



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA  
TEZİ

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ERKEN EVRE  
ALZHEİMER HASTALARINDA YENİ OKSİDATİF  
STRES BELİRTECİ OLARAK THIOL-DİSÜLFİT  
DENGESİ, İSKEMİ ALBÜMİN MODİFİKASYONU  
VE SERULOPLAZMİN'İN DEĞERLENDİRİLMESİ

YASEMİN GÜNDÜZTEPE

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

EYLÜL 2018



**HAFIF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ERKEN EVRE ALZHEİMER  
HASTALARINDA YENİ OKSİDATİF STRES BELİRTECİ OLARAK  
THİOL-DİSÜLFİT DENGESİ, İSKEMİ ALBÜMİN MODİFİKASYONU VE  
SERULOPLAZMİN'İN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yasemin GÜNDÜZTEPE**

**DOKTORA TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

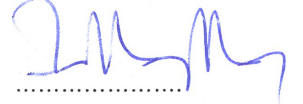
**EYLÜL 2018**

Yasemin GÜNDÜZTEPE tarafından hazırlanan “Hafif Kognitif Bozukluk Ve Erken Evre Alzheimer Hastalarında Yeni Oksidatif Stres Belirteci Olarak Thiol- Disülfid Dengesi, İskemi Albümin Modifikasyonu Ve Seruloplazmin’ in Değerlendirilmesi” adlı tez çalışmasında aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof.Dr. Neslihan BUKAN

Biokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi


Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Başkan:** Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

Biokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye:** Prof.Dr. Hatice Paşaoğlu

Biokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye:** Prof.Dr. Özcan Erel

Biokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

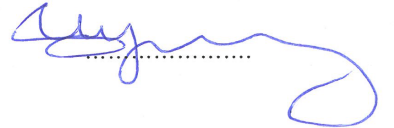
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye:** Prof. Dr. Özlem Yavuz

Biokimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 20/09/2018

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazımı Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içerisinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi ve değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak ve kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Yasemin GÜNDÜZTEPE

20/09/2018

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ERKEN EVRE ALZHEİMER HASTALARINDA YENİ  
OKSİDATİF STRES BELİRTECİ OLARAK THİOL- DİSÜLFİT DENGESİ, İSKEMİ  
ALBÜMİN MODİFİKASYONU VE SERULOPLAZMİN' İN DEĞERLENDİRİLMESİ  
(Doktora Tezi)

Yasemin GÜNDÜZTEPE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül, 2018

ÖZET

Alzheimer Hastalığı (AH), ileri yaşta görülen demansların en sık formudur. Kognitif fonksiyonlarda ilerleyici bozulma ile karakterizedir. Klinikte, AH'nın kesin kriterlerine rağmen tanısı sekonder nedenlerin ve diğer demansif hastalıkların dışlanması ile konur. Günümüzde önemli bir biyopsikososyal sorun haline gelen, gelişen sağlık ve yaşam koşulları nedeniyle yaşlı popülasyonun genel popülasyon içindeki payının artışına bağlı olarak görülme sıklığı günden güne artan Alzheimer hastalığının ne yazık ki erken tanı ve etkin tedavi olanakları çok kısıtlıdır. Bu açıdan bakılınca AH için spesifik bir biyobelirteç çok önemlidir. Yeni oksidatif stres biobelirteci olarak Thiol-Disülfid Dengesi, İskemi Modifiye Albümin ve Seruloplazminin hastalığın prognozu açısından düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırılması yapılmıştır. Hastalığın başlangıç evrelerinde oluşan temel hücresel düzeydeki değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik olarak tanımlanmasına ilişkin çalışmaların odak noktası Alzheimer Hastalığı'nın erken evrede tanınması ve yeni tedavi hedeflerine yönelik biyobelirteçleri tespit etmektir. Bu çalışma ile de hastalığın erken evrelerinde Oksidatif Stres biobelirteçlerinin serum seviyeleri ölçülerek belirlenmesi ayrıca Alzheimer hastalığının bir öncül formu olarak hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarla da bu oksidatif stres belirteçlerinin kıyaslanarak bir bozulma varsa bunun daha da erken bir dönemde gelişip gelişmediği, böylece AH için bu belirteçlerin erken tanısal biyobelirteç olma olasılıklarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği'ne 2017-2018 tarihleri arasında başvuran yaşları 55-88 arasında değişen bireyler arasından NINCDS-ARDRA kriterlerine göre erken evre AH tanılı 30 gönüllü, Peterson kriterlerine göre HKB tanılı 19 gönüllü ve belirlenen kriterleri sağlayan 30 gönüllüden kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Gönüllülerin bir gecelik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınıp, serumları uygun şartlarda saklanarak daha sonra analiz edilmiştir. Analiz verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucu gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği ve Alzheimer Hastalığı'nın erken tanısına yönelik biyobelirteçler olduğu ancak bu karmaşık konunun daha kapsamlı ve ayrıntılı çalışmalarla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bilim Kodu : 1090  
Anahtar Kelimeler : Alzheimer Hastalığı, oksidatif stres, thiol- disülfid dengesi  
Sayfa Adedi : 51  
Danışman : Prof. Dr. Neslihan BUKAN

THE EVALUATION OF THIOL-DISULFITE BALANCE, ISCHEMIA ALBUMIN  
MODIFICATION AND SERULOPLAZMINE AS A NEW OXIDATIVE STRESS IN MILD  
COGNITIVE IMPAIRMENT AND EARLY STAGE ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS

(Ph. D. Thesis)

Yasemin GÜNDÜZTEPE

GAZI UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

September, 2018

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is the most common form of dementia seen in advanced age. It is characterized by progressive deterioration in cognitive functions. In the clinic, despite the exact criteria of AD, the diagnosis is made with the exclusion of secondary causes and other dementia. The prevalence of Alzheimer's disease increasing day by day due to the increase in the share of the elderly population in the general population due to developing health and living conditions, which is an important biopsychosocial problem nowadays, is limited and early diagnosis and effective treatment possibilities are very limited. From this point of view, a specific biomarker for AD is very important. As a new oxidative stress biomarker, the levels of thiol-disulfide balance, ischemia-modified albumin and seroloplasmin were evaluated in terms of prognosis of the disease. It was also compared with the healthy control group. The main focus of the changes in the baseline cellular level in the initial stages of the disease and the clinical identification of these changes is to identify Alzheimer's Disease early in life and to identify biomarkers for new therapeutic targets. The aim of this study was to determine the serum levels of oxidative stress biomarkers in the early stages of the disease and to compare these oxidative stress markers with patients with mild cognitive impairment as a precursor form of Alzheimer's disease and to determine whether these markers develop at an earlier stage, it is aimed to evaluate the possibility of being a biomarker. 30 volunteers with early stage AH according to NINCDS-ARDRA criteria, 19 volunteers with PCA criteria and 30 volunteers with defined criteria were selected from the subjects aged between 55-88 who applied to Gazi University Health Research and Practice Center Neurological Polyclinic between 2017-2018 control group were formed. Venous blood samples of volunteers after a one-night fasting were taken and their sera were then stored under appropriate conditions and analyzed. Statistical analysis of the data showed that there was a significant difference between the end-groups and biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease, but this complicated matter has to be investigated in more comprehensive and detailed studies.

Science Code : 1090

Key Words : Alzheimer Disease, oxidative stress, thiol-disulfide balance

Page Number : 51

Advisor : Prof. Dr. Neslihan BUKAN

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışma süreci boyunca gerekli yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, hiç bir zaman sabır, özveri, destek ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen sevgi ve saygı duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Neslihan Bukan Hocam' a,

Yardım ve desteğini her zaman hissettiğim, her zaman hoşgörülülü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cemal Çevik Hocam'a,

Gazi Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında güzel anılar yaşamamı sağlayan, yol gösterici, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, saygı duyduğum hocam Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na

Doktora eğitimim boyunca teorik derslerimde, değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmamıza katılan gönüllü hastaları bulmamızda büyük emeği geçen Nörolog Prof. Dr. Yahya Karaman'a, asistan Tuğberk Andaç Topkan' a, Biyokimya uzmanı Enishan Zorlu'ya, ayrıca Toksikolog Doç. Dr. Neslihan Gürbüz'e, tüm asistan arkadaşlara ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvar Sorumlu hocası Sayın Prof. Dr. Özcan Erel hocama, Doç. Dr. Salim Neşelioğlu' na ve asistan Almila Şenat'a çalışmamdaki değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca desteklerini her ne olursa olsun esirgemeyen ve bu günlere gelmemde çok büyük öneme sahip olan değerli anne ve babama,

En değerli varlığım, canım oğlum Ahmet Oğuz'a, hayatımı paylaştığımız için sonsuz teşekkürler...

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Normal Yaşlanma.....	5
2.1.1. Bilişsel işlevlerde meydana gelen değişiklikler .....	5
2.1.2. Sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler.....	5
2.1.3. Yaşlanma ve nörolojik hastalıklar.....	6
2.2. Demans.....	7
2.3. Hafif Kognitif Bozukluk .....	7
2.3.1. Tanım .....	7
2.3.2. Klinik alt tipleri ve etyolojisi .....	8
2.3.3. Alzheimer Hastalığı'na dönüşümü.....	9
2.4. Alzheimer Hastalığı .....	9
2.4.1. Tanım .....	9
2.4.2. Tarihçe .....	9
2.4.3. Epidemiyoloji.....	10
2.4.4. Risk faktörleri .....	10
2.4.5. Patofizyoloji .....	10

	<b>Sayfa</b>
2.4.6. Genetik formları .....	11
2.4.7. Klinik evreler .....	12
2.4.8. Tanı .....	13
2.4.9. Tedavi.....	15
2.5. Alzheimer Hastalığı ve Oksidatif Stres .....	15
2.6. Thiol Disülfit Dengesi .....	17
2.7. İMA (İskemik Modifiye Albümin) .....	17
2.8. Seruloplazmin .....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>19</b>
3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi .....	19
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması .....	20
3.3. Kan Analizleri .....	20
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	20
3.4.1. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi .....	20
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>21</b>
4.1. Demografik ve Antropometrik Veriler .....	21
4.2. Erken Evre Alzheimer Hasta Grubu, Hafif Kognitif Bozukluk Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	22
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>47</b>
EK-1. Etik Kurul raporu .....	48
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>50</b>

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1. HKB için önerilen Peterson Kriterleri .....	8
Çizelge 2.2. NINCDS-ARDRA - Muhtemel Alzheimer hastalığı kriterleri .....	14
Çizelge 2.3. DSM-IV Alzheimer hastalığı tanı kriterleri .....	14
Çizelge 4.1. Erken Evre Alzheimer Hasta Grubu(EEAH), Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının sonuçlarının karşılaştırılması .....	22



## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Oksidatif denge .....	16
Şekil 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; $p>0.05$ )	21
Şekil 4.2. Erken Evre Alzheimer Hasta (EEAH) Grubu, Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	24
Şekil 4.3. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Albumin düzeyleri box-plot grafiği .....	24
Şekil 4.4. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum İMA düzeyleri box-plot grafiği .....	25
Şekil 4.5. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Ferroksidaz düzeyleri box-plot grafiği .....	25
Şekil 4.6. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum nativ tiyol düzeyleri box-plot grafiği .....	26
Şekil 4.7. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum total tiyol düzeyleri box-plot grafiği .....	26
Şekil 4.8. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum disülfid düzeyleri box-plot grafiği .....	27
Şekil 4.9. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum %SS/ Native Tiyol düzeyleri box-plot grafiği .....	27
Şekil 4.10. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum %SS/ Total Tiyol düzeyleri box-plot grafiği .....	28
Şekil 4.11. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum %Native Tiyol/ Total Tiyol düzeyleri box-plot grafiği .....	28
Şekil 4.12. EEAH ve Kontrol grupları için serum İMAR (İMA/ Albümin) düzeyleri box-plot grafiği .....	31

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklamalar</b>
Aa	Amino Asit
AH	Alzheimer Hastalığı
ARC	Arkuat Çekirdek
ATP	Adenozin Trifosfat
A $\beta$	Amiloid $\beta$
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CP	Seruloplazmin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EEAH	Erken Evre Alzheimer Hastalığı
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HPA aksı	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aks
İMA	İskemi Modifiye Albümin
kDa	Kilo Dalton
ml	Mililitre
MMDT	Mini Mental Durum Testi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NFY	Nörofibriler Yumak
Ng	Nanogram
Nm	Nanometre
NMDA	N metil D aspartat
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SPSS	Statistical Package for Social Science

**Kısaltmalar****Açıklamalar**

SSS

Santral Sinir Sistemi

STAT

Signal Transduction and Activators of Transcription

VaD

Vasküler Demans

TDH

Thiol/Disulfit Homeostazı

TOS

Total Oksijen Türleri



## 1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), özellikle sosyal ve mesleki işlevselliği etkileyen bilişsel ve davranışsal bozulma ile karakterize kronik ve ilerleyici nörolojik bir hastalıktır. AH, demansın en sık nedenidir (1).

Oksidatif stres, canlı organizmalarda protein, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) gibi biyolojik yapılara, serbest radikallerin aktivite fonksiyonlarına zarar verir. Oksidatif stres, canlı organizmaların oksidatif ve antioksidatif mekanizmaları arasındaki dengeyle karakterizedir. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) üretim ve detoksifikasyonu arasındaki bir dengesizliktir. En büyük oksijen kaynağı olduğu için doku, Oksidatif Strese oldukça duyarlıdır (2, 3)

AH' da ilerleyici bilişsel ve davranışsal bozukluğa yol açan nihai ortak yol beyinde seçici hücrelerin kaybıdır. Ancak, beyinde seçici hücre kaybına neden olan faktörler hala bilinmemektedir. Birçok çalışma, stresin AH'de nöronal dejenerasyona yol açtığını ve AH'nin patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (1,3-9). Son çalışmalar, oksidatif stresin, Alzheimer hastalığının patogenezinin altında yatan moleküler değişikliklerden biri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, Alzheimer hastalığı olan hastalarda yeni yöntem kullanılarak dinamik Tiyol-Disülfid homeostazisi, iskemi Modifiye Albümin ve Seruloplazmini araştırdık.

Organizmadaki Oksidatif Stresi azaltan antioksidanlar, oksidan enzim ve molekül düzeylerini ölçmek için çeşitli testler kullanılabilir. Tiyoller, insandaki en önemli indirgeyici moleküllerdir. Organizmada oluşan ROS'lar aşırı elektronları tiyollere aktarır ve oksitler; böylece disülfid bağları oluşur. Bununla birlikte, bu disülfid bağları tersine çevrilebilir. Organizmanın antioksidan-oksidan dengesine bağlı olarak tiyollere geri dönebilirler. Bu nedenle, bir dinamik thiol-disülfid homeostazisi durumu söz konusudur (10-12).

Dinamik Tiyol-Disülfid homeostazisi antioksidan koruma detoksifikasyonu, sinyal transdüksiyonu, apoptoz ve enzimatik aktivasyonun düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücrel işaretleme mekanizması için kritik bir öneme sahiptir. Hastalık sürecinde oksidatif strese neden olan dinamik tiyol / disülfid homeostazisinin organizmayı

etkilemesi beklenmektedir (10,11). AH hastalarında oksidatif stresin, beyindeki serbest radikallerin oluşumunu arttıran yüksek demir seviyeleri gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıktığı kanıtlanmıştır; alüminyum ve civa seviyeleri; beyindeki lipit peroksidasyonu ve çoklu doymamış yağ asitleri; protein ve DNA'nın artan oksidasyonu; bozulmuş enerji metabolizması; ve glikasyon son ürünlerinde artış meydana gelmektedir.(1,3). Oksidatif stres durumunda, değişen dinamik tiyol / disülfid homeostazisinin belirlenmesi, çeşitli anormal biyokimyasal süreçlerde değerli bilgiler sağlar (10). Oksidatif stresin AH'den sorumlu faktörlerden biri olabileceği ve Alzheimerlı hastalarda dinamik tiyol / disülfid homeostazisinin kötüleştiği düşünülmektedir.

Bir Oksidatif Stres ürünü olan iskemi modifiye albümin (İMA); Albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir (13). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler bu transisyon metallerinin albüminin N- terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine iskemi modifiye albümin denir (14,15,16). Oksidatif stres AH patogenezinde önemli bir rol oynayabilir ve AH'de oksidatif stres tutulumu birçok bilimsel gözlemle desteklenmiştir. Oksidatif hasar, antioksidan sistemlerin aktivitesindeki değişiklikler, mitokondriyal bozukluklar ve oksidatif stres ile amiloid plaklar arasındaki bağlantı ile ilgili olarak raporlar vardır. Oksitleyici parametreler birbiriyle etkileşir ve İMA gibi biyobelirteçler olduğu sonucuna varırız. AH'lı hastaların tanı, izleme ve risk değerlendirmesi için özellikle İMA yararlı olabilir. Çünkü laboratuvarlarda hızlı ve etkin bir şekilde ölçülebilmesi ve yüksek prediktif değeri İMA'nın avantajıdır(76).

Seruloplazmin (Cp) ilk olarak 1948 yılında tarif edilmiştir. Bu molekül ağırlığı 120 kDa olan iri globüler bir proteindir. Hepatik parankimal hücrelerde eksprese edilir ve altı bakır atomu içerir. Toplam serum bakırının yaklaşık % 95'ini içerir ve içerdiği bakır atomları nedeniyle mavi renktedir. Cp'nin birincil fizyolojik rolü, plazma redoks reaksiyonlarının birleşmesidir. Cp, iyonik demir durumunu düzenlemede hayati öneme sahiptir.  $Fe^{2+}$ 'nın  $Fe^{3+}$  a oksidasyonunu sağlar, böylece demir, toksik demir ürünleri oluşmadan transferrine bağlanır. Bu, Cp'nin, metabolizmada bakır taşıma işlevine ek olarak ferrokسيدaz aktivitesi olduğunu da gösterir. Aynı zamanda ferrokسيدaz olarak da anılan Cp, ferröz demire, polifenoller ve poliaminlere (p-fenilenediamin ve o-dianisidin gibi) karşı da oksidaz aktivitesi gösterir. Ferröz demir Cp'nin biyolojik bir substratı olarak kabul edilmesine

rağmen; Cp'nin ferröz demir için afinitesi diğer substratlar için olan afinitesinden daha yüksektir.

Bu çalışma ile, Alzheimer hastalığı olan hastalarda yeni ve otomatik bir test kullanarak Oksidatif Stres biyobelirteçleri olarak Dinamik Tiyol-Disülfid homeostazını, İskemi Modifiye albümin seviyesini ve Seruloplazmin düzeylerini ölçmeyi amaçladık.





## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Normal Yaşlanma**

Yaşlanma, insan yaşamının doğal bir sürecidir. Normal veya sağlıklı yaşlanma ise, fiziksel, sosyal, bilişsel ve ruhsal iyilik halinin, bağımsız yaşayabilme yetisinin, yaşam kalitesinin korunması olarak tanımlanmaktadır. (7)

#### **2.1.1. Bilişsel işlevlerde meydana gelen değişiklikler**

Normal yaşlanma sürecinde, psikomotor yavaşlama ortaya çıkarak, uyarılara tepki zamanı uzamaktadır; görsel ve sözel bellekte zayıflama meydana gelerek; akıl yürütme ve problem çözme becerileri azalmaktadır. (8)

Normal yaşlanmaya ilişkin yapılan çalışmalarda, bilişsel işlevlerdeki değişikliklerin bireyin günlük yaşamsal aktivitelerini bağımsız şekilde sürdürmelerini engellemeyecek düzeyde olduğu belirtilmiştir. (9)

Demans sürecinde ise bilişsel bozulmanın kişinin entellektüel ve sosyal işlevselliğini, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde olması gerektiği vurgulanmaktadır. Kişinin günlük yaşam aktivitelerini yardıma ihtiyaç duymaksızın sürdürüp sürdürememesi demans ile normal yaşlanmaya bağlı bilişsel kayıpların ayırımında en önemli kriterdir. Bilişsel kayıplar bağımsız günlük yaşamı kısıtlıyorsa bu durum demans sürecine girildiğini gösterir. (9)

#### **2.1.2. Sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler**

Gelişen sağlık olanakları ve değişen dünya şartlarının yaşam şekli üzerinde oluşturduğu değişiklikler, ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlanmayla ilişkili bir dizi sorunu da beraberinde getirmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı ileri yaşlarda artmıştır.

Yaşlanma ile birlikte beyinde ateroskleroza yatkınlık oluşur. Oksidatif hasar, vasküler endotel disfonksiyonu ve infalamatuar yanıt sonucu oluşan vasküler değişiklikler ve beyin kan akımının azalması inme riskinde artışa neden olur. Beyinde hacim azalmasına bağlı

kafa içi boşluk miktarında artış, BOS miktarında artış, ventrikül ve sulkuslarda genişleme gibi yapısal değişiklikler oluşmaktadır. (29)

Yaşlanmayla beyindeki nöronlarda gliosis, lipofuksin birikimi, ve nöronlarda dejenerasyon nedeniyle; nöron sayısında, sinaptik bağlantılarda, yeni nöron oluşumunda azalma ve dendrit atrofi gelişimi görülür. (30)

Beyindeki nöronların mitoz sonrası özellikteki hücreler olması ve antioksidan enzim aktivitelerinin düşük düzeyde bulunması nedeniyle yaşlanmayla birlikte nöronlarda oksidatif strese bağlı DNA hasarında artış görülmüştür. (31)

Yaşlanma sürecinde hücre hasarı olmadan da nörotransmitter sistemlerde değişiklikler meydana gelebilir. Monoaminerjik ve dopaminerjik transmisyonunda gözlenen düşüşler; depresyon ve ekstrapiramidal yan etkilere yaşlıların daha yatkın olmasına neden olur. (32)

Dikkat, uzun süreli hafıza ve planlama gibi bilişsel işlevlerde önemli rol alan dopamin reseptörlerinde azalmaya bağlı olarak özellikle dikkatte bir azalma gözlenmiştir. (33)

Neokortikal plak ve limbik nörofibriller yumak gelişimi sadece demans tablosuna özgü değildir. Normal insanlarda da 60 yaşlarından itibaren senil plak ve limbik nörofibriller yumak (NFY) oluşumları görülebilir. Ancak senil plakların nöritik plak şeklinde limbik sistemde, NFY'lerin ise neokortekste görülmesi AH için çok yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. NFY'lerin limbik sistemde birikip neokortekse yayılması; normal yaşlanmayı takiben HKB gelişimi ve giderek ağırlaşan demans devamlılığının patolojik göstergesidir. (29)

### **2.1.3. Yaşlanma ve nörolojik hastalıklar**

Yaşlanma ile birlikte nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığında artış meydana gelmektedir. Bilişsel yaşlanma, ilerleyerek bazen hafif kognitif bozukluk bazen de demans ve Alzheimer hastalığı tablosu ile sonuçlanabilen doğal ve yaşam boyu süren bir süreçtir. Yaş, AH için en önemli risk faktörüdür ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her 5 yılda bir katlanarak artmaktadır. Parkinson hastalığı ortalama başlangıç yaşı 50-60 yaş aralığı olup prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Lewy cisimcikli demans, frontotemporal

demans, multi sistem atrofi, amiyotrofik lateral skleroz ve progresif supranükleer palsi gibi birçok nörodejeneratif hastalığın prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. (34)

## **2.2. Demans**

Demans; öğrenme, bellek, dil, yürütücü işlevler, dikkat, yargılama, sosyal beceriler, duyuşsal ve motor fonksiyonlar gibi bir veya daha fazla bilişsel işlevde azalma ile karakterize bir beyin hastalığıdır Demans düşük entelektüel kapasite ya da zeka geriliğini değil; mevcut bilişsel düzeyden kötüye gidişini ifade eder. (35)

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve genel nüfus içindeki yaşlı bireylerin oranının giderek artmasına bağılı olarak yaşlılıkta görülen tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların yaygınlığında da artış görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ile birlikte demans, önemli bir halk sağılığı problemi haline gelmiştir. (36)

Yaşlılarda demansın en sık nedeni AH olup, tüm demans vakalarının % 60-80'ini oluşturmaktadır. (37)

Sıklık sırasına göre diğere demans nedenleri ise; vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans, Pick hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, alkole bağılı demans, ilaçlara bağılı demans, sifiliz ve HIV gibi enfeksiyonlarla ilişkili demanslar ve Parkinson Hastalığı'dır. Bazı demans tipleri geri dönüşümlü nedenlere bağılı olabilir. Bunlar arasında metabolik anormallikler, besinsel yetersizlikler ya da depresyonun neden olduğu demans sendromu sayılabilir. (38)

## **2.3. Hafif Kognitif Bozukluk**

### **2.3.1. Tanım**

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanımını ilk kez 1999'da Petersen yapmıştır. HKB; bireylerin yaş ve eğitim seviyelerinden beklenenin altında bir bilişsel işlev kaybına rağmen günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmediğı bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.(39)

HKB'nin, normal yaşlılık ile demans arasında bir geçiş aşaması olduğu düşünölmektedir. HKB olgularında günlük yaşam aktivitelerini engellemeyecek düzeyde de olsa; bir ya da

daha fazla bilişsel işlevde anlamlı kayıp söz konusu olup henüz demans gelişmemiştir. Ancak demans gelişme riski artmıştır. Normal yaşlanma sürecinden demans sürecine geçiş döneminde kişinin günlük yaşamını anlamlı düzeyde etkilemeyecek şikâyetlerin söz konusu olduğu bu evrede bilişsel şikâyetleri olanların, olmayanlara göre bilişsel bozulma düzeylerinin daha hızlı bir seyir gösterdiği gösterilmiştir. (40)

Farklı çalışmalarda HKB'li bireylerin 5 yıl içinde yarısından fazlasının demansa dönüştüğü bildirilmiştir. (41, 42, 43)

HKB'de günlük yaşam aktiviteleri korunduğundan, hastalığın ilerleyişinin önlenmesi için bu bozukluğun tanımının iyi yapılması amacıyla oluşturulan Petersen Kriterleri Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. HKB için önerilen Peterson Kriterleri (44)

Petersen'e göre HKB tanı kriterleri:
• Hasta tarafından dile getirilen bellek sorunları,
• Yaşa göre epizodik bellek puanının normal değerlerden en az 1,5 standart sapma daha düşük olması,
• Bellek dışında genel bilişsel işlevlerin normal olması,
• Günlük yaşam aktivitelerin korunması,
• Klinik olarak demans tanısının konamaması.

### 2.3.2. Klinik alt tipleri ve etyolojisi

HKB tanımı; amnestik HKB, birden fazla bilişsel alanda HKB ve hafıza dışı tek alanda HKB olmak üzere üç farklı klinik tabloyu içerir. Amnestik HKB'de belirgin olarak bellek bozukluğu olup AH'ye dönüşme riski en yüksek olan tiptir. Birden fazla bilişsel alanda HKB'de; bellek, dil, dikkat, motor işlevler, görsel-algısal işlevler gibi farklı birçok bilişsel işlevlerde demans düzeyinde olmayan, hafif bilişsel kayıplar olup; normal yaşlanma süreciyle devam edebileceği gibi AH'ye veya VaD'a dönüşme riskini de taşır. Bellek dışında tek alanda HKB'de ise bellek dışında tüm bilişsel işlevler normal olup Lewy cisimcikli demans, VaD veya frontotemporal demansa dönüşme riski taşır. (44,45)

HKB etyolojisinde en sık dejeneratif nedenler suçlanmakla birlikte Apo E4 taşıyıcılığı gibi genetik faktörler, serebrovasküler hastalık, kronik depresyon, metabolik, enfeksiyöz ve travmatik nedenlerde de HKB gelişebilmektedir.(46)

### **2.3.3. Alzheimer Hastalığı' na dönüşümü**

AH'ye dönüşme riski en yüksek olan HKB amnestik HKB'dir. Amnestik HKB hastalarının bir yıl içinde bilişsel işlevlerindeki değişimi ile AH gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; günlük yaşam aktivitelerini gösteren testlerde tespit edilen bozulmanın AH gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (47)

Aksine; HKB hastalarında, normal yaşlanmadan kaynaklanan bilişsel işlev azalmasından öte bilişsel bozulma olmadığını söyleyen araştırmalar da bulunmaktadır. (48, 49)

Bu aşamada ortaya çıkan belirtilerin yaşlılığın doğal sonucu olarak ele alınması, AH teşhisinin genelde daha ileri evrelerde konulmasına neden olmaktadır. Halen tartışılmakla beraber baskın görüş HKB'nin AH'nin öncül aşaması olduğudur. (50)

BOS'ta ölçülen yüksek fosforile tau ve A $\beta$ 42 artışına bağlı düşük A $\beta$ 40/42 oranının HKB'nin AH'ye dönüşümünde risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. (51, 52)

## **2.4. Alzheimer Hastalığı**

### **2.4.1. Tanım**

Alzheimer Hastalığı (AH) beyinde atrofik değişiklikler nedeniyle bellek ve bilişsel işlevlerde günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayacak derecede bozulmaların olduğu, davranışsal ve psikolojik bozukluklar ve demansla sonuçlanan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır.

### **2.4.2. Tarihçe**

AH, ilk kez 1907'de Alman nörolog ve psikiyatrist Dr. Alois Alzheimer tarafından; bilişsel, psikolojik ve davranışsal bozuklukları olan 51 yaşındaki kadın hastada ‘presenil demans’ ismiyle tanımlanmıştır. Daha sonra 1913 yılında Dr. Alzheimer'ın hocası Dr.

Emil Kraepel tarafından senil demanstan klinik ve patolojik özellikleri ile ayırt edilerek Alzheimer Hastalığı adıyla tanımlanmıştır. (53)

### **2.4.3. Epidemiyoloji**

Demansın en sıkı nedeni olan AH, tüm demans vakalarının yaklaşık %60-80'ini oluşturur. (37)

Hastalığın prevalansı yaşa bağlı değişim gösterir. Güncel bir meta analiz çalışmasında; 60-65 yaş arası AH prevalansı %1,4 olup, 90 yaş üstünde bu oranın %64'e çıktığı gösterilmiştir. (54)

65 yaşından sonra hastalık riski her beş yılda iki katına çıkmaktadır. (55)

AH sıklığı 85 yaş sonrası daha da belirgin olarak cinsiyete bağlı değişim göstermekte olup kadınlarda AH daha sık görülmektedir. (56) Türkiye'de yapılan bir çalışmada 70 yaş sonrası AH prevalansı %11 bulunmuştur. (57)

### **2.4.4. Risk faktörleri**

AH gelişim riskini; yaşam tarzı, genetik ve vasküler etkiler gibi faktörlerin kombinasyonu belirlemektedir. AH için en büyük risk faktörü yaşlanmadır ve ortalama yaşam süresinin uzamasıyla AH prevalansında büyük artışlar görülmektedir. (58)

Genetik risk faktörleri ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Düşük eğitim düzeyi, Down Sendromu, diyabetes mellitus (59), majör depresyon (60), kronik stres (61), düzensiz ve yanlış beslenme ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan orta yaş obezitesinin (62) artmış Alzheimer riskiyle ilişkisi kanıtlanmıştır.

### **2.4.5. Patofizyoloji**

Beynin nöropatolojik incelemelerinde normal bir insanda da, 60 yaşlarından itibaren, neokortekste senil plaklar (SP) ve limbik sistemde nörofibriler yumaklar (NFY) oluşmaya başladığı gösterilmiştir. Fakat normal yaşlanmada beynin histopatolojik incelemesinde NFY'lerin limbik sistemde ve az sayıda, amiloid plakların neokortekste ve az yoğunlukta

olması dışında normal bir beyin dokusu görülür. Tersine NFY'lerin neokortekste, A $\beta$  plaklarının limbik sistemde görülmesi ise AH için yüksek duyarlılık ve özgülük gösterir (29).

NFY'lerin temel yapıtaşı hiperfosforile tau proteindir. Tau proteini 17. kromozomda kodlanan mikrotübül-ilişkili proteinler ailesinde yer alır. Tau proteinin aksine hiperfosforile tau proteini mikrotübüllere bağlanma özelliğini kaybederek çözünmemiş filamentlere polimerize olur ve zamanla nöron içinde NFY gelişimine neden olur. NFY oluşumu hücre iskeletinin bütünlüğünü bozarak apoptoz, atrofi ve nörodejenerasyonla sonuçlanır. (63)

Alzheimer hastalığında bir diğer patognomonik bulgu ise amiloid beta (A $\beta$ ) proteini birikimi ile oluşan A $\beta$  plaklarıdır. Amiloid prekürsör protein (APP) hücre membranına bağlı bir protein olup sekretazlar denen proteolitik enzimler ile kesilerek metabolize edilir. APP'nin  $\alpha$ -sekretaz tarafından kesilmesi ile nörotrofik etkileri gösterilen çözünmüş amiloid öncü proteini (sAPP) oluşurken  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretazlar tarafından parçalanmasıyla 40 veya 42 aminoasit uzunluğunda nörotoksik A $\beta$  proteini oluşur. Plak oluşumuyla sonuçlanan A $\beta$  birikimi; serbest radikal oluşumu, oksidatif hasar ve proinflamatuvar yanıt gelişimine yol açarak nöronlarda işlev kayıpları ve apoptoz ile sonuçlanır. (64)

AH patofizyolojisiyle ilgili hipotezlerden günümüzdeki ilaç tedavilerinin de hedefi olan kolinerjik hipoteze göre hastalığın bazı belirtileri azalmış asetilkolin sentezinden kaynaklanır. (65)

Bazal ön beyinden korteks ve hippocampusu gelen kolinerjik liflerin nörodejenerasyonu AH'de kortikal kolinerjik eksiklik sonucu dikkat bozukluğu ve hippocampal kolinerjik eksiklik sonucu bellek bozukluğu ile sonuçlanır. (66) Günümüzde AH tedavisinde kullanılan kolinesteraz enzim inhibitörleri asetilkolinin sinaptik aralıkta parçalanmasını geciktirerek etki ederler. (67)

#### **2.4.6. Genetik formları**

Erken Başlangıçlı (Ailesel) Alzheimer Hastalığı: Genellikle 65 yaş altında görülüp tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %1-5'ini oluşturur. A $\beta$  oluşumu ve APP metabolizmasını

düzenleyen proteinleri kodlayan genlerde otozomal dominant kalıtılan mutasyonlar vardır. Bu genler APP geni, presenilin (PSEN) genleri olup  $\gamma$ -sekretaz aktivitesini artırarak A $\beta$ 42 miktarının artmasına neden olurlar. (68)

Geç Başlangıçlı (Sporadik) Alzheimer Hastalığı: 65 yaş sonrasında görülüp, tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %95'ini oluşturur. Apolipoprotein E'yi kodlayan ApoE gen mutasyonları bu form için genetik risk faktörüdür. İnsanlarda üç temel ApoE allelinden ( $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 ve  $\epsilon$ 4)  $\epsilon$ 4 allelinin AH gelişimi riskini arttırdığı,  $\epsilon$ 2 allelinin ise AH'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. (68)

#### **2.4.7. Klinik evreler**

Bellek, dikkat ve yönetici işlevler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanan bilişsel işlevler AH'nin klinik evreleri arasında farklı düzeylerde bozulmalar gösterir.

AH'de bilişsel ve fonksiyonel kayıpların yanı sıra, depresif belirtiler gibi duygu durum bozuklukları, psikotik belirtiler, ajitasyon ve agresyon gibi davranışsal sorunlar da gözlenir. (69)

#### **Erken Evre Alzheimer**

Hastalığın erken evresinde daha çok bellek bozukluğuna bağlı belirtiler ortaya çıkar. Yakın bellek bozukluğu ön planda olup, hasta sözlerini tekrarlar, yeni öğrendiği isimleri unuttur, kişisel eşyalarının yerlerini karıştırır.

Hastalığın başlangıcı sinsi olup, belirtilerin ne zaman başladığı fark edilemez. Erken evrede günlük yaşam aktivitelerini etkileyen temel sorun unutkanlık olmakla beraber, nöropsikolojik incelemeler; dikkat, isimlendirme, yargılama ve görsel-mekansal algı alanlarında da bozulma olduğunu göstermiştir. (70)

#### **Orta Evre Alzheimer**

Orta dönem Alzheimer Hastalığı, belirtilerin belirginleştiği, hastanın çevresi tarafından da fark edilmeye başladığı evredir. Günlük yaşam aktivitelerini ancak başkalarının yardımıyla sürdürebilirler. Erken evrede dikkati çeken kısa süreli bellek bozukluğuna ek

olarak uzun süreli bellekte de bozukluklar başlar. Yer ve kişi tanıma, zaman ve mekan bilişinde bozulmalar olur. Kişisel bakımını kendi başına yapamaz hale gelir ve yemek, giyinmek ve tuvalet için yardıma ihtiyaç duymaya başlar. İdrar ve dışkı kaçırma gelişebilir. Halüsinasyon ve hezeyanlar ortaya çıkabilir. Dikkat dağınıklığı ve tutarlı düşünce ve muhakeme yetenekleri bozulmuştur. (71,72)

### İleri Evre Alzheimer

İleri evrede hasta devamlı bakıma ve yardıma muhtaçtır. Tuvalete gidemez, yakınlarını tanıyamaz, yardımsız yürüyemez, idrar ve gaita inkontinansı gelişmiş, yemeğini kendi başına yiyemez, konuşmaları kısıtlanmıştır, bazı kelimeleri rastgele kullansa da, uygun bir cümle kuramaz ve kendisini ifade edemez. (71,72)

AH'de son dönemde bilişsel işlevlerdeki bozulmaların giderek artmasına rağmen, ölüm genellikle enfeksiyonlar ve komorbit hastalıklar nedeniyle olur. AH'de ortalama yaşam beklentisi tanı konduktan sonra 5-20 yıl arasında olup ortalama 10 yıldır. (73)

### **2.4.8. Tanı**

Alzheimer hastalığı tanısında en etkili yöntem klinik değerlendirme olup hasta yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ile belirtilerin seyrinin saptanması çok önemlidir. (74)

Klinik değerlendirme ve laboratuvar analizleri ile olası AH tanısı için günümüzde NINCDS-ARDRA kriterleri (Tablo 2) ve DSM-IV kriterleri (Tablo 3) olmak üzere iki farklı tanı seti kullanılmaktadır. Hastalığın kesin tanısı ancak beyin biyopsi örneğinde hastalığa ait patognomonik bulguların gösterilmesiyle konulabilmektedir.

AH tanısında görüntüleme yöntemleri de tanıyı destekleyici olarak kullanılmaktadır. MRG ile entorinal kortekste ve hippokampus atrofinin görülmesi, SPECT ile serebral kan akımının azadığının gösterilmesi ve PET ile temporal bölgede glukoz metabolizmasının azaldığının gösterilmesi tanıyı destekler. (9)

AH tarama testleri içinde en sık kullanılanı Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) testi olup 30 tam puanın dağılımı; 10 puan zaman ve mekan yönelimi, 8 puan lisan, 6 puan

bellek, 5 puan dikkat ve 1 puan görsel mekansal işlevler şeklindedir. Eğitim düzeyi ve zihinsel kapasite farklılıklarından etkilenmesi nedeniyle demans tanısı için duyarlılık ve özgünlüğü düşüktür. (74)

Çizelge 2.2. NINCDS-ARDRA - Muhtemel Alzheimer hastalığı kriterleri (75)

1. Muayene ile gösterilen ve objektif testlerle dokümente edilen demans.
2. Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kötüleşme.
3. Birden fazla bilişsel alanda bozukluk.
4. Bilinç bozukluğu yok.
5. Başlangıç 40 ve 90 yaşları arasında.
6. Bilişsel işlevlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik hastalıklar veya diğer beyin hastalıklarının bulunmaması.
7. Aşağıdakilerle tanının desteklenmesi: Afazi, apraksi, agnozi Günlük yaşam aktivitelerinde bir bozulma ve davranış tarzlarında değişiklik Benzer bozukluklara ilişkin aile öyküsü Uyumlu laboratuvar bulguları (serebral atrofi gibi)

Çizelge 2.3. DSM-IV Alzheimer hastalığı tanı kriterleri (75)

A) Aşağıdaki iki durumla kendini gösteren multiple kognitif bozukluklar
1) Hafıza bozukluğu
2) Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının bulunması a) Afazi b) Apraksi c) Agnosi d) Planlama, organizasyon, sıralama gibi yürütücü fonksiyonların yapılamaması
B) Hastanın bozukluğundan yakındığı bu şikayetlerin günlük hayatını etkilemesi ve fonksiyonlarda başlangıca haline göre giderek azalmanın izlenmesi
C) Kognitif fonksiyonlarda yavaş başlangıçlı ve sürekli bir kaybın olması
D) A1 ve A2 deki kognitif fonksiyon bozukluğunun aşağıdakilerden herhangi birine bağlı olarak oluşmaması
1. Hafıza ve bilinç değişikliğine neden olan diğer santral sinir sistemi hastalıklarının bulunmaması
2. Demansa neden olabilecek sistemik hastalıkların olmaması
3. İlaça bağlı durumlar
E) Semptomların yalnızca delirium sırasında çıkmaması
F) Bozukluğun daha çok diğer eksen I hastalıklarına uymaması (major depresyon, şizofreni gibi)

### 2.4.9. Tedavi

Günümüzde AH'nin tedavisi prognozu yavaşlatmayı hedefleyen semptomatik tedavi seçenekleri; SSS'de azalan asetilkolin miktarını yükselten kolinesteraz inhibitörleri (KE-I) ve NMDA reseptör antagonisti memantindir. (74)

Ancak bu tedaviler küratif olmayıp hastalığın seyrini yavaşlatma amaçlı kullanılırlar. Bu ilaçların amnestik HKB hastalarının AH'ye dönüşümünü de önleyemediği için koruyucu olarak kullanılma endikasyonları da yoktur. (74)

Günümüzde AH'nin ilerlemesini durdurmak, hatta klinik iyileşme sağlamaya yönelik terapötik belirteçler araştırılmaktadır. Beta amiloid ve hiperfosforile taunun oluşumunu, birikerek histopatolojik süreçlere neden olmasını engellemek ve toksik etkilerini önlemek amacıyla geliştirilen amiloid antikorları ile ilgili çalışmalara yoğunlaşılmıştır. Çalışmaların odak noktası Alzheimer hastalığının erken evrede tanınması ve yeni tedavi hedeflerine yönelik biyobelirteçler bulmaktır. (74)

AH gelişimine neden olan patolojik süreçlerin metabolik disfonksiyon zemininde geliştiğini gösteren hayvan çalışmalarından sonra insanlarda AH ile metabolizma arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da erken tanı ve etkin tedaviyi mümkün kılacak biyobelirteçleri bulma hedefindedir. Bizim çalışmamız da bu hedef doğrultusunda planlanmıştır.(75)

### 2.5. Alzheimer Hastalığı ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, canlı organizmalarda protein, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) gibi biyolojik yapılara, serbest radikallerin aktivite fonksiyonlarına zarar verir. Oksidatif stres, canlı organizmaların oksidatif ve antioksidatif mekanizmaları arasındaki dengeyle karakterizedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretim ve detoksifikasyonu arasındaki bir dengesizliktir. En büyük oksijen kaynağı olduğu için doku, oksidatif strese oldukça duyarlıdır (2,3)

Prooksidan ve anti-oksidan moleküller arasındaki dengesizlik oksidan maddelerin ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve anti-oksidanların ise aksine azalmasına yol açabilmektedir (7). Artmış total oksidan status (TOS), artmış oksidatif stres indeksi (OSI),

azalmış total anti-oksidan status (TAS) ve TOS/TAS arasındaki dengesizliğin Alzheimer etyopatogenezinde klinik bulgulardan bağımsız olarak önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (7-9).

Thiol/disulfid homeostazı (TDH) anti-oksidan korunma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücrel aktivitede kritik role sahiptir (10,11). Daha önceleri prediabet, otoimmün subklinik hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi), polikistik over sendromu, Kırım Kongo hemorajik ateşi, ani sensorinöral işitme kaybı, prematür ovarian yetmezlik gibi birçok farklı hastalıkta TDH'nin etyopatogenetik rolü araştırılmıştır (12-15). Bu homeostazın immün etyopatogenezde çok önemli rol oynadığı ve TDH'ndeki dengesizliğin oksidatif stres ve doku inflamasyonu aracılığıyla hastalığı tetiklediği düşünülmektedir.

AH' larında bilişsel ve davranışsal bozukluğa yol açan nihai ortak yol beyinde seçici hücrelerin kaybıdır. Ancak, beyinde seçici hücre kaybına neden olan faktörler hala bilinmemektedir. Birçok çalışma, stresin AH' da nöronal dejenerasyona yol açtığını ve AH 'nın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (1,3-9). Son çalışmalar, oksidatif stresin, Alzheimer hastalığının patogenezinin altında yatan moleküler değişikliklerden biri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, Alzheimer hastalığının erken evresinde görülen Hafif Kognitif Bozukluk ve Erken Evre Alzheimer Hastalarda yeni yöntemi kullanılarak Dinamik Tiyol-Disülfid homeostazisi, İskemi Modifiye Albümin ve Seruloplazmini araştırdık.



Şekil 2.1. Oksidatif denge

## 2.6. Tiyol Disülfid Dengesi

Tiyol; hücrelerde herhangi bir Oksidatif Stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril grubunu içeren organik bir bileşiktir. Vücudun defansif protein mekanizmaları arasında yer alan sistein, içerdiği işlevsel tiyol grubu ile oksidatif hasarı önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Bu defansif işlevler, genellikle tiyoredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde yer alan sistein depoları ve düşük moleküler ağırlığa sahip tiyol glutasyon aracılığıyla gerçekleştirilmelerine göre değerlendirilirler. İlaveten, tiyol direk olarak hücreler arası ortam ile iletişim halinde olabilmesine rağmen protein işlevinde direk olarak yer almayan protein yüzeylerinde yer almaktadır. Oksidatif hasara karşı hücrenin korunması işlevi, düşük ağırlıklı tiyol ve sistein depoları ile gerçekleşmektedir. Bu depolar tiyoredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde bulunurlar. Tiyol, protein aracılığıyla gerçekleşen hücreler arası antioksidant defansif mekanizmalarında bulunur. Ayrıca hücrenin, hücreler arası kısımları ile iletişim halinde olan fakat tiyol protein işlevinde yer almayan hücrenin dış yüzeyinde bulunan tiyoller de mevcuttur.

## 2.7. İMA (İskemi Modifiye Albümin)

Bir Oksidatif Stres ürünü olan İskemi Modifiye Albümin (İMA); albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallere bağlı olduğu bölgedir (9). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler bu transisyon metallere albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır ve böylece yapısında değişiklik meydana gelen bu albümine İskemi Modifiye Albümin denir (10-12). Oksidatif Stres AH patogenezinde önemli bir rol oynayabilir ve AH' da oksidatif stres tutulumu birçok bilimsel gözlemlerle desteklenmiştir. Oksidatif hasar, antioksidan sistemlerin aktivitesindeki değişiklikler, mitokondriyal bozukluklar ve oksidatif stres ile amiloid plaklar arasındaki bağlantıları gösteren çeşitli raporlar vardır. Bir Oksidatif Stres ürünü olan İMA, Alzheimer hastalarının tanı, izleme ve risk değerlendirmesi için yararlı olabilir. Laboratuvarlarda hızlı ve etkin bir şekilde ölçülebilmesi ve yüksek prediktif değeri İMA' nın avantajlarıdır. (77)

## 2.8. Seruloplazmin

Ceruloplazmin (Cp) ilk olarak 1948 yılında tarif edilmiştir. Bu molekül ağırlığı 120 kDa olan iri globüler bir proteindir(3). Hepatik parankimal hücrelerde eksprese edilir ve altı bakır atomu içerir. Toplam serum bakırının yaklaşık % 95'ini içerir ve içerdiği bakır atomları nedeniyle mavi renktedir.

Cp'nin birincil fizyolojik rolü, plazma redoks reaksiyonlarının birleşmesidir(4). Cp, iyonik demir durumunu yeniden yönlendirmede hayati öneme sahiptir(3).  $Fe^{2+}$ 'nin  $Fe^{3+}$  a oksidasyonunu sağlar, böylece demir, toksik demir ürünleri olmadan transferrine bağlanır. Bu, Cp'nin ferrokسيداز aktivitesini, metabolizmada bakır taşıma işlevine ek olarak ferrokسيداز aktivitesi olduğunu da gösterir. Aynı zamanda ferrokسيدaz olarak da anılan Cp, ferröz demire, polifenoller ve poliaminlere (p-fenilenediamin ve o-dianisidin gibi) karşı oksidaz aktivitesi gösterir. Bununla birlikte, ferröz demir Cp'nin biyolojik bir substratı olarak kabul edilir; Cp'nin ferröz demir için afinitesi diğer substratlar için olan afinitesinden daha büyüktür.

Bir ferrokسيدaz olarak rolünün yanı sıra, seruloplazmin bir akut faz proteindir(4,7). Ayrıca, Cp farklı katalitik aktiviteler de gösterir. Örneğin, Cp'nin glutatyon perokسيدaz ve NO-okسيدaz aktiviteleri olduğu belirtilmektedir(2). Cp bir antioksidan protein olarak bilinir. Oksidasyon ürünlerinin üretimi ile, plazmadaki artan oksidatif stresi telafi etmek için serum Cp düzeyi artar. Ek olarak, Cp bir pro-oksidan protein olarak kabul edilmiştir. İyi tanımlanmış deneysel çalışmalarda, Cp'nin ferrokسيدaz aktivitesinin, özellikle düşük yoğunluklu lipoproteinler olmak üzere makromoleküllerde oksidatif hasara neden olabildiği gösterilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi

Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği'ne 2017-2018 tarihleri arasında başvuran yaşları 55-88 arasında değişen bireyler arasından erken evre AH grubu, Peterson kriterlerine göre HKB tanısı alanlardan HKB grubu ve belirlenen kriterleri sağlayan bireylerden kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur.

AH grubuna dahil edilmek için dikkate alınan kriterler:

1. NINCDS-ARDA tanı kriterlerine göre erken evre AH tanısı almış olmak
2. DM, metabolik sendrom, kronik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmamak

HKB grubuna dahil edilmek için dikkate alınan kriterler:

1. Peterson tanı kriterlerine göre HKB tanısı almış olmak
2. DM, metabolik sendrom, kronik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmamak

Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmek için dikkate alınan kriterler:

1. Nöroloji polikliniğine başvurup nörolojik hastalık tanısı almamış olmak
2. Çalışmaya katılmak için yapılan MMDD testinden tam puan almış olmak
3. DM, metabolik sendrom, kronik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmamak
4. Kronik ilaç kullanım öyküsü olmamak

Sözel olarak da bilgilendirilen gönüllülerin araştırmaya katılmaya razı olduklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile olurları alındı. Araştırma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29.12.2017 tarihli toplantıda 340 sayılı karar numarası ile onay alınmıştır.

### **3.2. Kan Örneklerinin Toplanması**

Çalışmaya katılan gönüllülerden 8-12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan venöz kan örnekleri mümkün olduğunca kısa sürede laboratuvara ulaştırılıp santrifüj edilerek serumları eppendorf tüplerine ayrılıp analiz edilinceye dek  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  derin dondurucuda saklandı.

### **3.3. Kan Analizleri**

Serum IMA, tiol disülfid, seruloplazmin düzeyleri Kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Ölçüm için Cobas 501 otomatik analizör cihazında kolorimetrik olarak analiz edildi.

### **3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi**

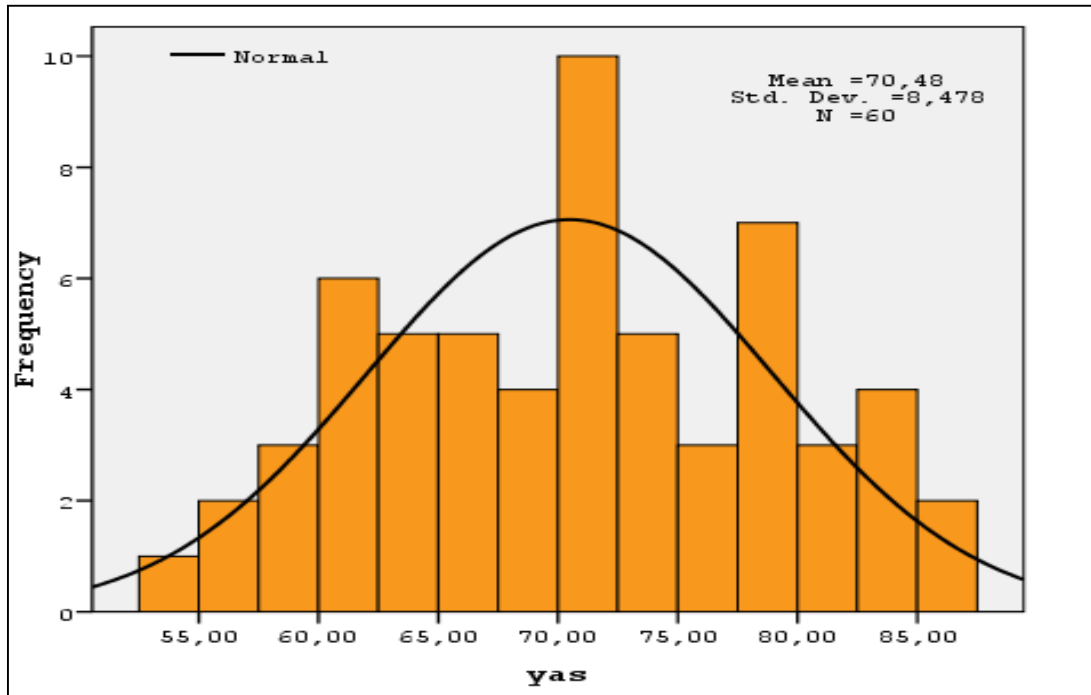
#### **3.4.1. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi**

SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama değer ve standart sapma değerleri verilerek gösterildi. Demografik ve antropometrik değerlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Değerlendirmelerde 2 grup arasında anlamlı fark olup olmadığına bakmak için Mann whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık sınırı  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Antropometrik Veriler

- İstatistiksel analizinizin dağılımını belirlemek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Buna göre tüm değerler 0.05'in üzerinde olduğu için dağılımımız normal olarak değerlendirildi. Bu yüzden, 2 grup arasında anlamlı fark olup olmadığına bakmak için Independent Sample Mann Whitney U testi kullanıldı. (Şekil 4.1 )



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları (Shapiro-Wilk Testi;  $p > 0.05$ )

Çizelge 4.1. Erken Evre Alzheimer Hasta Grubu (EEAH), Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının sonuçlarının karşılaştırılması

	EEAH (Mean ± SD)	HKB ( Mean ± SD)	Kontrol (Mean ± SD)
Albümin	4,28±0,57	4,94±0,40	5,15,±0,67
İMA	0,40±0,020	0,38±0,059	0,37±0,041
İMAR (İMA/Albümin)	0,160±0,025 <sup>a</sup>	0,18±0,03	0,19±0,06
Ferroksidaz	634,82±136,24	630,48±110,67 <sup>c</sup>	619,85±134,96
Nativ tiyol	249,70±89,28 <sup>a,b</sup>	287,72±77,82	377,82±50,88
Total tiyol	293,89±88,97 <sup>a,b</sup>	331,83±82,06	418,98±52,50
Disülfid	22,09±7,17	22,05± 5,26	20,57±4,43
%SS/ Nativ Tiyol	10,55±8,17 <sup>a,b</sup>	8,33±3,45	5,53±1,34
%SS/ Total Tiyol	8,18±4,13 <sup>a,b</sup>	7,01±2,30	4,95±1,08
% Nativ tiyol / Total tiyol	83,63±8,27 <sup>a,b</sup>	85,96±4,61	90,09±2,17

HKB: Hafif kognitif bozukluk, EEAH: Erken Evre Alzheimer Hastalığı, İMA: İskemi modifiye albümin, -S-S-: Dinamik disülfid, -SH :Nativ tiyol, -SH + -S-S-: total tiyol

<sup>a</sup> p< 0.05 Erken evre Alzheimer Hastalığı (EEAH) bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> p< 0.05 Erken evre Alzheimer Hastalığı (EEAH) bulguları ile Hafif Kognitif Bozukluk Bulguları (HKB) ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup> P< 0.05 Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bulguları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#### 4.2. Erken Evre Alzheimer Hasta Grubu, Hafif Kognitif Bozukluk Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının Sonuçlarının Karşılaştırılması

Alzheimer hastalarında Erken Evre Alzhmeimer (EEAH) Bulguları, Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bulguları ile karşılaştırıldığında Nativ tiyol, Total tiyol, % SS/Nativ Tiyol, % SS/Total Tiyol ve % Nativ Tiyol/ Total Tiyol parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p< 0.05).

Alzheimer hastalarında Erken Evre Alzhmeimer (EEAH) Bulguları, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Native Tiyol, Total Tiyol, % SS/ Nativ Tiyol, % SS/ Total Tiyol ve %

Nativ Tiyol/ Total Tiyol parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ( $p < 0.05$ ).

Alzheimer hastalarında Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bulguları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece, Ferroksidaz parametresinin değeri 0.05'den küçük olduğu için anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

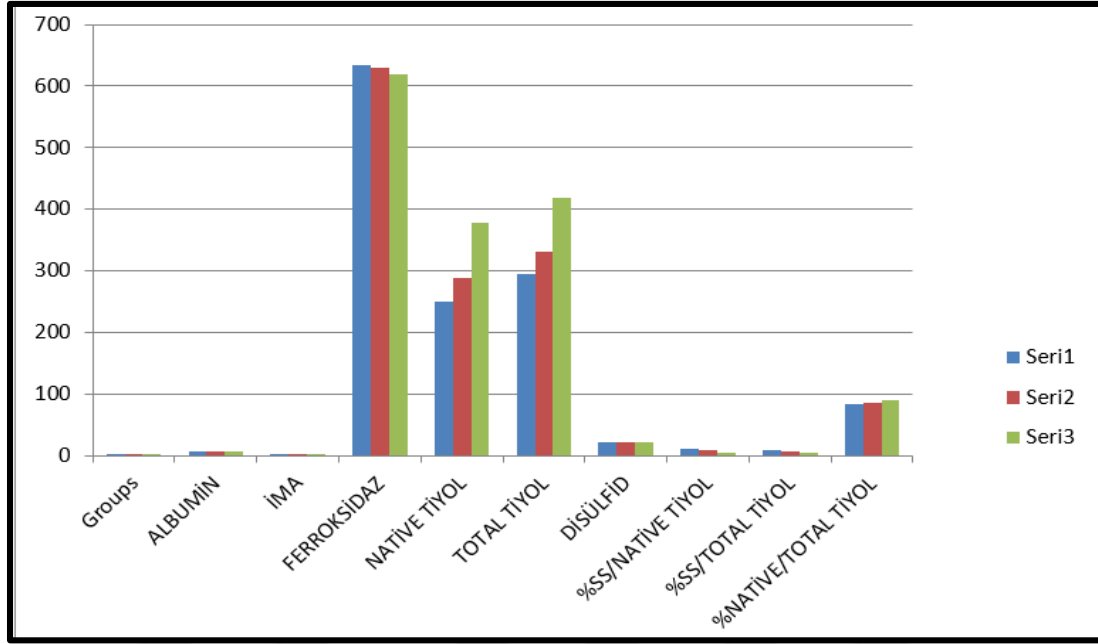
Erken Evre Alzheimer grubu, Hafif Kognitif Bozukluk grubu ve kontrol gruplarına ait çalışılan Oksidatif Stres biyobelirteçleri olarak düşünülen Albümin, Klasik İMA, Ferroksidaz, Nativ Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, %SS/Native Tiyol, %SS/ Total Tiyol, % Nativ Tiyol/Total Tiyol değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve Mann Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırmalara ait p değerleri tablo 1'te gösterilmiştir.

Serum Native Tiyol seviyeleri EEAH grubunda  $249,70 \pm 89,28$ , HKB grubunda  $287,72 \pm 77,82$ , kontrol grubunda  $377,82 \pm 50,88$  olarak tespit edilmiştir.

Serum Total Tiyol seviyeleri EEAH grubunda  $293,89 \pm 88,97$ , HKB grubunda  $331,83 \pm 82,06$ , kontrol grubunda  $418,98 \pm 52,50$  olarak tespit edilmiştir.

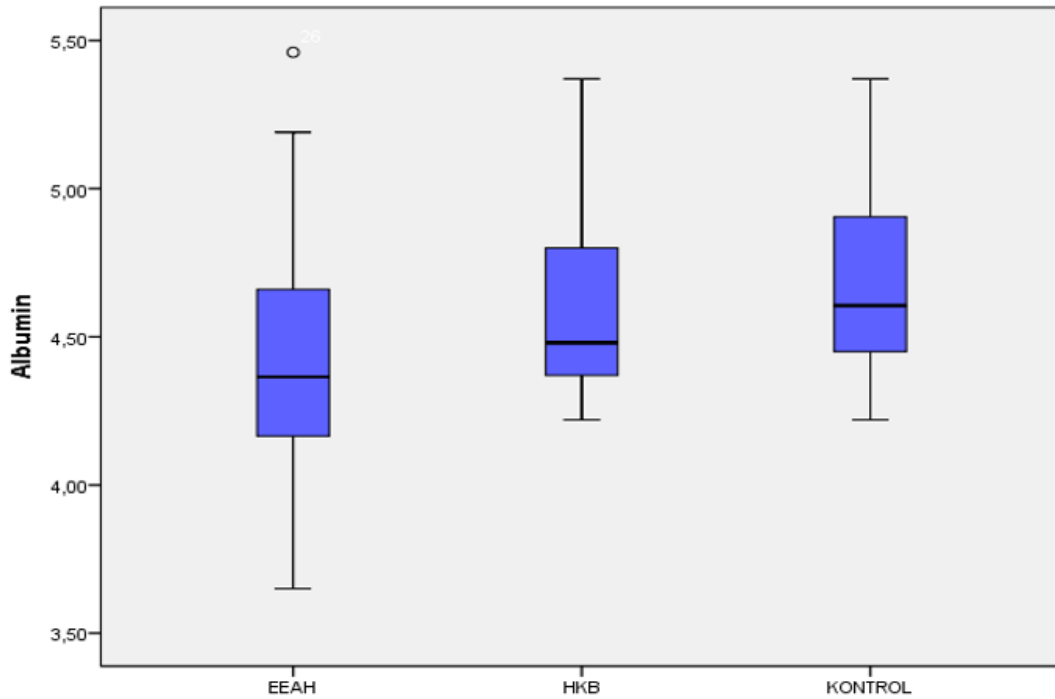
Serum İMAR seviyeleri EEAH grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

İlerleyen bölümlerde analiz sonuçları; bilişsel bozulmanın sırasıyla normal yaşlılık, HKB ve EEAH olmak üzere giderek arttığı bir süreci izlediği varsayılarak bu süreç üzerinden değerlendirilecektir.

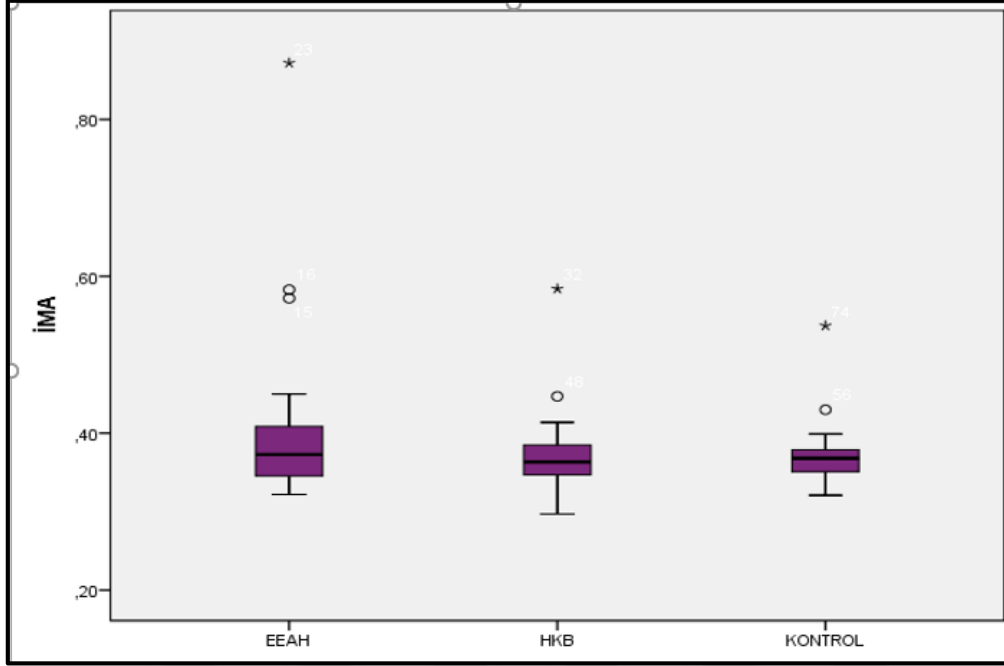


Seri 1 : Erken Evre Alzheimer Hastalığı (EEAH)  
 Seri 2 : Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)  
 Seri 3 : Kontrol

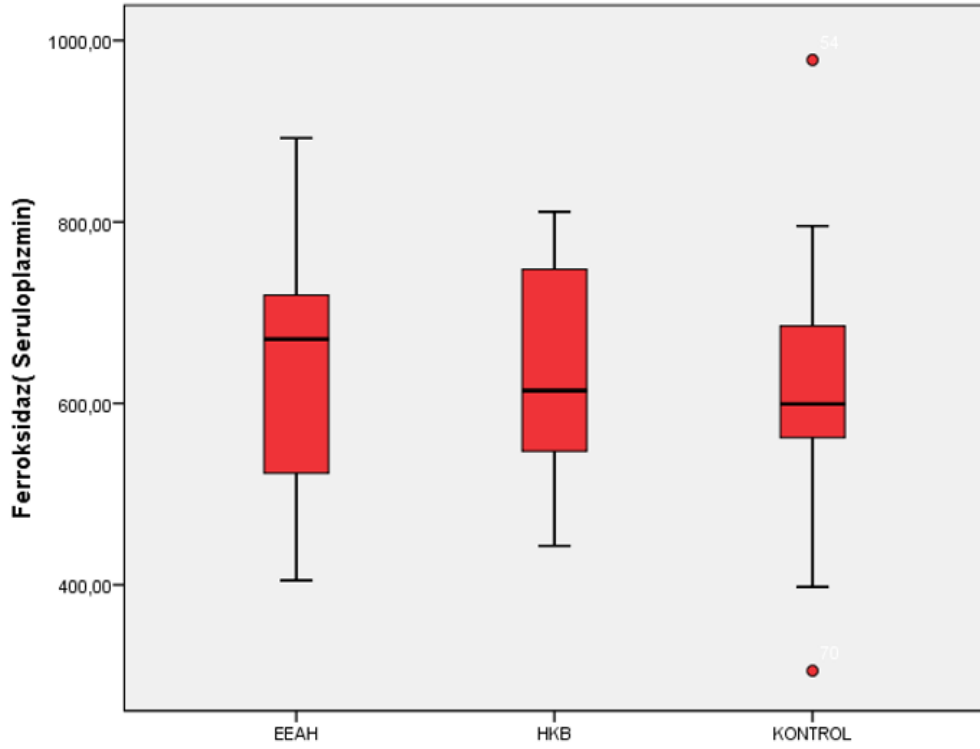
Şekil 4.2. Erken Evre Alzheimer Hasta (EEAH) Grubu, Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının Sonuçlarının Karşılaştırılması



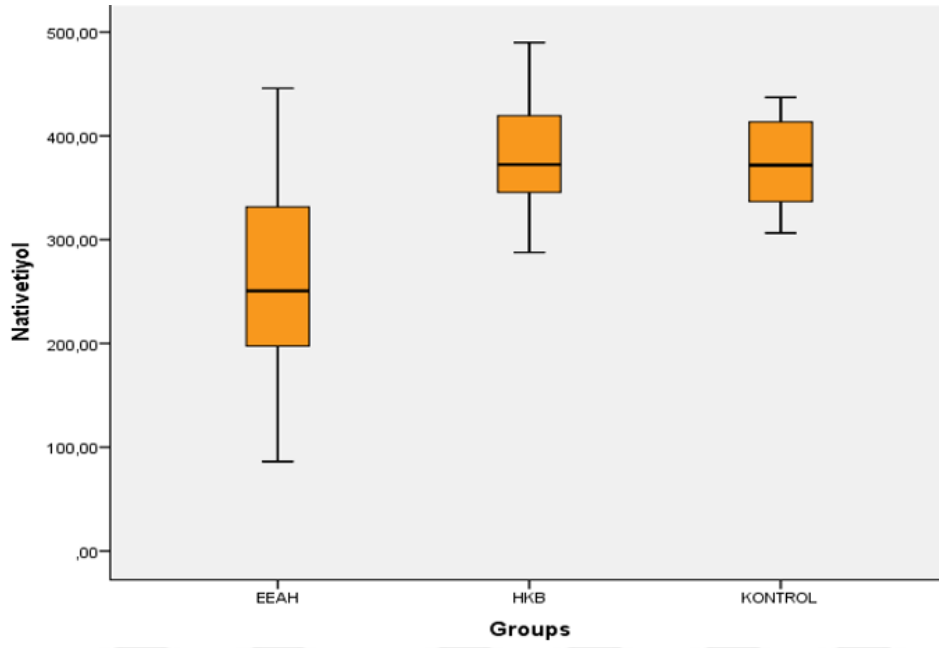
Şekil 4.3. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Albümin düzeyleri box-plot grafiği



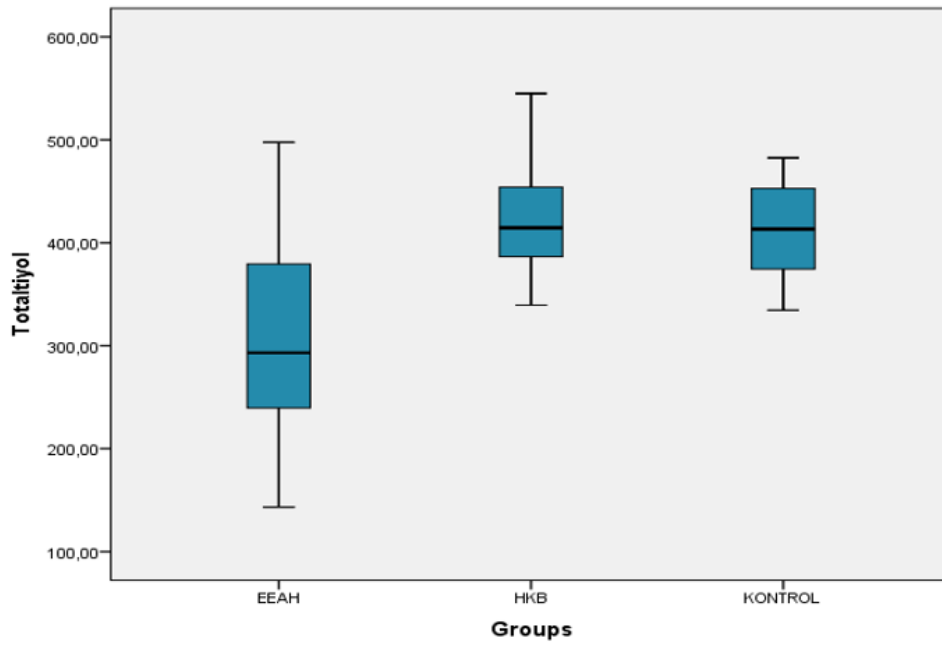
Şekil 4.4. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum İMA düzeyleri box-plot grafiği



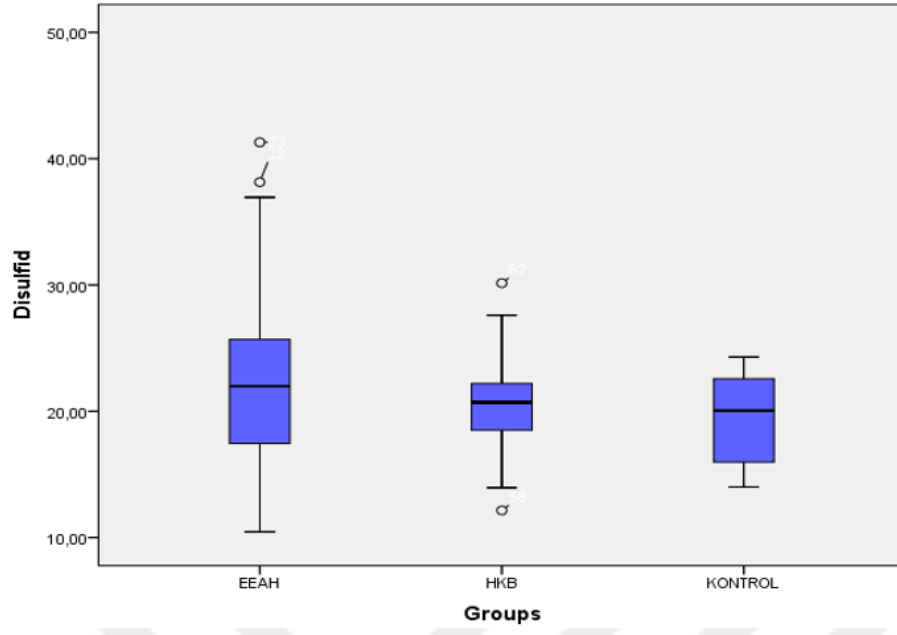
Şekil 4.5. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Ferroksidaz düzeyleri box-plot grafiği



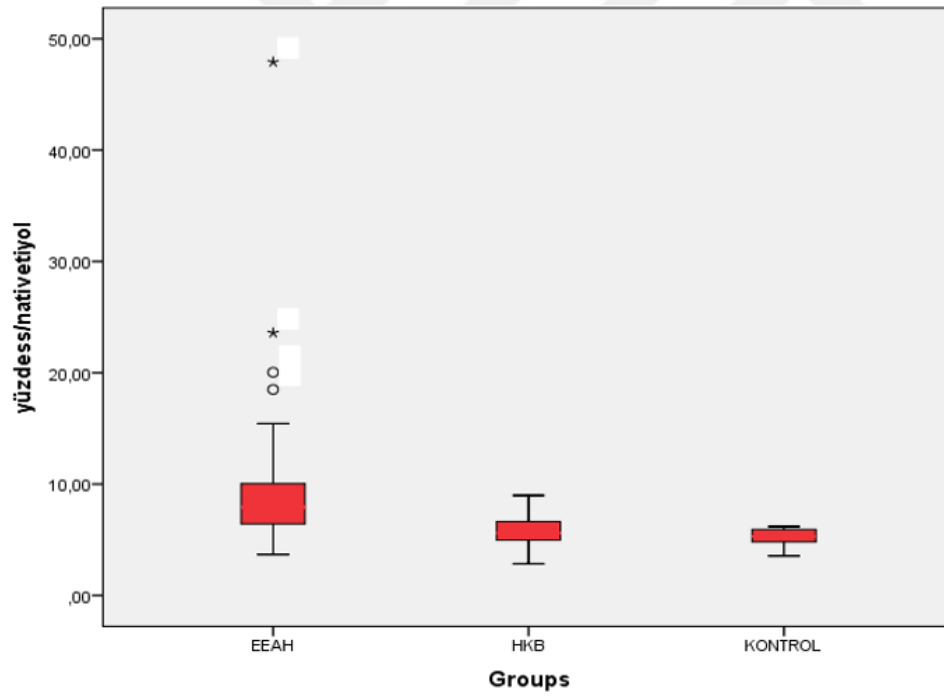
Şekil 4.6. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Nativ Tiyol düzeyleri box-plot grafiği



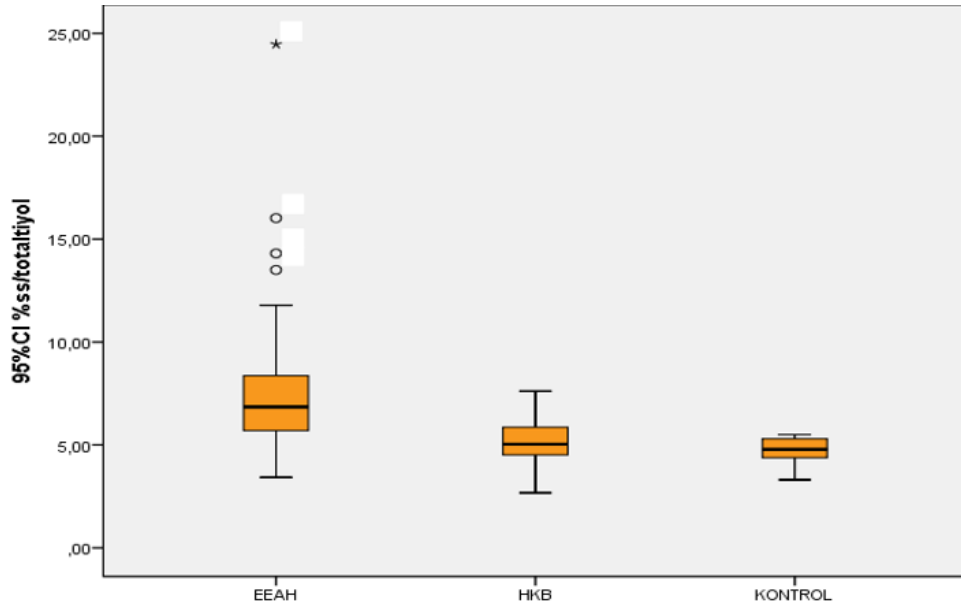
Şekil 4.7. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Total Tiyol düzeyleri box-plot grafiği



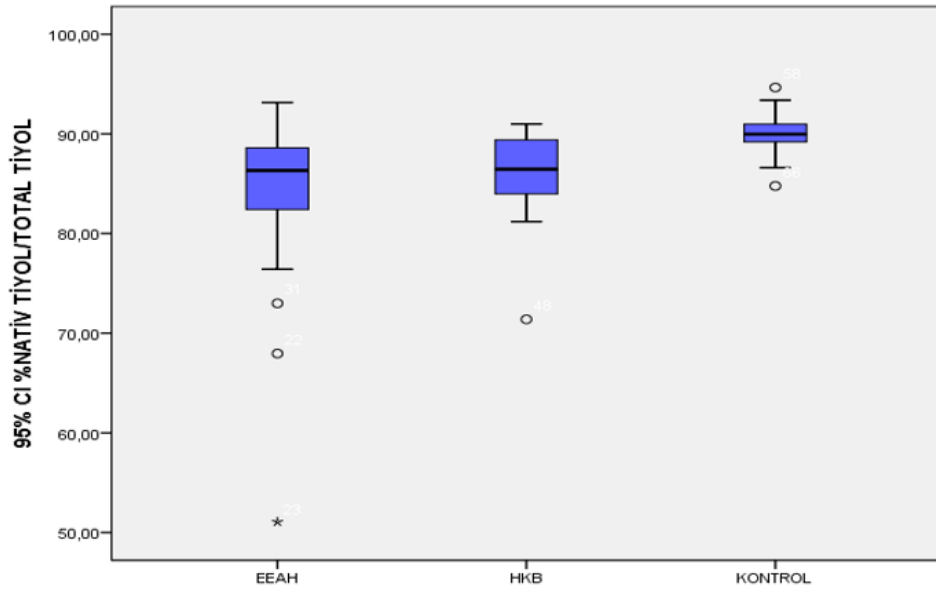
Şekil 4.8. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum Disülfid düzeyleri box-plot grafiği



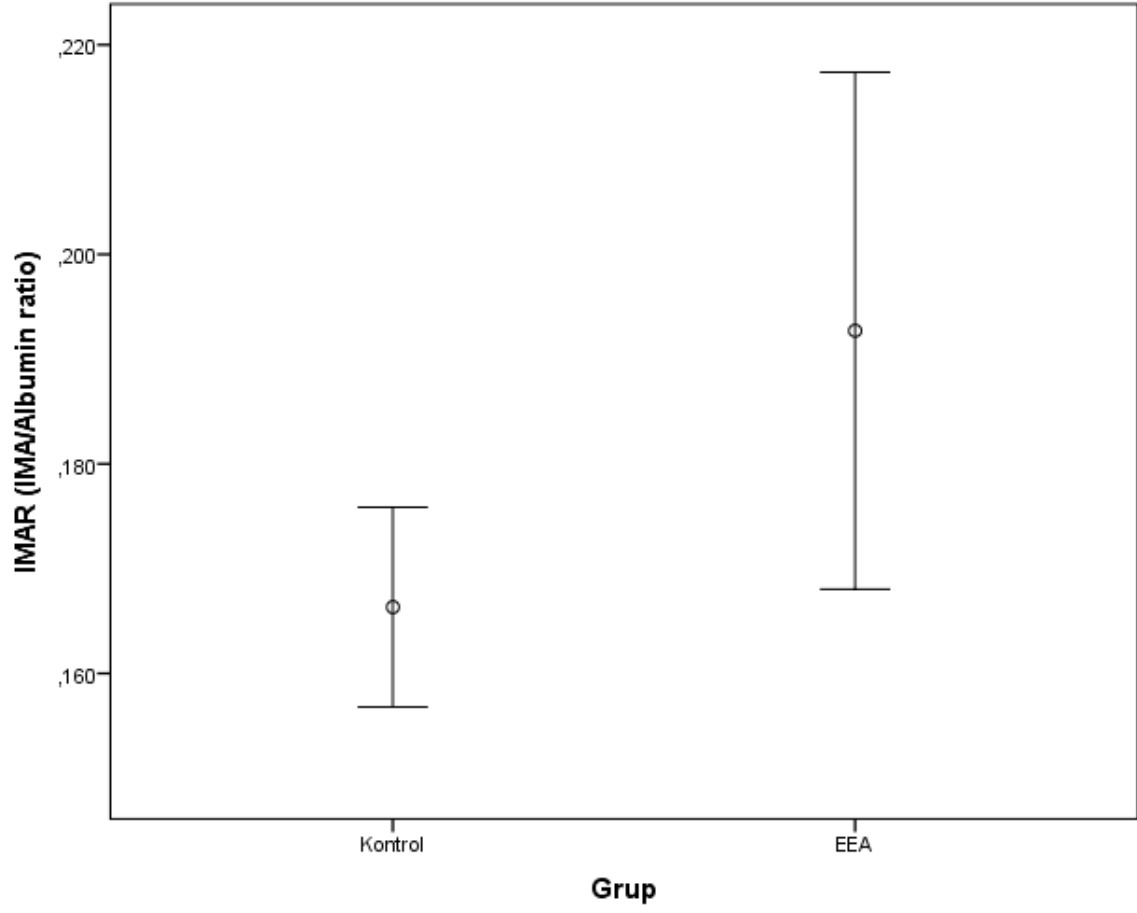
Şekil 4.9. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum %SS/ Native Tiyoil düzeyleri box-plot grafiği



Şekil 4.10. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum %SS/ Total Tiyoil düzeyleri box-plot grafiği



Şekil 4.11. EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum %Native Tiyoil/ Total Tiyoil düzeyleri box-plot grafiği



Şekil 4.12. EEAH ve Kontrol grupları için serum İMAR ( İMA/ Albümin) düzeyleri box-plot grafiği



## 5. TARTIŞMA

Günümüzde önemli bir biyopsikososyal sorun haline gelen, gelişen sağlık ve yaşam koşulları nedeniyle yaşlı popülasyonun genel popülasyon içindeki payının artışına bağlı olarak görülme sıklığı artan Alzheimer hastalığının ne yazık ki erken tanı ve etkin tedavi olanakları çok kısıtlıdır. AH tanısı kesin olarak değil, mümkün ve olası AH olarak klinik kriterlere göre konmakta olup tedavisi ise prognozu yavaşlatma ve semptomatik tedaviyle sınırlıdır ve hastalığın patofizyolojisi de henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır.

AH'da nörobiyolojik değişikliklerin klinik semptomların ortaya çıkışından yıllar önce başladığı tespit edilmiştir. Hastalığın başlangıç evrelerinde oluşan temel hücresel düzeydeki değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik olarak tanımlanmasına ilişkin önemli çalışmalar olsa da elde edilen bilgiler yetersiz kalmaktadır. Günümüzde yürütülen ve sonuçlanan araştırmaların pekçoğu Alzheimer Hastalığının erken evrede tanınmasına yönelik biyobelirteçleri tespit etmek ve bu sayede hastalığın patofizyolojisinin açığa çıkarılarak, hem koruyucu önlemlerin alınması hem de yeni tedavi hedeflerine ulaşılabilmesine olanak sağlanmasını amaçlamaktadır.

Oksidatif stres AH'nın etyopatogenezinden sorumlu tutulan pekçok olası faktörden biridir (1,3-9,15-19). Oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkan değişiklikler pekçok araştırmaya konu olmuş ve oksidatif hasarın AH oluşumu ve gelişimindeki rolü ortaya konmaya çalışılmıştır.

Simith ve ark. (20) beynin frontal ve oksipital alanında yüksek seviyelerde oksit proteinleri bulmuşlardır. Meccocci ve ark. (9) nükleer ve mitokondriyal DNA'da DNA oksidasyonunun bir belirteci olarak kullanılan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeylerinin AH'de yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buna ek olarak, AH'da lipit peroksidasyonu artışını gösteren çalışmalar vardır (21-24). Hernanz ve arkadaşları (25) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, düşük molekül ağırlıklı tiyollerden biri olan sisteinil glisin plazma düzeyi, AH'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşüktür. Ek olarak, McCadden ve ark. (26), düşük moleküler ağırlığa sahip tiyollerden biri olan homosisteinin, plazma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış olduğunu ve hiperhomosisteininin AH için bağımsız bir faktör olduğunu bulmuşlardır (26). AH'nın klinik tanısından önce nörolojik değişiklikler başlamaktadır. Bu nedenle, hastalığın klinik bulguları görülmeden

önce AH' na ilerleyecek hastaları belirlemek için kullanılabilir herhangi bir biyobelirteç olup olmadığını belirlemek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Hafif bilişsel bozukluk tanısı alan hastaların kan, BOS ve idrarında bazı oksidatif stres belirteçleri saptanmış ve bu belirteçler normal yaşlı bireylerdeki düzeylerle karşılaştırılmıştır. Dahası, bu tür çalışmalar, AH 'nin gelişmesinden önce artan beyin oksidatif hasarının, gelecekte AH geliştirecek hastalarda ortaya çıktığını göstermiştir; Bu nedenle, bu moleküller AH için tahmini belirteçler olarak kullanılabilir (27-29). Bu çalışmalara dayanarak, oksidatif stresin birincil neden mi yoksa sadece nörodejeneratif sürecin aşağı yönlü bir sonucu mu olduğu açık bir soru olmasına rağmen, oksidatif stresin AH'nin birincil nedenlerinden biri olduğu düşünülmüştür.

Biz de bu çalışmamızda AH'nin erken tanısı ve yeni tedavi hedeflerine yönelik aday biyobelirteçler olarak, daha önce çalışılmamış olan oksidatif streste önemli Tiyol Disülfid Dengesi, İskemi Modifiye Albümin ve Seruloplazmin düzeylerini incelemeyi amaçladık. Bu çalışmada sözü edilen oksidatif stres belirteçlerini, AH'nin öncülü olarak kabul edilebilecek Hafif Kognitif Bozukluk hastalarında ve Erken Evre Alzheimer hastalarında çalışarak, bilişsel fonksiyon bozukluğunun farklı evrelerinde ve hastalığın progresyonu ile bu parametrelerin değişimini incelemeyi hedefledik.

Daha önce yapılan çalışmalarda, tiyol kimyasının daha önemli hale geldiği gösterilmiştir. Tiyoller, vücuttaki en önemli reduktan moleküllerdir. Organizmada oluşan ROS'lar fazla elektronlarını tiyollere aktararak okside etmekte ve böylece disülfid bağları oluşmaktadır. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı antioksidan korunma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz gibi proseslerde kritik öneme sahiptir. Biz çalışmamızda, organizmada çok önemli olan bu dinamik redoks sistemini değerlendirmek üzere, plazmada Dinamik Tiyol-Disülfid homeostazisini ölçerek, AH' nin etkilenip etkilenmediğini araştırmak istedik.

Bu çalışma, yeni otomatik kolorimetrik yöntemle Hafif Kognitif Bozukluk hastaları ve Erken Evre Alzheimer Hastalarının serumundaki Dinamik Tiyol-Disülfid homeostazisini değerlendiren ilk çalışmadır. Alzheimer Hastaları ve sağlıklı bireylerin serumundaki Total Tiyol, Nativ Tiyol ve Dinamik Disülfid bağ miktarlarını, organizmada önemli ve dinamik bir redoks sistemi olan Tiyol / Disülfür mekanizmasını objektif olarak gösteren yeni bir yöntemle ölçtük. Bu parametreleri kullanarak  $\frac{-S - S-}{-SH} \times 100$ ,  $\frac{-S - S-}{-S - S + -SH} \times 100$  /  $\frac{-S - S + -SH}{-S - S + -SH}$  oranlarını inceledik.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem EEAH hem de HKB gruplarında Total Tiyol ve Nativ Tiyol düzeyleri daha düşük bulunmakla birlikte, istatistiksel anlam sadece Alzheimer Hastaları ile sağlıklı kontrollerin düzeyleri arasında gösterilebilmiştir. Ayrıca %SS / Nativ tiyol ve %SS / Total tiyol oranları incelendiğinde istatistiksel olarak, kontrol grubuna göre HKB ve EEAH gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme dikkati çekmektedir. HKB ve EEAH hastalarından oluşan gruplar arasında da anlamlı bir fark söz konusudur. Çalışmamızın sonuçlarına göre, Dinamik Tiyol / Disülfid homeostazisinin AH' da etkilendiğini söylemek ve bilişsel fonksiyon kaybının derecesi ile bu oranlardaki değişikliği ilişkilendirmek mümkün gözükmemektedir. Bu değişimlerin, hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği ve bu parametreleri ölçmenin bilişsel fonksiyon kaybını değerlendirmek için kullanılabileceği öngörülebilir.

Seruloplazmin'in birincil fizyolojik rolü plazma redoks reaksiyonlarının birleşmesidir. Seruloplazmin demirin iyonik durumunun düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir. Ferroksidaz olarak Seruloplazmin ferröz demir, polifenoller ve poliaminlere karşı oksidaz aktivitesi gösterir.

Rosanna Squitti ve ark. yaptığı çalışmada tüm bakır analizleri Alzheimer hastalarında yüksek bulunmuştur. Alzheimer'de seruloplazmin'e bağlı olmayan bakır fraksiyonu değişmiştir.(77).

Bizim çalışmamızda seruloplazminin ferroksidaz aktivitesi ölçülmüş, HKB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. EEAH da yine ferroksidaz aktivite yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Albümin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Albümin 6.5 kDa ağırlığında olup yarı ömrü 19-20 gündür(76). Kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>2+</sup> ve K<sup>+</sup>) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar(78). Aynı zamanda dolaşımda endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddeler için taşıyıcı ajandır. Albümin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co<sup>2+</sup>),nikel (Ni<sup>2+</sup>), bakır (Cu<sup>2+</sup>) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir(79). Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albüminin N terminal ucu modifiye olarak

Co+2, Ni+2, Cu+2 gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır(80-82). Albüminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür(78,83). ACB testi Bar-Or ve arkadaşları tarafından 2000'li yıllarda saptanmıştır(84). İMA'nın referans aralığı 52.76-116.56 U/mL olarak belirlenmiştir(79). İMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda İMA total albüminin %1-2'si iken iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir(79).

Albümünde 1 g/dL'lik bir değişiklik İMA seviyesinde %2.6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır (85). İMA yalnızca miyokart değil diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek Oksidatif Strese bağlı oluşmaktadır(79). Serum İMA düzeyi kardiyak dışı iskemili hastalıklar, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, ileri evre böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, infeksiyon ve periferik damar hastalıklarında artar(79,86). İMA immün sistem bozuklukları, gastrointestinal hastalıklar ve iskemik olmayan kalp hastalıklarında artmaz(79). Akut iskemik inme hastalarında İMA anlamlı yüksek bulundu ve tiobarbitürik asid-reaktif madde (TBARS) ve İMA arasında pozitif ilişki vardı(87). Sklerodermalı hastalarda Oksidatif Stres biyobelirteçleri artmıştır. Sistemik skleroz hastalarında İMA anlamlı yüksek bulundu(88). Sharma ve arkadaşları yaptığı çalışmada son safha böbrek hastalığında mortaliteyi saptamada İMA > 95 kU/L değerinde duyarlılığı %76 ve özgüllüğü %74; cTnT > 0.06 ng/mL değerinde ise duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %72 olarak tespit edildi(89). İMA DM tip 2, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom (MS) gibi obezite ile ilişkili hastalıklarda da artar. Obezite Oksidatif Stres sonucu adipoz dokunun kronik inflamasyonudur ve adipoz dokunun kötü oksijenizasyonu sonucu hipoksi gelişir. Obez kişiler iskeminin yüksek riskine sahiptir. Mehmetoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obez kişilerin İMA düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksektir(90). İMA ve vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, insülin, homeostasis model assessment insulin direnci (HOMA-IR), trigliserid arasında pozitif ilişki, HDL arasında negatif ilişki bulunmuştur. İMA obez bireylerde koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörü olarak düşünülmüştür. Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, okside-LDL (ox-LDL), ox- LDL otoantikorları, hs-CRP ve İMA hiperkolesterolemi hasta grubunda yüksek ve total kolesterol, LDL kolesterol, ox-LDL antikorları, hs-CRP ve İMA arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (91). Proteinlerin oksidatif

modifikasyonu değişik metabolik bozuklukların oluşumunda önemli rol oynar. Proteinlerin modifikasyonu MS prevalansının artışı ile bağlantılıdır. Proteinlerin oksidasyonu hipertansiyon, dislipidemi, DM ve obezite de rol oynamaktadır. Yapılan çalışmada MS'de İMA artmış olarak belirlenmiştir (92). MS gibi düşük dereceli inflamatuvar ve periferel oksijen yetersizliğinin olduğu subklinik durumlarda İMA artmaktadır(93). Piwowar ve arkadaşları yaptığı çalışmada mikro ve makroanjyopatili DM hastalarında İMA sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı zaman yüksek bulunmuş, fakat anlamlı fark yokmuş(83). İMA diyabet hastalarında ve kötü glisemik kontrolde anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve HbA1c ile anlamlı ilişkiye sahip bulunmuştur.

Bazı çalışmalar İMA'nın kardiyak iskemi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir(94). Bazı çalışmalarda yüksek negatif prediktif değer, İMA'nın tek başına veya diğer belirteçlerle kombine olarak, acil serviste akut koroner sendromları engellemede yararlı olabileceğini göstermektedir (95). Diabetes Mellitus, Metabolik Sendrom, böbrek hastalığı, polikistik over sendromu ve travma gibi diğer ekstrakardiyak durumlarda artmış İMA düzeyleri bildirilmiştir (96,97,98,99,100). Bu çalışmalara ek olarak, yapılan araştırmalar, serum İMA konsantrasyonlarının inme sonrası akut olarak anlamlı derecede arttığını göstermiştir (101,102,103). Bu sonuçlar, beyin felcini nispeten hızlı bir şekilde teşhis etmek için İMA'nın iyi bir biyolojik belirteç olarak değerlerini güçlü bir şekilde göstermektedir.

Murat Can ve arkadaşları tarafından İMA seviyeleri daha önce AH'de araştırılmış, AH ve kontrol grubu arasında İMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma bulunmuştur. Bu artış, plazmada albümin molekülünün esas olarak AH'da meydana gelen oksidatif stres ile değiştirildiğini göstermiştir. AH'da oksidatif stres ve İMA düzeyleri yükselmektedir. Bizim çalışmamızda İMA seviyeleri Hafif Kognitif bozukluk ve Erken Evre Alzheimer Hastalığına doğru belli oranlarda yükseliş göstermiş olmasına rağmen, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grup sayıları artırılarak ya da ileri evre AH da çalışmaya dahil edilerek İMA düzeylerinin yeniden ölçülmesi ve bilişsel fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirilmesi yeni bir çalışma ile ortaya konabilecek bulgulardır. Bununla birlikte, AH öncesinde, AH sırasında artmış İMA seviyelerine yol açan mekanizmaları anlamak için büyük prospektif çalışmalara gereksinim vardır (103).



## 6. SONUÇ

Çalışmaya katılan tüm Alzheimer hastaları ve sağlıklı gönüllülerin serumda Total Tiyol (–SH+–S–S–) ve Nativ Tiyol (–SH) düzeyleri ölçüldü. Dinamik Disülfid bağ düzeyi (–S–S–) ve (–S–S–) x 100 / (–SH), (–S–S–) x 100 / (–SH+–S–S–) ve –SHx100 / (–SH+–S–S–) oranları bu değerlerden hesaplandı. Elde edilen veriler Erken Evre Alzheimer Hastaları, Hafif Kognitif Bozukluk hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında kıyaslandı. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundan Hafif Kognitif Bozukluğa ve Erken Evre Alzheimer Hastalığı'na doğru bilişsel bozulma seviyesinin artışına paralel olarak serum Nativ Tiyol ve Total Tiyol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu çalışmamızda, AH tanısı alanların yaş ortalaması  $75.27 \pm 7.72$  iken, kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $75.15 \pm 7.17$  idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.497$ ). AH olan hastanın başlangıç yaşı ortalama 72.7, takip süresi ortalama 1,5 yıl idi. Erken Evre Alzheimer hastalarda Total Tiyol düzeyinin ortalama değeri  $293,89 \pm 88,97$  mmol / l olarak bulundu. Kontrol grubunda  $418,98 \pm 52,50$  mmol / l olarak bulundu. Bu iki grup arasında Total Tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p = 0,000$ ). Nativ Tiyol düzeyinin ortalama değeri Erken Evre Alzheimer grubunda  $249,70 \pm 89,28$  mmol / l, kontrol grubunda ise  $377,82 \pm 50,88$  mmol / l idi. Bu iki grup arasında Nativ Tiyol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0.000$ ). Erken Evre Alzheimer Hasta grubunda ortalama Dinamik Disülfür bağ düzeyi  $22,09 \pm 7,17$  mmol / l, kontrol grubunda  $20,57 \pm 4,43$  mmol / l bulundu. Bu iki grup arasında dinamik disülfid bağ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.103$ ). (Tablo 4). Alzheimer hastalarında Erken Evre Alzheimer (EEAH) Bulguları, Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bulguları ile karşılaştırıldığında Nativ tiyol, Total tiyol, %SS/ Nativ Tiyol, %SS/Total Tiyol ve % Nativ Tiyol/Total Tiyol parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ).

Alzheimer hastalarında Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bulguları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece, Ferrokse parametresinin değeri 0.05'den küçük olduğu için anlamlıdır. ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundan Hafif Kognitif Bozukluğa ve Erken Evre Alzheimer Hastalığı'na doğru bilişsel bozulma seviyesinin artışına paralel olarak serum Nativ Tiyol ve Total Tiyol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Erken Evre Alzheimer Hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında Total Tiyol, Nativ Tiyol miktarları ve (–S–S–) x 100 / (–SH), (–S–S–) x 100 / (–SH+–S–S–) ve –

SH x 100 / (-SH+-S-S-) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Ayrıca hasta grubunda Total Tiyol, Nativ Tiyol miktarları ve (-S-S-) x 100 / (-SH), (-S-S) x 100 / (-SH+-S-S-) ve -SH x 100 / (-SH+-S-S-) oranları Hafif Kognitif Bozukluk ve Erken Evre Alzheimer hastalığı arasında da anlamlı farklılıklar vardı ( p< 0.05).Gruplar arasında İMA seviyeleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre Hafif Kognitif Bozuklukta biraz yükselmiş, Erken Evre Alzheimer Hastalarında daha da yükseldiği gözlenmiştir. Ancak sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildir. İMAR (İMA/ Albümin) sonuçlarımız, Erken Evre Alzheimer Hastalığı ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.05). Alzheimer hastalarında Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bulguları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece, Ferroksidaz parametresinin değeri 0.05'den küçük olduğu için anlamlıdır (p< 0.05). Oksidatif Stresin, Alzheimer Hastalığı Etyopatogenezinin altında yatan moleküler değişikliklerden biri olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda, biz literatürde yeni geliştirilmiş bir metod ile sağlıklı kontrol grubundan, Hafif Kognitif Bozukluğa ve Erken Evre Alzheimer Hastalığı'na doğru bilişsel bozulma seviyesinin artışına paralel olarak Oksidatif Stres parametreleri olan Tiyol-Disülfid Dengesi, İskemi Modifiye Albümin ve Seruloplazmini araştırdık. Bu çalışma literatürde Erken Evre Alzheimer Hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk Hastalığı ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı ilk araştırmadır. Bizim çalışmamız gösterdi ki yeni geliştirilen bu testler Alzheimer Hastalığının Patogenezinde Oksidatif Stres Biobelirteci olmaya aday olabilir. Ancak bu karmaşık konunun daha kapsamlı ve ayrıntılı çalışmalarla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Markesbery, Wr. (2001). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 23, 134–147.
2. Liang, Lp., Ho, Y.S. and Patel, M. (2000). Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience*, 101, 563–570.
3. Steele M<sub>1</sub>, Fullers, Maczyrek AE, Kersaitis C, Oo<sub>1</sub> L, Münch G. (2013). Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol*, 33, 19–30.
4. Aksenov My, Markesbery Wr. (2001). Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 20, 141–145.
5. Aksenov MY, Tucker HM, Nair P et al. (1999). The expression of key oxidative stress-handling genes in different brain regions in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 11, 151–164.
6. Aksenova MV, Aksenov MY, Payne RM et al. (1999). Oxidation of cytosolic proteins and expression of creatine kinase BB in frontal lobe in different neurodegenerative disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10, 158–165.
7. Hensley K, Halln, Subramaniam R et al. (1995). Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem*, 65, 2146–2156
8. HensleK, Carney JM, Hall N, Shaus W, Butterfield DA. (1994). Electron paramagnetic resonance investigations of free radical induced alterations in neocortical synaptosomal membrane protein infrastructure. *Free Radic Biol Med*, 17, 321–331.
9. Mecocci P, Macgarvey U, Kaufman AE et al. (1993). Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol*, 34, 609–616.
10. Erel O, Neselioglu S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*, 47, 326–332.
11. Turell L, Radi R, Alvarez B. (2013). The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*, 65, 244–253
12. Cremes CM, Jakop U. (2013). Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*, 288, 26489–26496.
13. Yan LJ, Xiao M, Chen R, Cai Z. (2013). Metabolic dysfunction of astrocyte: an initiating factor in beta-amyloid pathology? *Aging Neurodegener*, 1, 7–14.

14. Grimm MO, Zinser EG, Grosgen S et al. (2012). Amyloid precursor protein (APP) mediated regulation of ganglioside homeostasis linking Alzheimer's disease pathology with ganglioside metabolism. *PLoS One*, 7, 34–95.
15. Padurariu M, Ciobica A, Lefter R, Serban IL, Stefanescu C, Chirita R. (2013). The oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub*, 25, 401–409.
16. Golden TR, Hinerfeld DA, Melov S. (2002). Oxidative stress and aging: beyond correlation. *Aging Cell*, 1, 117–123.
17. Hansen-Kyle L. (2005). A Concept analysis of healthy ageing. *Nursing Forum*, 40(2), 45–57.
18. Lindeboom J, Weinstein H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer disease and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), 83 – 86.
19. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
20. Harman SM, Cooper DS, Schmader KE, Martin KA. (2010). *Endocrine changes with aging.*, Up to Date Version 18.1.
21. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. (1993). Human growth hormone and human aging. *Endocrinology Review*, 14(1), 20-39.
22. Rudman D. (1985). Growth hormone, body composition, and aging. *Journal of American Geriatric Society*, 33(11), 800-7.
23. Vahl N, Jørgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. (1996). Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 2209.
24. Kazuhiko T, Hiroyuki A, Naotetsu K, Hiroshi I, Akihiro Y, Masaki H, et al. (2000). Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(12), 4908-11.
25. Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. (2002). Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2282-92.
26. Gotthardt U, Schweiger U, Fahrenberg J, Lauer C.J, Holsboer F, Heuser I. (1995). Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 268(4), 865-73.
27. Born J, Ditschuneit I, Schreiber M, Dodt C, Fehm HL. (1995). Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. *European Journal of Endocrinology*, 132(6), 705-11.

28. Ferrari E, Magri F, Dori D, Migliorati G, Nescis T, Molla G, et al. (1985). With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Neuroendocrinology*, 61, 464-70.
29. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NP, Meaney MJ. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, 14(5), 2893-903.
30. Maes M, Calabrese J, Lee M, Meltzer H.Y. (1994). Effects of age on spontaneous cortisolaemia of normal volunteers and depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 19(1), 79-84.
31. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, Casarotti D, Paltro M, Solerte SB, et al. (2001). Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *European Journal of Endocrinology*, 144(4), 319-29.
32. Blum CJ, Lafont C, Ducasse M, Hoff M, Labarre I, Bayard F. (1989). Thyroid function tests in ageing and their relation to associated nonthyroidal disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 12(5), 307-312.
33. Schindler AE. (2003). Thyroid function and postmenopause. *Gynecological Endocrinology*, 17(1), 79-85.
34. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. (2002). Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology*, 58(7), 1055-61.
35. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. (2002). Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *Journal of Endocrinology*, 175(1), 1-5.
36. Isidori AM, Strollo F, Morè M, et al. (2000). Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 1954.
37. Neuhäuser-Berthold M, Herbert BM, Lührmann PM, et al. (2000). Resting metabolic rate, body composition, and serum leptin concentrations in a free-living elderly population. *European Journal of Endocrinology*, 142, 486.
38. Boss GR, Seegmiller JE. (1981). Age-related physiological changes and their clinical significance. *Western Journal of Medicine*, 135(6), 434-440.
39. Mathis CA, Wang Y, Klunk WE. (2004). Imaging  $\beta$ -Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles in the Aging Human Brain. *Current Pharmaceutical Design*, 10(13), 1469-92.
40. Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN, et al. (2003). The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cerebral Cortex*, 13(12), 1344-51.

41. Cardozo-Pelaez F, Song S, Parthasarathy A, Hazzi C, Naidu K, Sanchez-Ramos J. (1999). Oxidative DNA damage in the aging mouse brain. *Movement Disorders*, 14(6), 972–80.
42. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. (2000). Gene-expression profile of the aging brain in mice. *Nature Genetics*, 25, 294–7.
43. Madden DJ. (2007). Aging and visual attention. *Current Directions in Psychological Science*, 16(2), 70-74.
44. Ahmet Onur K, Gülgün U, Anıl T, Demet ÖA. (2016). Yaşlanma ve Yaşlılıkla İlgili Nörolojik Hastalıklar. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(Özel Sayı 1), 75-82.
45. DSM-5. (2013). *American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (Fifth Edition) Arlington.
46. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. (2007). Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 125-32.
47. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. (2003). Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Archives of Neurology*, 60(8), 1119-22.
48. Emre M. (2009). Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *European Journal of Neurology*, 16(2), 168-73.
49. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. (1999). Mild Cognitive Impairment Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-8.
50. Winblad B, Palmer K., Kivipelto M, et al. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240– 6.
51. DeCarli C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2(1), 15–21.
52. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-70.
53. Petersen RC. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–94
54. Petersen RC, Morris JC. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160–3.
55. Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, et al. (2007). Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44(1), 233-41.
56. Petersen RC. (2004). Mild cognitive impairment. *Continuum. Dementia*, 10(1), 9-28.

57. Rozzini L, Barbara VC, Marta C, Eric B, Ilenia D, Marco T. (2007). Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1217–22.
58. H.R. Griffith, K. Belue, A. Sicola, S. Krzywanski, E. Zamrini, L. Harrell. (2003). Impaired financial abilities in mild cognitive impairment. *Neurology*, 60(3), 449-57.
59. Zhang Y, Han B, Verhaeghen P, Nilsson LG. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging. Neuropsychology and Cognition*, 14(6), 557-70.
60. Selekler, K. (2004). Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35(4),199-206.
61. Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, Itoh N, Okamura N, et al. (2000). CSF Phosphorylated Tau Protein and Mild Cognitive Impairment: A Prospective Study. *Experimental Neurology*, 166(1), 201–3.
62. Brys M, Pirraglia E, Rich K, Rolstad S, Mosconi L, Switalski R et al. (2009). Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 682–90.
63. Martha H. (1997). Alzheimer's Disease and Senile Dementia. *Journal of Aging Studies*, 11(1), 1-13.
64. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers and Dementia*, 9(1), 63-75.
65. Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega S, Medrano MJ, Roman GC, (2008). Neurological Disorders in Central Spain Study G. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *Journal of the neurological sciences*, 264(1-2), 63-72.
66. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *Neurology*, 53(9), 1992-7.
67. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H. (2008). The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 23, 67-76.
68. Bonda DJ, Wang X, Lee HG, Smith MA, Perry G, Zhu X. (2014). Neuronal failure in Alzheimer's disease: a view through the oxidative stress looking-glass. *Neuroscience bulletin*, 30(2), 243-52.
69. Mendez MF, Underwood KL, Zander BA, Mastri AR, Sung JH, Frey WH, (1992). 2nd. Risk factors in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 42(4), 770-5.

70. Nihonmatsu-Kikuchi N, Hayashi Y, Yu XJ, Tatebayashi Y. (2013). Depression and Alzheimer's disease: novel postmortem brain studies reveal a possible common mechanism. *Journal of Alzheimers Disease*, 37(3), 611-21.
71. Machado A, Herrera AJ, de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, Ayala A, et al. (2014). Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*, 25(6), 785-804.
72. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 60(2), 194-200.
73. David AB, Julie AS, Robert SW, Julia LB, Steven EA. (2004). Neurofibrillary Tangles Mediate the Association of Amyloid Load With Clinical Alzheimer Disease and Level of Cognitive Function. *Archives of Neurology*, 61(3), 378-84.
74. Allan DB, Aaron MS, Rukhsana S. (2013). Amyloid  $\beta$ -Peptide (1–42)-Induced Oxidative Stress in Alzheimer Disease: Importance in Disease Pathogenesis and Progression. *Antioxidants and Redox Signaling*, 19(8), 823-35.
75. Cummings J.L, Back C. (1998). The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(2-1), 64-78.
76. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. (2006) Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem*;21:77-82.
77. Squitti, R., Simonelli, I., Ventriglia, M., Siotto, M., Pasqualetti, P., Rembach, A., and Bush, A. I. (2014). Meta-analysis of serum non-ceruloplasmin copper in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(4), 809-822.
78. Albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*;24, 333-41.
79. Lee, E., Eom, J.E., Jeon, K.H., Kim, T.H., Kim, E., and Jhon, G.J. (2014) Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal*;91:17-23.
80. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. (2011) Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 49:177-84.
81. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F.(2005). Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 172:1685-90.
82. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. (2012). Association between -modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid inpatients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med* 50:1417-21.

83. Zurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. (2014) Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 37:819-27.
84. Piwowar, A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. (2008) Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus-Preliminary report. *Dis Markers* 24:311-7.
85. Eom JE, Lee E, Jeon KH, Sim J, Suh M, Jhon GJ. (2014) Development of an albumin copper binding (ACuB) assay to detect ischemia modified albumin. *Anal Sci* 30:985-90.
86. Ellidag HY, Bulbuler N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M. (2013) Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver* 7:675-80.
87. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. (2008). Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 49:260-6.
88. Senes M, Kazan N, Coşkun O, Zengi O, Inan L, Yücel D. (2007) Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. *Ann Clin Biochem* 44:43-7.
89. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. (2004) High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem* 50: 2190-3.
90. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streater CP. (2004) Ischemia modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 47:493-502.
91. Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, Polat H. (2012) Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts* 5:700-9.
92. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL. (2009) Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 42:666-71.
93. Zurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. (2014). Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 37:819-27.
94. Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH. (2010). Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 95:586-91.
95. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Honda SA, Rios CN, Sugiyama CE, Ha CE. (2003) Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 49:581-585.

96. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, Januzzi JL, Jesse RL, Kaski JC, Kontos MC, Lefevre G, Mutrie D, Sinha MK, Uettwiller-Geiger D, Pollack CV. (2006). Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 152:253-262.
97. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, Duarte MM, Moresco RN. (2010). Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 43:450-454.
98. Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH, Bodanese LC. (2010) Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocr Metab* 95:586-591.
99. Kotani K, Kimura S, Gugliucci A. (2011). Paraoxonase-1 and ischemia-modified albumin in patients with end-stage renal disease. *J Physiol Biochem* 67:437-441.
100. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. (2011). Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril* 95:310-313.
101. Can M, Demirtas S, Polat O, Yildiz A. (2006). Evaluation of effects of ischaemia on the albumin cobalt binding (ACB) assay in patients exposed to trauma. *Emerg Med J* 23:537-539.
102. Ahn JH, Choi SC, Lee WG, Jung YS. (2011). The usefulness of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as early detecting marker for ischemic stroke. *Neurol Sci* 32:133-138.
103. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, Topbas M, Aydin M, Eraydin I, Akcan B.(2008). Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 26:874-878.
104. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P.(2007). Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 23:216-220.



**EKLER**

## EK-1. Etik Kurul raporu

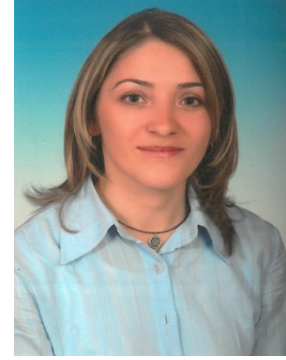
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer hastalarında yeni oksidatif stres belirteci olarak thiol- disülfid dengesi, iskemi-modifiye albümin ve seroplazmin düzeyleri					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Neslihan BUKAN					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Biyokimya AD. / G.Ü.T.F.					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Doktora tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.12.2017	I	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	15.12.2017	I	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
DİĞER	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	624		Toplantı tarihi: 25.12.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		Katılmadı



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : GÜNDÜZTEPE, Yasemin  
 Uyuğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 16/12/1977 Kırklareli  
 Telefon : (+90) 533 651 87 73  
 e posta : ygun2006@hotmail.com



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2013-2018
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya	2008-2011
Lisans	Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji	2001-2004
Önlisans	Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri M.Y.O Tıbbi Laboratuvar	1996-1998
Lise	Ankara Gazi Lisesi	1992-1995

### İş Deneyimi, Yıl

### Çalıştığı Yer

### Görev

2015-Devam ediyor	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Uyku Laboratuvarı	Biyolog
2014-2015	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarı	Biyolog
2008-2014	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı	Biyolog
2001-2008	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı	Biyolog
1999-2001	Özel Elif Polikliniği Laboratuvarı	Biyolog

### Erasmus Stajı:

Spienza Üniversitesi Charles Darwin Biyoloji ve Bioteknoloji Laboratuvarı ROMA

2016-2 ay

Staj Konusu: "Role of HDACs in learning and memory"

### Yabancı Dil

İngilizce

**Konferans,Sempozyum,Kongre,Panel vb. Görev**

1. Gündüztepe Y, Mit S, Geçioğlu E, Severcan C, Cevik C. (2011). *Migrenli Hastalarda Akupunktur Tedavisinin Nitrik Okside Etkisi*. II. Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu'nda Sunuldu, Ankara.

**Yayınlar**

1. Gündüztepe Y, Mit S, Geçioğlu E, Gurbuz N, Severcan C, Cevik C. (2014). The impact of acupunctur treatment on nitric oxide (NO) in migraine patients. *Acupunct Electrother Res*, 39(3-4), 275-83.
2. Severcan C, Cevik C, Acar HV, Sivri AB, Mit SS, Geçioğlu E, Paşaoğlu OT, Gündüztepe Y. (2012). The effects of acupunctur on the lever of blood pressure and nitric in hypertensive patients. *Acupunct Electrother Res*, 37(4), 263-75.



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*

