta güçlük çekebilir.</p> <p>Bu evredeki bireyler kendileri ve diğer insanlar ile ilgili çok sayıda önemli gerçeği anımsarlar.</p> <p>Kendi isimlerini, eşlerinin ve çocuklarının adını bilirler.</p> <p>Tuvalete gitmek, yemek yemek için yardıma gereksinim duymazlar, ancak uygun giysileri seçmekte güçlük çekebilirler.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>Orta şiddette Alzheimer Hastalığı</b></p> |
| <b>6</b>    | <p>Bazen yaşamlarını sürdürmek için tamamen bağımlı oldukları eşlerinin adını unutabilirler.</p> <p>Yaşamlarındaki son döneme ait olaylardan ve deneyimlerden büyük oranda habersizdirler.</p> <p>Çevreleriyle ilgili bazı bilgileri anımsarlar (yıl, mevsim gibi).</p> <p>Geriye ve bazen ileriye doğru saymakta güçlük çekebilirler.</p> <p>Günlük yaşam aktivitelerinde bazı yardımlara gereksinim duyarlar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-idrarnı tutamaz hale gelebilirler.</li> <li>-seyahat ederken yardıma gereksinim duyarlar, bazen tanıdık yerlere seyahat edebilirler.</li> </ul> <p>İdrara çıkma ritmi genellikle bozulmuştur.</p> <p>Kendi isimlerini hemen hemen her zaman anımsarlar.</p> <p>Çevrelerindeki tanıdık insanları sıklıkla tanıdık olmayanlardan ayırt edebilirler.</p> <p>Aşağıdaki kişilik ve emosyon değişiklikleri meydana gelir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-delüzyon (eşlerini yabancı biri sanma, hayali figürlerle ve aynadaki görüntülerle konuşma gibi.)</li> <li>-obsesif semptomlar</li> <li>-anksiyete, ajitasyon, daha önceden var olmayan şiddet içeren davranışlar.</li> <li>-kognitif irade kaybı. (bir amaca karşı duyulan isteğin eyleme dönüştüremeden kaybı)</li> </ul> | <p><b>Orta-şiddetli Alzheimer Hastalığı</b></p> |
| <b>7</b>    | <p>Tüm sözel yetenekler yitirilir</p> <p>Bu evrenin başlangıcında sözcükler ve deyimler söylenir ancak konuşma çok kısıtlıdır.</p> <p><b>Hastalığı</b></p> <p>Daha sonra konuşma tamamen kaybolur, yalnızca anlamsız sesler kalır.</p> <p>İdrar inkontinansı gelişir. Tuvalet ve beslenme konusunda yardıma ihtiyaç duyar.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>Şiddetli Alzheimer</b></p>                |

Bu evrenin ilerlemesi ile temel psikomotor beceriler, yürütme yeteneđi kaybedilir.  
Beyinin beden üzerindeki etkisi kaybolmuş gibidir.  
Sıklıkla jeneralize ve kortikal nörolojik belirti ve semptomlar mevcuttur.

**EK-3 : LAWTON-BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK AKTİVİTE SKALASI**

|          | <b><u>AKTİVİTE</u></b>                                                             | <b><u>PUAN</u></b> |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|          | <b>TELEFONU KULLANABİLME</b>                                                       |                    |
|          | Telefonu rahatlıkla kullanabilir                                                   | 3                  |
| <b>2</b> | <b><i>Bir kaç iyi bilinen numarayı çevirebilir</i></b>                             |                    |
|          | Telefona cevap verir, ancak arayamaz                                               | 1                  |
|          | Telefonu hiç kullanamaz                                                            | 0                  |
|          | <b>ALİŞVERİŞ</b>                                                                   |                    |
|          | Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar                                     | 1                  |
|          | Küçük alışverişlerini kendisi yapar                                                | 0                  |
|          | Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar                                         | 0                  |
|          | <b><i>Alışveriş yapamaz</i></b>                                                    | <b>0</b>           |
|          | <b>YEMEK HAZIRLAMA</b>                                                             |                    |
|          | Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir                           | 1                  |
|          | Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek azırlayabilir                   | 0                  |
|          | Hazır yemeği ısıtır, sunar, yemek hazırlar; yeterli diyeti sağlayamaz              | 0                  |
|          | <b><i>Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır</i></b>       | <b>0</b>           |
|          | <b>EV TEMİZLİĞİ</b>                                                                |                    |
|          | Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir                            | 4                  |
|          | Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir                     | 3                  |
|          | Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz                       | 2                  |
|          | Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir                                    | 1                  |
|          | <b><i>Hiç bir ev temizliği işine katılamaz</i></b>                                 | <b>0</b>           |
|          | <b>ÇAMAŞIR</b>                                                                     |                    |
|          | Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar                                           | 2                  |
|          | Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir                                   | 1                  |
| <b>0</b> | <b><i>Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır</i></b>          |                    |
|          | <b>YOLCULUK</b>                                                                    |                    |
|          | Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır | 3                  |
|          | Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz                                  | 2                  |

***Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir***  
**1**

Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır 0

***Yolculuk yapamaz*** 0

### **İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLUĞU**

İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir 1

İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir 0

***İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz*** 0

### **MALİ İŞLER**

Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir 1

Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir 1

Mali işlerini takip edemez 0

**Toplam Puan** \_\_\_\_\_/17