

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA APOLİPOPROTEİN E GENOTİPİNİN
İNCELENMESİ VE VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHLİKA PANPALLI ATEŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. YAHYA KARAMAN**

**ANKARA
MART 2013**

KABUL ve ONAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL ve ONAY.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar, ŞEKİLLER ve EKLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez ve Nöropatoloji.....	3
2.1.4. Klinik.....	7
2.1.5. Risk Faktörleri.....	10
2.1.5.1. Yaş.....	11
2.1.5.2. Cinsiyet.....	11
2.1.5.3. Genetik.....	12
2.1.5.3.1. Apolipoprotein E ve Diğer Apolipoproteinler.....	12
2.1.5.4. Eğitim.....	18
2.1.5.5. Vasküler Risk Faktörleri.....	18
2.1.5.5.1. Hipertansiyon ve Hipotansiyon.....	19
2.1.5.5.2. DM.....	21
2.1.5.5.3. Hiperlipidemi.....	22
2.1.5.5.4. Obezite.....	23
2.1.5.5.5. Hiperhomosisteinemi.....	25
2.1.5.5.6. Ateroskleroz ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı.....	26

2.1.5.6. Sigara.....	27
2.1.5.7. Alkol.....	27
2.1.6. Tanı.....	28
3. OLGULAR VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Denek Grubunun Seçimi.....	31
3.2. Kontrol Grubunun Seçimi.....	33
3.3. Gen Analizi.....	33
3.3.1. Örnek Toplanması.....	33
3.3.2. DNA İzolasyonu.....	34
3.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleri ile Kesim.....	34
3.3.4. Primer Dizileri.....	35
3.3.5. Reaksiyon Şartları.....	35
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
3.5. Etik Kurul Onayı.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZET.....	75
9. SUMMARY.....	76
10. EKLER.....	78
11. ÖZGEÇMİŞ.....	89

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: AH nöropatolojisi	6
Tablo 2: AH'nda risk faktörleri.....	10
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve kognitif testler açısından özellikleri.....	37
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun risk faktörü olabilecek hastalıklar ve madde kullanımı açısından karşılaştırmaları.....	39
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar parametreleri.....	42
Şekil 1: AH ve kontrol grubunda hiperlipidemi düzeylerinin karşılaştırılması....	43
Şekil 2: AH ve kontrol grubunda homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda ApoE genotiplerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 7: AH grubunda ApoE ε4 alleli taşıyan ve taşımayan hastalarda demografik ve kognitif testler açısından özellikleri.....	46
Tablo 8: ApoE ε4 alleli taşıyan - taşımayan hastalarda vasküler risk faktörleri..	47
Tablo 9: ApoE ε4 alleli taşıyan - taşımayan hastalara yapılan kognitif testler....	48
Ek 1: NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri.....	78
Ek 2: DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri.....	79
Ek 3: Hachinski İskemik Skalası.....	79
Ek 4: Mini Mental Durum Değerlendirme.....	80
Ek 5: Klinik Demans Ölçümü.....	81
Ek 6: Günlük Yaşam Aktivitesi.....	82
Ek 7: Hamilton Depresyon Ölçeği.....	82
Ek 8: AH Değerlendirme Skalası.....	83

1. GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH) dünya nüfusunun yaşlanmasıyla giderek artan sıklıkta tanı konulan ve toplumsal sağlık sorunu haline gelen bir hastalıktır. Kognitif fonksiyonlarda ilerleyici azalma ile karakterize AH, yaşlılarda demans türleri arasında en sık görülenidir (1). Yaşa bağımlı ve geri dönüşümsüz bir hastalık olması, özellikle tedavi, bakım maliyeti ve güçlükleri, yaşam kalitesine ileri dönemlerde hastalığın olumsuz etkileri sebebiyle risk faktörlerinin ortaya konması üzerine çalışmalar son yıllarda artmıştır. Yaşlanmakla AH için kimlerin daha fazla risk taşıdığının belirlenmesi, risk taşıyan insanların daha sık değerlendirilmesi, kontrol altına alınabilecek risk faktörlerinin düzeltilmesi ve erken tanıda ısrar edilmesi gibi konular giderek önem kazanmaktadır (2).

AH tanısı olan hastaların postmortem incelemelerinde vasküler değişikliklerin yüksek oranlarda görülmesi, vasküler demansla (VD) AH birlikteliği, VD’lerde AH patolojik bulgularının sık görülmesi dejeneratif serebral değişikliklerin etiyopatogenezinde vasküler teorileri ve vasküler risk faktörlerini ön plana çıkarmaktadır. AH’de histopatolojik olarak arteriosklerotik değişikliklerin, mikroenfarktların, mikrovasküler değişikliklerin, amiyloid anjiopatinin, diffuz beyaz cevher hasarının sık görülmesinin yanı sıra hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), yüksek kolesterol seviyeleri, Apolipoprotein E (ApoE) ε4 etkileşimi, sigara içimi, alkol kullanımı, kardiyak sorunlar gibi risk faktörlerinin de sık bulunması AH’nda vasküler patolojinin direk rol oynadığını ve önemli olduğunu göstermektedir (3-5).

Bu çalışmada AH’de vasküler risk faktörleri ile ApoE genotipi ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

65 yaş üstü hastalarda demansın en sık nedenlerini AH (yaklaşık %65-70), VD (%15) ve VD-AH birlikteliği (%10) oluşturur. Lewy cisimcikli demans, Pick Hastalığı, Frontotemporal demanslar, normal basınçlı hidrocefali, alkolik demans, enfeksiyon hastalıkları (HIV, sfiliz) gibi diğer hastalıklar demans sebeplerinin %10 kadarını oluşturur. Demans kliniği gözlenen hastaların yaklaşık %5'inde demans tablosu endokrin-metabolik nedenlere bağlıdır (hipotiroidizm, vitamin B12 eksikliği gibi) (6).

2.1.1. Tanım

AH, merkezi limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsi başlangıçlı ve yavaş bir seyirle neokortikal tutulumun da katılmasıyla diğer kognitif işlevlerin bozulduğu bir demans sendromudur (7).

İlk kez 1906 yılında Alois Alzheimer ilerleyici şuur kaybı, kişilik değişikliği, aldatma hezeyanları, konuşma bozukluğu ve apraksisi bulunan bir vaka tanımlamış ve birkaç yıl sonrasında hastasının otopsisini yaparak, günümüzde hala geçerli olan hastalığın temel patolojik işaretleyicileri olarak nörofibriler yumaklar (NFY) ve nöritik plakları (NP, amiloid plak) tarif etmiştir. Tanımlanmasından günümüze kadar 100 yıl geçmiş olmasına rağmen demansla birlikte NFY ve NP bugün hala AH'nin ana diagnostik triadını oluşturmaktadır (8). Günümüzde, özellikle ortalama yaşam beklentisinin giderek arttığı gelişmiş

lkelerde, henüz etyolojisinin aydınlatılamamış ve kesin tedavisinin bulunamamış olması nedeniyle, önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

AH, tüm demans vakalarının %65-70'ini oluşturmaktadır. Batı dünyasında 60-64 yaş arası bireylerde demans prevalansı %1'in altındayken, yaşlanma ile prevalans oldukça hızlı bir artış gösterir ve 85 yaş ve üzeri bireylerde %30-40'lara ulaşmaktadır (1).

2001 yılında demansın 24 milyondan fazla bireyi etkilediği ve bu sayının her 20 yılda bir ikiye katlanacağı, ortalama yaşam sresinde beklenen artışla beraber 2040 yılında 81 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1).

2.1.3. Patogenezi ve Nöropatoloji

Progressif kortikal atrofi AH'nın temel gros anatomik bulgusudur ve frontal, parietal, temporal loblarda daha belirgin iken, oksipital, primer motor ve sensoriyal bölgeler ise göreceli olarak korunmuştur. Hipokampus atrofisi belirgindir. Ventriküller özellikle de temporal hornlar sıklıkla genişlemiştir. Ancak bu özelliklerin hiçbiri AH'ye özgü değildir (9,10)

Histolojik olarak ise hücre içerisinde biriken NFY ve hücre dışında yerleşimli NP, granulovakuoler dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal nukleusu, hipokampus, assosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı patoloji bulgularını oluşturmaktadır (9,10).

Bu nedenle de AH'nın kesin tanısı için NFY ve NP lezyonlarının varlığını belirleme yanında belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarda oldukları da gösterilmelidir.

Hastalığın patofizyolojisini açıklamaya çalışan çok sayıda hipotez olmasına rağmen plak sayıları ile demans şiddeti arasında korelasyon bulunması hastalığın patogenezinde plakların rolüne dikkat çekmiştir. En kabul gören amiyloid kaskat hipotezinin temeli, artmış ve uzun amiyloid β ($A\beta$) peptidlerinin oluşumuna dayanmaktadır. $A\beta$ peptid APP (Amiyloid Prekürsör Protein)'nin sekretazlarla parçalanması sonucu oluşur. APP birçok hücreden salınan transmembran bölgesi olan bir proteindir. APP'den, α sekretaz veya β sekretaz aracılığıyla birer ekstrasellüler soluble-çözülebilir ürün (α -sAPP ve β -sAPP) ayrıştırılır. Membrana bağlı kalan kısım ise her iki yolaktada γ sekretaz yoluyla transmembran bölgesinden ayrıştırılır ve α sekretaz yolunda zararsız p3 ürünü oluşurken, β sekretaz yolunda $A\beta$ polipeptidi oluşur (10,11). APP'nin β sekretaz ve sonrasında γ sekretaz ile parçalanmasıyla birkaç $A\beta$ izoformu oluşur, 40 ve 42 aminoasitlik formları en sık oluşanlarıdır (11). $A\beta$ 40 oligomerizasyona daha az eğilimlidir ve $A\beta$ 42'ye göre daha az nörotoksik olduğu kabul edilir (12). $A\beta$ 'nin katabolizmasından ise 'insulin degrading enzim (İDE), neprilsin ve endotelin konverting enzim gibi birçok enzim sorumludur (13,14). $A\beta$ 'nin toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. $A\beta$ polipeptidi serbestleştikten sonra kompleks konformasyonel değişikliklere uğrar, küçük çözülebilir ürünlerden ve oligomerlerden plak oluşturan fibrillere dönüşür. Fibril oluşumunun lokal mikrogliya ve astrositleri aktive ettiği, bunlardan salınan moleküllerin nöronlara toksik etki göstererek nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir (11).

AH'nın diğ er nöropatolojik bulgusu olan NFY temel olarak anormal fosforile tau proteinlerinden oluşmaktadı r. Tau proteinleri, mikrotübüllere bağlanan normal aksonal bir proteindir ve mikrotubullerin bir araya gelmesi ve stabilize olmasında önemli rolü vardır.

A  ve tau proteinleri arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. A  birikimini takiben değişen iyonik hemostaz ve oksidatif stresin tau proteininin fosforilasyon düzeyini ayarlayan fosfatazlar ve kinazlar arasındaki dengeyi değiştirdiğine ve böylece hiperfosforilasyona, mikrot b llerden ayırımına, anormal birikime, polimerizasyonla yumak oluşumuna ve sonuçta da sinaptik disfonksiyon ve aksonal kayba yol açtığı düşünülmektedir (15).

AH beyinlerinde yaygın A  depozisyonunun gözlenmesi, familyal formdan sorumlu olan genlerinin APP'nin işlenmesiyle ilişkili olması ve sporadik AH'da APP metabolizmasında disregulasyon kanıtları amiyloid kaskat hipotezini desteklemektedir.

Bazı kanıtlar serebrovasküler ve A  plak patolojisi arasında yakın patojenik mekanizmalar olabileceğini desteklemektedir. Nörovasküler hipotez, disfonksiyonel kan damarlarının, besin maddelerinin nöronlara ulaştırılması ve A 'nın beyinden uzaklaştırılmasında azalma yoluyla kognitif disfonksiyona neden olduğunu öne sürmektedir (16). Bu serebrovasküler değişimler vasküler farklılaşma ve dönüşüm geni mezenkimal homeoboks 2 (MEOX2)'nin down regulasyonu ile başlatılabilir ve serebral mikrodamarların kaybı, beyinden A  plaklarının uzaklaştırılması ve serebral kan akımında azalma ile sonuçlanabilir (17). Hem insan hem de deneysel çalışmalar iskemi ile beraber serebrovasküler

patolojinin, APP ekspresyonunda artışı takiben A β depolanması ile sonuçlandığını göstermektedir (18,19).

AH'da altta yatan patolojik sürece sekonder gelişen nöron ve sinaps kaybı çeşitli nörokimyasal değişikliklere neden olur. Korteksin kolinerjik innervasyonunu sağlayan Meynert çekirdeğinde dejenerasyon karakteristiktir. Kolinerjik sinaps kaybı diğer patolojik özellikler gibi bölgesel yatkınlık gösterir, en fazla limbik ve assosiasyon alanları etkilenirken, primer sensoriyal ve motor korteks göreceli olarak korunur. Kolinerjik yetmezlik AH'da kognisyonla en yakın ilişkisi olan nörotransmitter yetmezliğidir. Serotonerjik dorsal raphe çekirdeğinin etkilenmesiyle 5-hidroksitriptamin (5HT, serotonin)'nin salınımı ve geri alınımında ileri düzeyde bozukluk görülür. 5HT'erjik kayıpla depresyon ve saldırgan davranışların korelasyonu bildirilmektedir. Ayrıca dopamin, GABA (gama amino bütirik asit) ve lokus sereleusun da etkilenmesiyle noradrenalin düzeylerinde de değişiklikler gelişmektedir (20).

Tablo 1: AH nöropatolojisi

AH Nöropatolojisi
Nörofibriler yumaklar (NFY)
Amiloid plaklar (AP)
Nöron kaybı
Dendritik ve aksonal değişiklikler
Sinaps kaybı
Gliozis – inflamasyon
Kolinerjik innervasyonun kaybı
Diğer nörotransmitter kayıpları

2.1.4. Klinik

AH'de dejeneratif süreç ilk olarak hipokampuslar ve entorinal korteksi tutar. Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdukları için ilk bozulan işlev bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön ve arka multinodal assosiasyon kortekslerine doğru yayılır. Arka assosiasyon korteksi, yani temporoparietal korteks, karmaşık görsel-mekansal becerilere, ön prefrontal assosiasyon korteksi de karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalar gözlenir. Bugünkü kanıtlar AH'ye bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığına işaret etmektedir (12,15,20).

AH klinik evreleri:

- 1- Preseptomatik Dönem
- 2- Preklinik Dönem
- 3- Erken 'şüpheli' Alzheimer Hastalığı
- 4- Hafif Alzheimer Hastalığı
- 5- Orta Dönem Alzheimer Hastalığı
- 6- Ağır Dönem Alzheimer Hastalığı olarak 6 gruba ayrılabilir.

Preseptomatik evrede, beyinde yavaş ilerleyen bir patolojik süreç vardır. Ancak mental veya davranışsal semptomlar, günlük aktivitelerde bozulma, performanstaki azalma yönünden, duyarlı testler kullanıldığında bile, bir bozukluk yoktur. Böyle bir evrenin varlığı, antemortem değerlendirmede gözlenebilen ya da

ölçülebilen, herhangi bir klinik kayıp yokken karakteristik AH lezyonlarının gösterildiği bir dizi patoloji serisi ile desteklenmektedir (21).

Preklinik evrede, özellikle hafızada kolaylıkla fark edilemeyen kayıplar kognitif performanstaki testler ile saptanabilir. Unutkanlıkla birlikte karar verme güçlüğü görülebilir. Ancak bu kayıplar günlük aktivitelerde herhangi bir aksama ile ilişkili değildir (21,22).

Erken Alzheimer evresinde hastalarda Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) skorları normal sınırlarda olmasına rağmen hafif derecede unutkanlık, yeni şeyleri öğrenme ve yeni hafıza oluşturmakta zorluk, konsantrasyon zorluğu, karar verme yeteneğinde bozulma, günlük, sosyal ve mesleki işlerde performans düşüklüğü, ilişkilerde bozulma, anksiyete mevcuttur. Hastalar hafif bellek problemlerinden yakınır ama kognitif fonksiyonlar normal sınırlardadır. Kişilikte hafif değişimler görülebilir. Nöropatolojik hasarın klinikte aşikar demansa neden olabilmesi için bir eşik değeri mevcuttur. Bu kuramsal olarak patolojik olayın beyinde başlamasıyla ilerleyerek fonksiyonel durumu bozması arasındaki zaman çizgisidir. Tanım olarak bu eşik değer hastanın günlük yaşamsal aktivitesini etkileyecek düzeydeki fonksiyonel kapasite düşüşüdür.

Hafif derecede AH tablosunda, belirgin hafıza kaybı, diğer kognitif fonksiyonlarda hafif azalmalar (okuma, yazma, anlama, hesaplama, karar verme, vs), basit günlük yaşam aktivitelerinde normal veya hafif etkilenme, enstrumental günlük yaşam aktivitelerinde azalma söz konusudur. Tam olarak bağımsız hareket edememe, iş ve gücünü ihmal etme, sosyal ve intellektüel performansta belirgin kısıtlılık vardır. Bu dönemdeki hastalara gözlemci gerekir. Hafif derece Alzheimer hastalarında nörolojik fonksiyonlar genellikle normaldir, nadiren

psikiyatrik bozukluklar bulunur ve sıradan bir bakışla normal olarak görülürler. MMDD skorları genellikle 20–25 arası değişir. Beyin Bilgisayarlı tomografi (BBT) ve manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) genellikle normaldir (21,22).

Önemli derecede hafıza bozukluğu ile birlikte, oryantasyon, öğrenme, bazen lisan fonksiyonlarında, karar verme ve nadiren eksekütif-yürütücü fonksiyonlarda bozukluk ve belirgin günlük yaşam aktivitelerinde azalmanın eşlik ettiği, davranış ve kişilik değişiklikleri şeklinde klinik tablonun görüldüğü dönem orta derecede AH tablosudur. Uzak geçmiş hafıza da etkilenmeye başlar, öğrenme ve dikkat azalmıştır. Bu dönemdeki hastalara refakat etmek gerekir. MMDD skorları 12–20 arasında değişir. BBT ve MRG görüntülemeleri normal veya hafif atrofiktir (22).

Hastalığın ağır ve ileri dönemlerinde yaygın ve ileri derecede kognitif fonksiyon bozuklukları ve davranış bozuklukları vardır. Hem yakın hem uzak geçmiş hafıza etkilenir, yaygın kognitif bozukluk, davranış bozuklukları, uyku bozuklukları vardır. Konfüzyonlar, ajitasyonlar ve halusinasyonlar sıktır. Kooperasyon pek kurulamaz. Oryantasyon bozukluğu vardır, kişileri, yeri, zamanı, çevreyi tanımazlar. Önemli derecede günlük yaşam aktivitelerinde bozukluk olur. Üriner, fekal inkontinans gelişir. İhtiyaçlarını karşılayamazlar. Hastaya refakat etmek yetmeyebilir, bakım dönemine girmişlerdir. Kişisel bakım ve fizyolojik ihtiyaçları açısından bir başkasına bağımlıdırlar. İleri dönemlerde iletişim bozulur, bakıcılarını tanımazlar, yardımsız yürüyemez ve beslenemezler. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya

beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan dolayı ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur (22).

2.1.5. Risk Faktörleri

AH'na yol açan etyolojik faktörlerin ve predispozisyon yaratan risk faktörlerinin saptanması hastalığın önlenmesinde, tanınmasında ve tedavisinde yarar sağlamaktadır. Koruyucu faktörler ortaya çıkartılırsa ve koruyucu faktörlerden biri AH başlangıç yaşını 5 yıl geciktirebilirse hastalığın insidans ve prevelansında yarı yarıya azalma olabileceği bildirilmiştir (23). Tablo 1 AH'nda risk faktörlerini göstermektedir (23,24).

Tablo 2: AH'nda risk faktörleri

Risk Faktörleri:
Yaş
Cinsiyet
Ailede demans öyküsü
Genetik etkenler; Apo E ε4
Down Sendromu
Kafa travması, Küçük kafa çevresi
Major depresyon öyküsü
Vasküler olaylar: Ateroskleroz, İnme, Hipertansiyon, Hipotansiyon, DM, Hiperkolesterolemi, Obesite, Plazma homosistein düzeyi
Sigara
İmmün faktörler, İnflamatuvar faktörler
Sistemik hastalıklar: Tiroid hastalığı, Metabolik, Enfeksiyöz
Bazı toksik durumlara maruziyet, İntoksikasyon

2.1.5.1 Yaş

AH'da yaş önemli bir risk faktörüdür. AH için yaş kesin bir belirleyici olmamakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar yaşın artması ile hastalık insidansının belirgin arttığı yönündedir. Buradaki temel sorun ileri yaş mı yoksa beynin daha hızlı yaşlanması mı AH neden olmaktadır sorusudur. Bütün yaşlılarda görülmemesi yaşın tek faktör olmadığını göstermektedir.

Batı ülkelerinde AH'ı, 60-64 yaş arası bireylerin %3-6'sını etkilemektedir, bu oran 85 yaş üstü bireylerde %35-40'lara yükselmektedir. 90-94 yaşları arasındaki kişilerde %40'lık ve 95 yaşın üzerindeki kişilerde %58'lik prevalans oranları bildirilmiştir. (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise AH'nin 70 yaş üzerindeki prevalansı %9,7 olarak bildirilmektedir (26).

2.1.5.2. Cinsiyet

Bir risk faktörü olarak cinsiyet tartışmalıdır. Birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu prevalans farklılığı kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olmasıyla açıklanmaktadır. Cinsiyetin gerçek anlamda bir risk faktörü olup olmadığına daha iyi bir cevap verecek insidans çalışmalarının sonuçları ise çelişkilidir. Cinsiyet ile AH arasındaki ilişkiyi seks steroid hormonları, yaşam tarzı, etnik köken ve genetik polimorfizm gibi birçok faktör etkileyebilir (27).

2.1.5.3. Genetik

AH'ı genetik açıdan familyal ve sporadik formlarıyla ortaya çıkmaktadır. Uluslararası literatürde vakaların %5 kadarını oluşturan familyal formda basit Mendelien otozomal dominant (OD) geçiş söz konusudur. OD geçişten sorumlu olan şimdiye kadar 3 ayrı gen bulunmuştur: 21. kromozomdaki APP geni, 14. kromozomdaki presenilin 1 geni ve 1. kromozomdaki presenilin 2 geni. Her 3 protein de normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol aldıkları yönünde varsayımlar ileri sürülen transmembran proteinlerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar her durumda APP'den metabolize edilen A β proteininin atılamayıp amiyloid plaklar içinde biriken daha uzun bir şeklinin üretiminin artışına yol açarlar. OD AH tipik olarak erken başlangıçlıdır, başlangıç 20'li yaşlara kadar inebilmektedir (28,29).

Ailesel formun tersine sporadik görülen AH çok yaygındır ve vakaların %90-95'ini oluşturmaktadır. Sporadik formun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin kompleks etkileşimi ile birlikte yaşlanma süreciyle ortaya çıkabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Genel populasyonda sporadik AH'da en önemli genetik risk faktörü ApoE ϵ 4 alleli olarak rapor edilmektedir. ApoE ϵ 4 alelinin A β birikiminde, fibril ve plak oluşumunda katkısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (30,31).

2.1.5.3.1 Apolipoprotein E ve Diğer Apolipoproteinler

Apo E; 34200 Da moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Apo E karaciğerde, beyinde astrosit, oligodendrosit ve schwann hücreleri gibi nöral

dokularda sentezlenmektedir. Apo E plazma lipoproteinlerinin majör komponenti olup hücrelerarası kolesterol ve lipid transportunda, tahrip olan nöronların reinnervasyonunda ve rejenerasyonunda, beyindeki nöronlar arası sinaptik geçişte rol oynar. Ayrıca immünregülasyonda ve nöroinflamasyonda, oksidatif strese, nöronal mikrotübüllerin stabilizasyonunda, apoptoziste, sinaptik plastisitede etkilidir (32-34). Anormalliklerinde hiperlipidemi başta olmak üzere vasküler ve parankimal dejeneratif hasar oluşmaktadır. Nöritik plaklar, nörofibriler yumaklarda toplanır, ayrıca amiyloid anjiopatilerde damar duvarında toplanmaktadır. BOS'da sentetik amiyloide (beta A4) bağlanmaktadır (35,36).

Geç dönem başlangıçlı AH'da kognitif bozulmayla ilgili risk faktörlerinden biri de Apo E ϵ 4 gelmektedir. Apo E ϵ 4'ün AH için bir indikatör olabileceği bile belirtilmektedir. Özellikle AH'da lipaz aktivitesini bozarak kolesterol ve lipid transportunu değiştirir. Apo E'nin izoformlarından Apo E ϵ 4 allelinin AH'da artmış olması nöritik plak ve yumaklarla, amiyloid birikiminin bulunduğu bölgelerde daha fazla bulunması patogenezinde önemli bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir. Apo E ϵ 4 artması ile NP artması arasında da bir paralellik vardır. Apo E ϵ 4 taşıyan AH'larında A β birikiminin fazla olması lipoproteinler ile APP arasında önemli bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Daha çok A β proteininin meydana gelişinde amiyloid prekürsörlerine etkili olduğu konusu ağırlık kazanmıştır (37,38).

Apo E'yi kodlayan gen 19. Kromozomun uzun kolu proksimalinde lokalizedir ve genetik geçişte yatkınlık oluşturmaktadır. Daha çok kabul gören görüş, Apo E ϵ 4 alleli AH riskini arttırmakta ve başlangıç yaşını da düşürmektedir. Apo E ϵ 4 alleli olan hastalar AH'a daha erken yakalanmaktadır.

Apo E ϵ 4 bulunan ve bulunmayan hastalar arasında patolojik olarak farklılıklar olmazken, başlangıç yaşı farklılıklar gösterir (39).

Apo E'nin ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 olarak belirtilen allelleri 6 Apo E fenotipini içerir, bunlar homozigot ϵ 2/2, ϵ 3/3, ϵ 4/4; heterozigot ϵ 3/2, ϵ 4/2, ϵ 4/3 fenotipleridir. En fazla Apo E ϵ 2'dedir. Normal popülasyonda Apo E ϵ 3 %70-80, Apo E ϵ 4 %10-25, Apo E ϵ 2 %5-10 oranlarında bulunmuştur (31,35,40).

Apo E ϵ 4: Normal yaşlılarda %26, hafif kognitif etkilenme (HKE)'de %52, AH'de %70 oranlardadır. Normal popülasyonda ve AH'da görülme sıklığı etnik özelliklere, coğrafi bölgelere hatta cinsiyete, beslenme alışkanlıklarına göre önemli değişiklikler gösterir. Normal yaşlılarda Apo E izoformları; ϵ 3/ ϵ 3 %72, ϵ 3/ ϵ 4 %13.3, ϵ 3/ ϵ 2 %11.5, ϵ 4/ ϵ 2 %1.3, ϵ 2/ ϵ 2 %0.4, ϵ 4/ ϵ 4 %0.7'dir (34).

Apo E izoformları özellikle ϵ 4 mikrotübül tau yapısına katılabilir, nöron yapısında dengesizliğe nörofibriler yumak oluşumuna neden olabilir. Apo E ϵ 2 ve az oranda Apo E ϵ 3 taunun hiperforilasyonunu ve yumak oluşumunu azaltmakta, Apo E ϵ 4 ise mikrotübüllerde nöronların stabilizasyonunu bozmakta tauya bağlanamadığı için mikrotübülün bütünlüğünün bozulmasını, yumak oluşumunu yapan hiperfosforile tau proteinlerine etkili olmamakta, hatta bilinmeyen bazı nedenlerle de bunu provake etmektedir (40-43).

Otopsilerde de Apo E proteini %64 oranında görülmüştür. Bir kısım araştırmalar Apo E ϵ 4'ün AH'da diğer demanslardan farklı olduğu hatta standardize tanısal bir kriter olabileceğini vurgulamıştır (44). APP ile Apo E arasında karşılıklı etkileşim vardır. Bu da hastalığın etyo-patogenezinde genetik faktörleri önemli ölçüde destekleyen görüşlerden biridir. Amiyloid birikimi

yanında nörofibriler dejenerasyonun oluşumunda da katkısı vardır. Apo E’de nonamiyloid birikim de sözkonusudur.

Apo E $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ kan-beyin bariyerini (KBB) geçmez, astrositler tarafından sentez edilir, $\epsilon 4$ daha kolay geçer. İntakt KBB Apo E’nin beyine girişini engeller. Beyine Apo E perivasküler kanallar ve vasküler membran boyunca direne olur. Kelesterol lipid ve amiyloid beta proteini gibi proteinleri bağlar ve buradan sadece kolesterol transportunda değil, lipid ve diğer proteinlerin de transportunda rol oynar. AH’da ateroskleroz veya başka nedenlerden dolayı etkilenen damarlarda Apo E plazma proteinlerini daha kolay biriktirir. Damar duvarında fibrozis olur, basement membran drenaj kapasitesi azalır, plazma proteinleri beyin ekstrasellüler aralıklardan damar duvarı boyunca daha rahat içeri girer (45). Apo E $\epsilon 4$ AH’da kan beyin bariyerindeki endotelial hücrelerin membranını değiştirdiği gibi, vasküler etiolojiye yönelik (vasküler serebral hastalık, aterosklerozis, amiyloid anjiopati gibi nedenlerden dolayı) bozulmuş KBB’ni daha da olumsuz şekilde etkilemektedir (46).

ApoE $\epsilon 4$ allelinin normal yaşlı popülasyonda ve AH ile VD’de nöropsikolojik incelemeleri yapılmış; $\epsilon 4$ alleli bulunan normal yaşlı popülasyonda global kognitif fonksiyonlarda azalmalar olduğu görülmüştür. Hafıza fonksiyonlarında azalmayla ilgisi belirgindir. Özellikle epizodik hafıza ve yürütücü işlevlerde azalmalar olduğu belirtilmiştir Dikkat, kısa süreli hafıza, vizüospasyal testlerde taşıyıcı olmayanlara göre farklılıklar bulunmadığı belirtilmiştir (47-49). Bazı çalışmalarda da Apo E $\epsilon 4$ allelinin yalnız başına kognitif azalmanın göstergesi olamayacağı sosyoekonomik, psikolojik ve diğer risk faktörleriyle birlikte kognitif azalma için prediktör olabileceği vurgulanmıştır.

Ancak kognitif fonksiyonların Apo E ϵ 4 alleli taşıyıcılarında özgü bir fonksiyonel özelliği bulunmamaktadır. Bu konuya ilişkin incelemelerde birbirine zıt bulgular görülmektedir. Kognitif fonksiyonları Apo E ϵ 4 alleli etkileyebileceği gibi, pek çok demografik özellikler de etkilemektedir. Apo E'nin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmemelidir (50).

AH'da ApoE ϵ 4 sonuçta; A β birikiminde etkilidir. Tau hiperfosforilasyonunu tetikler. Nöronal plastisiteyi azaltır. Mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Nöronlarda proteolizise neden olur ve toksisite yapar. Apo E ϵ 4, nöronların mitokondriyalarını hedef alarak toksisite nedeniyle fonksiyonlarını bozar. Sekretuar yolların membran kompartmanları boyunca mitokondriyaların direk olarak hidrofobik lipid bağlayıcı bölgelerini etkiler, membranların yapısını bozar ve mitokondriyaların aksonal transportu etkilenir. Mitokondriyal enerji depoları etkilenir, plastisite bozulur, Ca hemostazı etkilenir ve sinaptik formasyon azalır (40-43). ApoE ϵ 4 kolinerjik nörotransmitterlerin sentezi için gerekli olan lipidlerin (fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin) dengesini bozarak ve kolin asetil transferaz enzim miktarını azaltarak asetil kolin miktarının sentez döneminde azalmasına neden olur (38).

Apo E ϵ 4'ün vasküler demanslarda da önemli ölçüde gösterilmesiyle plazma kolesterol seviyelerini arttırdığı arteriosklerozis gelişimini hızlandırdığı belirtilmektedir (51). Apo E ϵ 4'ün ayrıca Parkinson Hastalığı (PH) için de demans gelişmesinde risk teşkil ettiği belirtilmektedir (52,53). PH olanlarda Apo E ϵ 4 allelinin aynı yaştaki normal kişilerle karşılaştırılmasında önemli fark olmadığı ancak PH demansı için olmayanlara göre en az iki kat risk teşkil ettiği belirtilir (53). Bazı nörodejeneratif hastalıklarda kognitif fonksiyonların büyük oranda

bozulmasıyla ilişkileri olduğu belirtilmektedir, multipl sklerozis (54,55) ve amiotrofik lateral sklerozlu (56,57) hastalarda çalışılmış ve ileri kognitif yetmezlik ile Apo E ϵ 4 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Apo E ϵ 4 ile birlikte diğer allellerinin (Apo E ϵ 2 ve ϵ 3) migren ve gerilim tipi baş ağrıları gibi dejeneratif hastalıklar dışında da çalışıldığı görülmektedir. Ancak bu durumlarda Apo E alleli ile ilgili bulguların birbiriyle pek uyuşmadıkları görülmüştür (58).

Apo E'ye ilaveten beyinde başka lipoproteinler de bulunmaktadır. Bunlar Apo A1, Apo A2, Apo A4, Apo B, Apo D ve Apo J'dir. Apo A1 ve Apo J'nin fibrillogenезде ve aminoasit klerensinde rolleri vardır. Apo A1 plazma HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)'de bulunan majör apolipoproteindir. Kolesterol transportunda önemli rolü vardır, beyinde sentez edilmez. Kan-beyin bariyerinden geçer ve BOS'da bulunur. Apo J (clusterin) nöronlarda ve astrositlerde salgınır. Astrositlerde beyin hasarlanmalarından sonra bol miktarda sekrete edilir. Apo A1 ve Apo J A β 'yı bağlayan A β agregasyonunu ve toksisiteyi önleyen lipoproteinlerdir. Ancak bunun tersi ile ilgili bulgular da elde edilmiştir. Apo A1 yetmezliğinin amiyloid patolojiye etkili olmadığı ve Apo J yetmezliğinin fibriller amiyloid plak oluşumunu azalttığı, nöritik toksisiteyi azalttığı da belirtilmiştir. Apo A'nın proaterojenik ve protrombotik özellikleri olduğu, iskemik serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir. Apo E ϵ 4 allelinin Apo B ve LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) kolesterol seviyeleri ile birlikte artması asıl risk faktörü için öncü bulgular olabilir. Apo B'nin yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar için öncü bir bulgu olabileceği belirtilmiştir. Apo B seviyelerinde artma dislipidemik değişiklikler için öncü bir laboratuvar

bulgusudur. Miyokard enfarktüsü ve metabolik sendrom olanlarda LDL ile paralel bir şekilde artış göstermiştir (32).

2.1.5.4. Eğitim

Tartışmalı olsa da düşük eğitimin de bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Eğitim durumu ya da yaşam boyu kazanç düzeyleri düşük olan kişilerde AH gelişme oranı, daha yüksek eğitim veya kazanç düzeyine sahip kişilere göre 2 kattan daha fazla artış gösterdiği bildirilmiştir. Eğitim ve benzer faktörlerin, AH riskini nasıl azalttığı belli değildir, ama testlerle ilişkili olarak daha fazla deneyim gibi pratik hususlar, artmış sinaptik yoğunluk veya artmış kognitif rezerv gibi teorik açıklamalar üzerinde durulmaktadır (59).

2.1.5.5. Vasküler risk faktörleri

Hem vasküler hastalıklar hem de AH, özellikle yaşlı bireyler arasında yaygın görülen hastalıklardır. Epidemiyolojik çalışmalar, vasküler hastalıklar ve inme için mevcut olan risk faktörlerinin, kognitif bozulma ve AH ile ilişkili olduğunu ve serebrovasküler hastalıkların varlığının AH oluşumunu ve klinik semptomların şiddetini artırdığını göstermektedir (60). Postmortem ve radyolojik incelemelerde Alzheimer hastalarında çok sayıda vasküler değişikliklerin bulunması, Alzheimer hastaları detaylı incelendiğinde vasküler faktörlerin ön planda olması, ApoE ε4'ün hem AH hem de serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olması gibi çok sayıda faktör vasküler etyoloji ve vasküler risk faktörlerinin AH'da da önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

2.1.5.5.1. Hipertansiyon ve Hipotansiyon

HT ve demans erişkin yaşta sık görülen hastalıklardır. 65 yaş ve üzerinde demans prevalansı %8-10, HT ise %60 civarındadır (61). HT'nin koroner arter hastalığı, inme ve vasküler demans için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ancak AH ile olan ilişkisi çelişkilidir.

Kan basıncı (KB), kognitif fonksiyonlar ve demans arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışmada hem yüksek, hemde düşük kan basıncı değerlerinin riski artırabileceği bildirilmiştir (62).

Orta yaşlarda (40-60y) yüksek KB'nin, ileri yaşlarda kognitif bozukluk, demans ve AH için risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (63-66). Orta yaşlarda KB yüksek olan bireylerde, yaşlanmada NP, NFY ve hipokampal atrofi gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (67). İleri yaşlarda da (>60y) yüksek Kan Basıncı (KB) ile kognitif fonksiyonlarda azalma arasında ilişkiler bildirilmiştir (68,69). Geç yaşlarda komorbidite gösteren HT'un AH riskinde artış ile ilişkili olduğunu (70) bildiren yayınlar yanında, KB ile AH arasında ilişki olmadığını (71,72), hatta düşük kan basıncının demans riskinde artışa neden olduğunu bildiren yayınlar da (73,74) bulunmaktadır.

HT intraserebral kapillerler ve arteriollerde dejeneratif değişikliklere yol açmaktadır. Bu damar değişiklikleri KBB fonksiyonunda bozulmalara yol açarak β amiyloid birikimi ile sonuçlanan artmış vasküler permeabilite ve beyin parankimine protein sızmasına neden olur. Ayrıca, HT ve A β endotelial hücreler üzerine etkiyerek aşırı serbest radikal oluşumuna neden olabilir ki bu da oksidatif stresinde bu mekanizmalara katılabileceğini düşündürmektedir (75,76).

Hipotansiyonun da AH riski ile ilişkisi net anlaşılamamıştır. Hipotansiyonun serebral perfüzyonu zayıflattığı ve nörodejeneratif bir süreci başlattığı belirtilmektedir. Hipotansiyonun kapiller endotelyal hasar yaparak KBB bozukluğuna yol açtığı, serebral damarlarda amiyloid birikimine neden olduğu, süperoksit radikallerin salınımını arttırdığı, endotelyal yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek nöroplastisiteyi azalttığı ve endotelyal kapiller bazal membranda kalınlaşmaya ve kan akımında azalmaya neden olup kollagen birikimi ve fibrozis yaparak bölgesel serebral kan akımını azalttığı, nöronal dokunun nutrisyonel transportunu azaltarak ve engelleyerek beyinde aynı zamanda toksik madde birikimine de neden olarak dejenerasyona zemin hazırladığı belirtilmiştir (77). Düşük KB'nin beyin patolojisinin bir sonucu olması da olasıdır. Aβ plaklarının gelişimi gibi patolojik değişiklikler zamanla, hipoksik-iskemik değişikliklere neden olan arteriyel basınçta azalmaya neden olabilir. Gelişen iskemik lezyonlarda mevcut olan patoloji ile sinerjik etki göstererek demansın şiddetini artırabilir. Alzheimer hastalarında aynı yaşlardaki normal populasyon ve VD olanlarla karşılaştırıldığında düşük KB seviyeleri daha sık görülmüştür (78).

Gözlemsel ve klinik çalışmalar antihipertansif tedavinin demans ve inmeye bağlı kognitif bozulmayı önleyebileceği yönündedir. Antihipertansif tedavi özellikle orta yaşlarda efektif olarak başlanırsa kan basıncını düşürerek aterosklerotik süreci ve serebrovasküler lezyonların oluşumunu azaltarak, fokal serebral perfüzyonu iyileştirerek ve endotelyal hücrelerde anjiogenezi inhibe ederek demans riskini azaltabilmektedir (79).

2.1.5.5.2. DM

Tip 2 DM yaşı popülasyonun %10'dan fazlasını etkileyen yaygın bir hastalıktır ve prevalansı yaşlanmayla artış gösterir. Tip 2 DM'nin demansla özellikle de AH ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Birçok longitudinal çalışma Tip 2 DM ve kognitif fonksiyonların azalma hızı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (80). Ayrıca hipergliseminin nöronlar üzerine toksik etkileri olduğu, oksidatif stres ve glikolizasyon son ürünlerinde birikme yoluyla zamanla fonksiyonel ya da hücrel beyin defisitlerine yol açtığı öne sürülmüştür. Bu sınırlı vasküler lezyonların aksine daha yaygın ve muhtemelen atrofi ve beyaz cevher değişikliklerine yol açan mikroenfarklara neden olur.

Hiperinsülinemi ile ilişkili insülin rezistansı da demans için bir risk faktörüdür. İnsülinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. İnsülinin vasoaktif etkisinden dolayı, bu ilişki kısmen vasküler hastalıklar aracılığıyla oluşmaktadır (81,82). Ancak gözlemsel çalışmalar insülinin direk beyin üzerine etkisi olabileceğini bildirmektedir (83,84). İnsülin KBB'nden aktif transportla taşındığı gibi beyinde lokal olarak da üretilebilir. İnsülin reseptörleri hipokampus, medial temporal bölge ve kortekste daha yoğun olmak üzere tüm beyinde yaygın olarak bulunmaktadır (85). İnsülin nörotransmitterlerin salınımını ve geri alımını etkilemek suretiyle hafıza ve öğrenme ile ilişkili olabilir (86).

A β 'nın metabolizması ve ortadan kaldırılması direk olarak insülin tarafından etkilenmektedir. İnsülin A β sekresyonunu artırırken İDE için yarışarak

A β 'nin ekstrasellüler yıkımını inhibe ediyor görünmektedir. Hipokampüste İDE ekspresyonu AH'de özellikle de ApoE ϵ 4 alleli olan bireylerde kontrollere göre daha düşüktür (87). Bu demans riskinde DM ve Apo ϵ 4 genotipi arasındaki potansiyel etkileşimi açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmalar DM'in kognitif fonksiyonlarda azalma ve demans için bir risk faktörü olduğu yönündedir, ancak altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen netlik kazanmamıştır.

2.1.5.5.3. Hiperlipidemi

Kolesterol tüm hücre membranlarının temel bileşeni olup, hücre akışkanlığının önemli bir modulatörüdür. ApoE ϵ 4 alleli varlığının AH için bir risk faktörü olduğunun gösterilmesinden sonra AH patogeneğinde kolesterolün üzerinde durulmuş ve bugüne kadar yapılan birçok çalışma kolesterol ve AH arasında bağlantı olduğunu doğrulamıştır (88).

Beyinde kolesterolün kaynağını, kan dolaşımındaki kolesterol, beyinde denovo yapılan kolesterol sentezi ve nöronal harabiyet sonucu oluşan kolesterolün tekrar kullanımı oluşturur. KBB etkili bir filtre görevi yaparak, beyin ve dolaşımdaki kolesterolü birbirinden ayırır. Bu nedenle beyindeki kolesterol seviyesi dolaşımdaki kolesterol seviyesinden bağımsızdır. Ancak 27 hidroksi kolesterol dolaşımdaki kolesterolün bir alt ürünü olup, KBB'yi rahatlıkla geçebilir (89).

AH'da APP'nin parçalanması hidrofobik çift katmanlı lipid tabakasında, α , β ve γ sekretaz aracılığıyla gerçekleşir. Yüksek kolesterol seviyelerinin plazma membranı bileşimini değiştirdiğine ve membran akışkanlığını engellediğine ve

böylelikle α sekretazın APP ile etkileşiminin engellendiği ve soluble APP oluşumunun azaldığı, diğer yandan ise β sekretaz aktivitesini artırarak A β oluşumunu artırdığı düşünülmektedir (90).

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden 3-hidroksi-3-metil Glutaril Koenzim A redüktaz (HMG CoA) enzimini inhibe ederek, dolaşımdaki kolesterol seviyelerini azaltır, beyinde denovo kolesterol sentezini inhibe eder. Dolaşımdaki kolesterol seviyesinin düşmesiyle, KBB’de kolesterol gradienti oluşur ve beyinden 24S-Hidroksi kolesterol formundaki kolesterol KBB’ini geçerek dolaşıma katılır. Bu azalmayla membranlardaki kolesterol seviyesi düşer, APP’nin patolojik A β izoformunun oluşumu azalır (91).

2.1.5.5.4. Obezite

Dünya genelinde bir sağlık sorunu haline gelen obezite aşırı adipoz doku birikimi olarak tanımlanmaktadır. Birçok çalışma obezitenin bağımsız bir kardivasküler risk faktörü olmasının yanı sıra Tip 2 DM, insulin rezistansı, HT ve hiperlipidemi için de predispozan olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda obezite ve metabolik anormallikleri kognitif bozulma ile ilişkilendiren kanıtlar giderek artmaktadır (92).

Vücut yağlanması yüksek düzeyde bilişsel azalma ve demans ile ilişkili olduğunu göstermektedir, ancak 65 yaş üstü insanlar arasında VKİ ve demans arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı prospektif çalışmalar obezite ve VD riski arasında bir ilişki bulmamaktadırlar. Ancak yaşamın erken dönemindeki çevresel ve genetik faktörler adipozite ve demans arasındaki bağlantıya katkıda bulunduğunu göstermektedir. (92). Orta yaşlardaki obezitenin artmış demans ile

beraber olduğunu bildiren başka bir çalışmada ise ileri yaşlarda (>65y) VKİ değerlendirildiğinde, normal kilo altındaki bireylerde (VKİ<20) demans riskinin arttığı ve obez olanlarda riskin azaldığı bildirilmiştir (93).

Obezitenin kognitif fonksiyonlara etkisi vasküler patolojiler üzerinden olabileceği gibi, adipoz dokunun sekrete ettiği çeşitli maddeler aracılığıyla da olabileceği öne sürülmektedir.

Adipoz doku, adiponektin, leptin, ve resistin gibi metabolizmada önemli adipokinler ve inflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-6 gibi) salgılar. Bununla birlikte adipokinlerin kognisyon ile direk ilişkisi olduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. Leptinin beyin gelişiminde, hipotalamus fonksiyonları üzerinde ve hipokampus tarafından kontrol edilen öğrenme ve hafıza süreçleri üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Direk olarak leptin uygulanmasının farelerde hafıza işlenmesini geliştirdiği, NMDA reseptörlerini artırdığı gösterilmiştir (94).

Ancak AH'da leptin ve diğer adipoz-derive faktörlerin rolü henüz açıklık kazanamamıştır. Obez kişilerde zayıf kişilerle karşılaştırıldığında plazma leptin düzeylerinin artmasının beyin gri cevher volümleri ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (94).

MKG ve MRS ile yapılan noninvaziv çalışmalar yüksek VKİ oranlarının frontal, parietal ve temporal beyaz cevherde, frontal gri cevherde nöronal canlılığın spektroskopik belirteci olan N-asetil Aspartat düzeylerinin daha düşük konsantrasyonlarıyla korele olduğunu göstermiştir. Ayrıca frontal beyaz cevherde kolin içeren metabolitlerin daha düşük konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Bu farklılıklar artmış VKİ değerlerinin SSS'de nöronal canlılık üzerine negatif

etkileri vurgulamakta ve orta yaşlarda yüksek VKİ değerlerinin nöronal ve/veya myelin anormallikleriyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (95).

Morbid obez bireylerin otopsi çalışmalarında histolojik incelemeler hipokampal yapılarda Alzheimer tipi nöropatolojik değişikliklerin olduğunu göstermiştir (94).

Sonuç olarak obezite ve metabolik anormalliklerin, kognitif bozulmanın ortaya çıkışı ve progresyon göstermesiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Obezite prevalansının artış göstermesi ve başlangıç yaşının giderek düşmesi, AH gibi ileri yaş hastalığı olarak kabul edilen hastalıkların prevalans ve insidansında artışlara yol açabilir.

2.1.5.5.5. Hiperhomosisteinemi

Homosisteinin yüksek seviyelerinin kardiovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. AH'nın etyolojisinde vasküler hastalıkların rolünü destekleyen kanıtların artmasıyla, artmış homosistein düzeylerinin AH patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Homosistein, metiyoninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Vücuttaki homosistein trans-sülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur ve kofaktörleri vitamin B12, folik asit ve piridoksin (B6)'dir. Bu vitaminlerin düşük seviyeleri artmış homosistein düzeylerine neden olmaktadır. Ancak birçok çalışmada homosistein seviyelerinin vitamin durumundan bağımsız olarak yaşla beraber artış gösterdiği bildirilmiştir (98).

Yüksek plazma homosistein düzeylerinin AH ile hangi mekanizmalar aracılığıyla ilişkili olduğu açık değildir. Yüksek homosistein düzeylerinin vasküler lezyonların gelişmesine öncülük etmesiyle AH'nın klinik bulgularının ortaya çıkma eşiğini düşürmesi bu ilişkiyi açıklamaya çalışan olası bir mekanizmadır (99). Folat eksikliği ve hiperhomosisteinin hücre kültürlerinde nöronlara direk olarak hasar verip nöron ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Bu birkaç olası mekanizma yoluyla gerçekleşir. Homosistein, NMDA reseptörleri üzerinden eksitotoksik etkiyle ve bozulmuş DNA transmetilasyonu yoluyla nöronal DNA hasarına neden olur, apoptozu indükler. Homosisteinin indüklediği DNA hasarını önlemek için ATP rezervleri tüketilir ve sellüler ATP'nin azalmasında AH'da nörodejenerasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (100).

Demansı olmayan yaşlılarda plazma homosistein seviyeleri ile beyin atrofisi arasındaki ilişkiler incelendiğinde, MRG'de hipokampal, amygdalada daha belirgin yaygın beyin atrofisi görülmüştür. Bu homosisteinin vasküler değişikliklere ve ateroskleroza neden olmasının yanı sıra hipokampal ve kortikal nöronlara direk toksik etkisiyle de açıklanmaya çalışılmıştır (101).

2.1.5.5.6. Ateroskleroz ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı

Ateroskleroz ve AH arasında kuvvetli ilişkiler olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur. Hiperkolesterolemi, oksidatif stres ve inflamasyon hem ateroskleroz hem de AH gelişiminde rol alan dominant mekanizmalardır. Benzer şekilde ApoE ε4 alleli hem sporadik AH için hem de ateroskleroz için genetik bir risk faktörüdür.

Aterosklerozun major komplikasyonlarından aterosklerotik kalp hastalığının da kognitif yıkımla ilişkisi gösterilmiş, koroner arter hastalığı olan bireylerde demans ve AH insidansı daha yüksek bulunmuştur (102).

2.1.5.6. Sigara

Sigara kullanımı ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki çelişkilidir.

Tütüne maruziyetin ateroskleroz gelişimine yol açtığı kanıtlanmıştır ve bu zaman içerisinde iskemik inme riskinde artışa ve böylelikle demansa yol açmaktadır (103). Ayrıca sigaranın Aβ'nin nörotoksik etkilerini module ettiği gösterilmektedir. Sigaranın potent nöroprotektif etkileri olduğu ve AH'na rezistans sağlayabildiği öne sürülmektedir. Nikotin, nikotinik asetilkolin reseptörlerinde up-regulasyona ve aktivasyona neden olarak bilgi işlenmesi ve dikkati iyileştirmektedir (103,104). Sigaranın bu etkilerine ters olarak sigara içicileri daha fazla oksidatif strese maruz kalır. Sigara dumanı serbest radikaller içerir ve inflamatuvar immun sistemi etkileyerek daha ileri oksidatif hasar oluşturan fagositleri aktive eder (103,104).

Sonuç olarak sigara içiminin protektif ya da zararlı bir risk faktörü olduğu netlik kazanamamıştır.

2.1.5.7. Alkol

Epidemiyolojik ve vaka kontrollü çalışmalar aşırı alkol tüketiminin (haftada 300mg'dan fazla etanol alımı) inme için bir risk faktörü olduğu ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği yönündedir (105).

Alkol tüketiminin AH ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Birçok çalışma alkol aşırı kullanımının demans ya da AH riskini artırabileceğini savunurken, ılımlı alkol tüketiminin AH'na karşı protektif etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada 55 yaş ve üzeri bireylerde hafif-ılımlı alkol tüketiminin (günde 1-3 kadeh) alkol cinsinden bağımsız olarak daha düşük demans riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). Başka bir çalışmada ise 65 yaş ve üzeri bireylerde ılımlı şarap tüketiminin (günde 3-4 kadeh) daha düşük demans ve AH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (105,107). İlimli alkol tüketimi, daha düşük platelet adhezyonuna yol açması, endotel fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri ve HDL seviyelerinde artışla iskemi riskinde azalmaya neden olmaktadır (108). AH'de serebrovasküler patolojilerin rolü üzerindeki kanıtların giderek artmasıyla, ılımlı alkol tüketiminin AH riskini azaltacağı beklenebilir. Ayrıca alkolün özellikle şarabın antioksidan etkileri bulunmaktadır. Şarap, alkolün kendisi dışında polifenoller gibi ekstra antioksidan moleküller içermektedir ve bu antioksidan moleküller kırmızı şarapta, rose ve beyaz şaraba göre daha yüksek bulunmaktadır. AH patolojisinde rol alan oksidatif mekanizmalar üzerine, diğer alkol türlerinde olmayan ve şarapta bulunan polifenollerin potent antioksidan etkileri şarabın bu protektif etkisini açıklayabilir (109).

2.1.6. Tanı

AH kesin tanısı nöropatolojik incelemeler ile konulmaktadır. Ancak bunun zorluğu nedeniyle, hikaye ile birlikte klinik, nörolojik ve psikiyatrik değerlendirme tanının temelini oluşturmaktadır. Tanıda en sık Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar

Derneği (NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (Ek 1'de) (110) ve Zihinsel Hastalıkların tanıs ve İstatiksel El Kitabı 4 (DSM-IV) (Ek 2'de) (111) tanı kriterleri kullanılmaktadır. Biyopsi ya da otopsi ile karşılaştırıldığında klinik tanının kesin tanıya %85-90 yaklaştığı görülür.

Laboratuar testleri demans tanısında genelde diğer hastlıkları dışlamaya ve tedavi edilebilir demans nedenlerini ortaya çıkarmaya yöneliktir. Tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, plazma glukozu, elektrolitler, vitamin B12, folik asit, homosistein, tiroid fonksiyon testleri, risk altındaki hastalarda HIV serolojisi bakılmalıdır.

BOS incelemesi rutin gerekmemektedir. BOS incelemelerinde, nöronal ve aksonal dejenerasyona bağı total-tau düzeyleri, kontrollere göre %30 artmıştır. BOS A β 42 konsantrasyonu ise kontrollere göre %50 azalma gösterir, bu da peptidin plaklarda birikmesi ve daha az oranda BOS'a karışması nedeniyledir. Bu belirteçler, AH'nin ayırıcı tanısında faydalı olmakla birlikte, frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demanstan ayırmada ideal değildir (9,10).

Serebral kortikal atrofi, sulkuslarda ve ventriküllerde genişleme, parankim hacminin azalması genellikle en önemli özelliklerdir. Çoğu kez ventriküler genişleme ile birlikte hipokampus ve entorhinal kortex atrofi görülür. MRG volumetrik incelemelerinin normal yaşı bireylerden AH'nı ayırmada spesifitesi ve sensitivitesi yaklaşık %80 oranındadır. Çalışmalarda erken AH evresinde hipokampus hacminin %10, orta evrede %20-%30, ileri evrede ise %30'dan fazla azaldığı bildirilmiştir (12).

SPECT ile yapılan perfüzyon incelemeleri temporal, parietal ve posterior singulat alanlarda azalmış serebral kan akımını gösterir ancak AH'ye spesifik değildir.

¹⁸FDG-PET incelemesi parietotemporal assosiasyon alanlarında ve posterior singulat alanda hipometabolizmayı gösterir. Hastalığın erken aşamalarında %90 spesifitesi ve sensitivitesi bulunmaktadır. Ayrıca AH'ın diğer demanslardan ayırımında ve HKE'nin AH'na dönüşümünü tahmin etmede değerlidir (12).

3. OLGULAR VE YÖNTEMLER

3.1. Denek Grubunun Seçimi

Bu çalışma 2010-2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvuran; 60 yaşın üstünde klinik olarak AH tanısı konulan 44 hasta ve aynı yaş grubundan randomize 51 kişilik kontrol grubu alındı. Klinik olarak Muhtemel AH tanısı NINCDS-ADRDA kriterleri (110), demans tanısı DSM-IV (111) kriterleri ile konuldu.

Hastaların nörolojik muayeneleri, nöropsikolojik testleri, laboratuvar incelemeleri sonucu belirtilen kriterlere uymayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hepsine araştırmaya kabul edildiklerinin son bir ayı içinde BBT veya MRG çekildi. Diğer demanslar (VD, PH, LCD, FTD, vs.) ve HKE'den ayırıcı tanıları yapıldı. HKE olanlar Hafif kognitif etkilenme, demansın erken tanım parametreleri (Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology) ile ayrıldı (112).

AH ile ciddi vasküler hastalık ayırımında Hachinski İskemi Skoru (HİS) (113) (Ek 3) kullanıldı. AH'nı vasküler demanslardan ayırmak için VD tanısında NINDS-AIREN kriterleri kullanıldı (114). Hasta ve kontrol gruplarının sistemik hastalık, beyin hastalığı, kalp hastalığı, psikiyatrik hastalık veya bulguları, başka hastalıkları (travma, operasyon, alışkanlık-ilaç, zehirlenme), sigara içimi, alkol kullanımı ve diğer kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) Testi (115) (Ek 4), Klinik Demans Ölçümü (116) (Ek 5) ve Global Bozulma Ölçeği (117)

uygulandı. Nöropsikolojik testlere uyum nedeniyle ileri derecede AH olanlar ve kooperasyon güçlüğü bulunan hastalar alınmadı.

Günlük yaşam aktiviteleri Lawton Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (118) ve basit ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir (118) (Ek 6). Katılımcılara Hamilton depresyon ölçeği (119) (Ek 7) uygulanmış, ileri depresyonu olan hastalar dışlandı.

Hastalara AH değerlendirme ölçeği-Kognitif fonksiyonlar (ADAS-Cog), Türk toplumuna örnekleme uygulaması (120) (Ek 8) ile yapıldı.

Ayrıca miks tipte demansı olanlar (AH ve VD) araştırmaya kabul edilmedi. AH tesbit edilenlerde daha önce ve sonra strok hikayesi olanlar çalışmadan dışlandı. Epilepsi, ağır derecede depresyon veya psikiyatrik hastalığı bulunanlar, ağır kafa travması hikayesi bulunanlar, mental fonksiyonları etkileyebilecek kadar metabolik ve endokrin hastalığı olan, daha önceden beyin hastalığı geçiren (travma veya enfeksiyon) hastalar ve kontroller çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrol gruplarının boy, kilo, nabız, tansiyon (oturarak-yatarak) ölçümü yapılmıştır. Kan basıncı manuel sfingomanometre ile standardize yöntemle, hasta oturur pozisyonda ve 5 dakikalık bir dinlenme süresinden sonra sol koldan ölçülmüştür. Değerler tek bir ölçüm ile alınmıştır. İlk ve son Korotkoff sesler sırasıyla sistolik ve diyastolik KB olarak değerlendirilmiştir. KB değerlerine göre: SKB'nin kategorize edilmesinde <110 mmHg düşük, 110-139 mmHg normal, 140-159 mmHg sınırda yüksek (borderline), ≥ 160 mmHg yüksek değerler olarak alınmıştır. DKB değerleri için <80 mmHg düşük, ≤ 90 mmHg (80-89) normal, 90-94 sınırda yüksek ve ≥ 95 mmHg yüksek olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarına tam kan sayımı, sedimentasyon, elektrolitler (Ca, Na, K, Cl), böbrek fonksiyonları (BUN, Kreatinin), karaciğer fonksiyonları (AST, ALT, ALP) ile ilgili biyokimyasal incelemeler, tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH, tiroglobulin), ferritin, folik asit ve vitamin B12 serum değerleri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, homosistein değerleri, Apo A, Apo B serum düzeyleri ve Apo E genotipi bakıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna EKG, EEG incelemeleri yapıldı.

Serum homosistein seviyeleri Chromosystems (Germany) kitleriyle HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemiyle fluorescence detector metodu kullanılarak bakılmıştır. Vitamin B12 ve folat düzeyleri Roche E 170 Cihazı ve Roche kitleriyle değerlendirildi.

3.2. Kontrol Grubunun Seçimi

Kontrol grubu hasta grubuyla aynı yaşlarda, demansı ve diğer nörodejeneratif bir hastalığı olmayan, kognitif fonksiyonları etkileyecek sistemik ve beyin hastalığı geçirmeyen ve mental durumunu etkileyecek psikiyatrik hastalığı olmayan gönüllü normal kişilerden randomize olarak seçildi.

Çalışma gruplarında tıbbi tedavi ile kontrol altına alınabilen hipertansiyon, DM, aterosklerotik kalp hastalığı olanlar çalışmaya kabul edildi.

3.3. Gen Analizi

3.3.1. Örnek Toplanması

10 ml periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp, izolasyon aşamasına kadar -20 °C'de saklandı.

3.3.2. DNA (Deoksiribonükleik asit) İzolasyonu

DNA izolasyonu hasta ve kontrollerin kan örneklerinden yüksek tuz konsantrasyonlu DNA izolasyon yöntemiyle yapıldı. DNA elde etmesi spin kolon yöntemi MN (Macherey-Nagel) Germany yöntemi ile gerçekleştirildi. İzole edilen DNA örnekleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edildi.

3.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleri (Hha I) ile Kesim

Çalışma kapsamında PZR ve kesilen parçanın uzunluk polimorfizmi (RFLP; Restriction fragment length polymorphism) kullanıldı.

PZR hedeflenmiş DNA dizilerinin uygun primerler ve ortam sayesinde in vitro koşullarda kopyalanması işlemidir. PZR için çok az miktarda DNA örneği yeterli olmaktadır ve 3 temel basamakla ürünün miktarı belirlenmektedir (121). Birinci basamak ile çoğaltılmak istenen DNA, yüksek sıcaklıkta (90-95 °C) çift zincirli halden tek zincirli hale getirilir (121). İkinci basamakta ısı azaltılarak 'primerlerin' tek zincirli hale gelen DNA'ya bağlanması sağlanır (121,122). Üçüncü basamakta 'Taq polimeraz enzimi' nükleotidleri 5' ucundan 3' uca ekleyerek primerlerin uzamasını sağlar. Bu olayların birinci basamağı denatürasyon, ikinci basamağı bağlanma ("annealing") ve üçüncü basamağı uzama olarak adlandırılmakta olup bir döngüye 1 siklus denir (121,122). Bir PZR yaklaşık 25-30 döngü olarak yapılır, sonunda DNA miktarında yaklaşık 10^9 kat artma beklenir (121,122).

Bir DNA segmentinin her 100 baz çiftindeki nükleotid dizisi bireylerde farklılık gösterir (122). Bu nedenle kesilen parçaların büyüklükleri her bölge için farklıdır ve bu yöntemle DNA'nın belirli bölgeleri bulunabilir (121). RFLP ile belirlenerek kesilen DNA'lar jel elektroforezde görüntülenebilir (121,122). Bizim çalışmamızda da bu yöntemle hasta ve kontrol gruplarının DNA'larından Hha I kesimi ile elde edilen ϵ_2/ϵ_2 : 91+83 baz çifti, ϵ_2/ϵ_3 : 91+83+48 bazları, ϵ_3/ϵ_3 : 91+48 baz çifti, ϵ_2/ϵ_4 : 91+83+72 bazları, ϵ_3/ϵ_4 : 91+72+48 bazları, ϵ_4/ϵ_4 : 72+48 baz çifti incelenerek Apo E genotipleri tanımlanmıştır.

3.3.4. Primer Dizileri

Apo E

İleri (forward) primer 5'-CTGGGCGCGGACATGGAGGACGT -3'

Geri (reverse) primer 5'-GATGGCGCTGAGGCCGCGCTCG-3'

3.3.5. Reaksiyon Şartları

94 °C'de 5 dakika (denatürasyon basamağı), 66 °C'de 30 saniye (bağlanma basamağı) 72 °C'de 30 saniye (uzama basamağı) ve 72 °C'de 5 dakika (son uzama basamağı) olmak üzere her biri için 30 kez döngü gerçekleşir ve bu işlem 35 siklus ile son bulmaktadır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değerler için sonuç ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilirken, nominal değerler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Araştırmanın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi aşamasında tanımlayıcı istatistikler, hasta ile kontrol grubunda değerlerin karşılaştırılmasında

bağımsız t-testi, verilerin sınıflandırılmasında ve değerlerin belirlenmesinde ki kare testi, farkın önemliliğinde Mann-Whitney Testi ve Pearson kare testi, ölçümle ilgili değişkenlerin ilişkilerinin gösterilmesinde kovaryans analizi (ANCOVA), Pearson's ve Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerin önemliliğinde p için 0.05'den daha az değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından, 29.09.2010 tarihli ve 128 karar numaralı yazısı ile etik olarak uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde Nöroloji polikliniğine başvuran ve belirtilen tanı kriterleriyle AH tanısı konulan 44 hasta ve aynı yaş grubundan oluşan 51 kişilik kontrol grubu çalışmaya alındı.

Kayıtları veri programına aktarılan 95 kişinin ortalama yaşı 74,6 ($\pm 6,39$) olup, 60 ve 90 arasında değişiyordu.

Çalışmaya alınan bireylerin % 61,1'i kadın (58 kişi), % 38,9'u erkek (37 kişi) cinsiyette olup kadın-erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,717$).

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve kognitif değerlendirme açısından özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3- Hasta ve kontrol grubunun demografik ve kognitif testler açısından özellikleri

	AH (n=44) ort $\pm$ SS	Kontrol (n=51) ort $\pm$ SS	p
Cinsiyet (K/E)	26/18	32/19	0,878
Yaş	75,1 $\pm$ 6,99	74,1 $\pm$ 5,85	0,463
Eğitim (yıl)	5,88 $\pm$ 4,53	8,52 $\pm$ 4,50	0,004
MMDD (30)	16,5 $\pm$ 5,71	26,2 $\pm$ 3,37	0,000

Hasta grubunda yaş ortalaması 75,1 (SS= 6,99), kontrol grubunda 74,1 (SS=5,85) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunda yaş açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,463$).

Alzheimer grubunun % 59,1'i kadın, % 40,9'u erkek cinsiyeti oluştururken, kontrol grubunda % 62,7 kadın, %37,3'ü erkek cinsiyette olarak

bulundu. Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,878$).

Alzheimer hastalarında ortalama eğitim yılı 5,8 ($SS=4,53$), kontrol grubunda ise 8,5 ($SS=4,50$) olarak bulundu ve Alzheimer Hastalarında eğitim süresi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0,004$).

Hasta grubunda MMDD skorları ortalaması 16,5 ($SS=5,71$), kontrol grubunda 26,2 ($SS=3,37$) olarak bulundu ($p=0,000$).

Bir risk faktörü olarak VKİ değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,448$).

HT, DM, Hiperlipidemi (HPL) gibi risk faktörü olabilecek hastalıklar açısından karşılaştırma yapılabilmesi için hastaların ve kontrol grubunun anamnez, özgeçmiş, klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alındı. Hasta ve kontrol grubunda risk faktörü olabilecek hastalıklar ve madde kullanımı açısından karşılaştırmaları tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun risk faktörü olabilecek hastalıklar ve madde kullanımı açısından karşılaştırmaları

Risk faktörleri		AH		Kontrol		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hipertansiyon	Var	22	50	27	52,9	0,936
	Yok	22	50	24	47,1	
Diabetes Mellitus	Var	9	20,5	15	29,4	0,444
	Yok	35	79,5	36	70,6	
Sigara kullanımı	Var	17	38,6	3	5,9	0,000
	Yok	27	61,4	48	94,1	
Alkol kullanımı	Var	1	2,3	2	3,9	1,000
	Yok	43	97,7	49	96,1	
Madde Kullanımı	Var	0	0	0	0	-
	Yok	43	100	51	100	
Hiperlipidemi	Var	34	77,3	14	27,5	0,000
	Yok	10	22,7	37	72,5	
ASKH	Var	30	68,2	26	51,0	0,136
	Yok	14	31,8	25	49,0	
Tiroid hastahğı	Var	10	22,7	11	21,6	1,000
	Yok	34	77,3	40	78,4	

HT AH grubunun % 50'sinde, kontrol grubunun ise % 52,9'unda (27 kişi) tespit edildi. HT olan kişilerin % 44,9'u hasta grubunda, % 55,1'i kontrol grubunda bulunmaktaydı. Alzheimer grubunda HT görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,936).

DM oranı hasta grubunda % 20,5 (9 kişi) iken, kontrol grubunda ise % 29,4'ünde (15 kişi) mevcuttu. DM bulunan kişilerin % 37,5'i hasta grubunda, % 62,5'i kontrol grubunda bulunmaktaydı. Her iki grup arasında DM açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,444$).

Alzheimer hastalarında sigara kullanım oranı % 38,6 (17 kişi) iken, kontrol grubunda % 5,9 (3 kişi) olarak saptandı. Sigara kullananların % 85'i hasta grubunda, % 15'i kontrol grubundaydı. Alzheimer hastalarında sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,000$). Her iki grup arasında alkol kullanımı açısından anlamlı istatistiksel fark ($p=1,000$) bulunmazken, her iki grupta da madde kullanımı mevcut değildi.

HPL tanısı hastaların hikaye, risk faktörleri gözeterek incelenen lipid profili sonuçlarına göre belirlendi. Alzheimer hasta grubunun % 77,3'ünde (34 kişi), kontrol grubunun % 27,5'inde (14 kişi) hiperlipidemi tablosu izlendi. Hiperlipidemi tanısı, hasta olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,000$). Hasta ve kontrol grubunda düzensiz antihiperlipidemik ilaç kullanımı mevcuttu.

Hikaye, özgeçmiş ve EKG bulgularıyla saptanan iskemik kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği hasta grubunun % 68,2'sinde (30 kişi), kontrol grubunun %51'inde (26 kişi) bulundu. İskemik kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği bulunanların % 53,6'sı Alzheimer hasta grubunda iken, % 46,4'ü kontrol grubundaydı. Bir risk faktörü olarak iskemik kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği hasta grubunda daha yüksek oranda görülmekteydi fakat her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,136$).

Bir risk faktörü olarak halen tartışılan tiroid hastalığı, iki grup karşılaştırıldığında, hasta grubunun % 22,7'sinde (10 kişi), kontrol grubunun ise % 21,6'sında (11 kişi) bulunmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,000$). Hastaların hiçbirisinde hipertiroidi bulunmazken, bulunan tiroid hastalığı hipotiroidi olup hasta ve kontrol grubunda % 52,3'ü ilaç kullanıyordu.

Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularından HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, Apo A, Apo B, ferritin, homosistein, B12 vitamini, folik asit çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5- Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar parametreleri

		AH		Kontrol		P
		n	%	n	%	
Total kolesterol (mg/dl)	>200	24	54,5	14	27,5	0,012
	110-200	20	45,5	34	66,7	
	<110	0	0	3	5,9	
HDL (mg/dl)	>80	2	4,5	1	2	0,437
	30-80	38	86,4	48	94,1	
	<30	4	9,1	2	3,9	
LDL (mg/dl)	>130	16	36,4	11	21,6	0,096
	60-130	28	63,6	37	72,5	
	<60	0	0	3	5,9	
Trigliserit (mg/dl)	>200	9	20,5	6	11,8	0,381
	50-200	35	79,5	45	88,2	
	<50	0	0	0	0	
APO A (mg/dl)	>215	2	4,5	0	0	0,121
	125-215	36	81,8	48	94,1	
	<125	6	13,6	3	5,9	
APO B (mg/dl)	>125	8	18,2	9	17,6	1,000
	55-125	36	81,8	42	82,4	
	<55	0	0	0	0	
Homosistein (µmol/l)	>14	27	61,4	7	13,7	0,000
	<14	17	38,6	44	86,3	
B12 Vitamini (pg/ml)	>214	27	61,4	35	68,6	0,599
	<214	17	38,6	16	31,4	
Folik asit (ng/ml)	>5	37	84,1	46	90,2	0,560
	<5	7	15,9	5	9,8	
Ferritin (ng/ml)	>276	1	2,3	0	0	0,236
	7-276	43	97,7	49	96,1	
	<7	0	0	2	3,9	

Alzheimer grubunun % 54,5’inde (24 kişi), kontrol grubunun % 27,5’inde (14 kişi) total kolesterol yüksekliği tespit edildi. Bir risk faktörü olarak

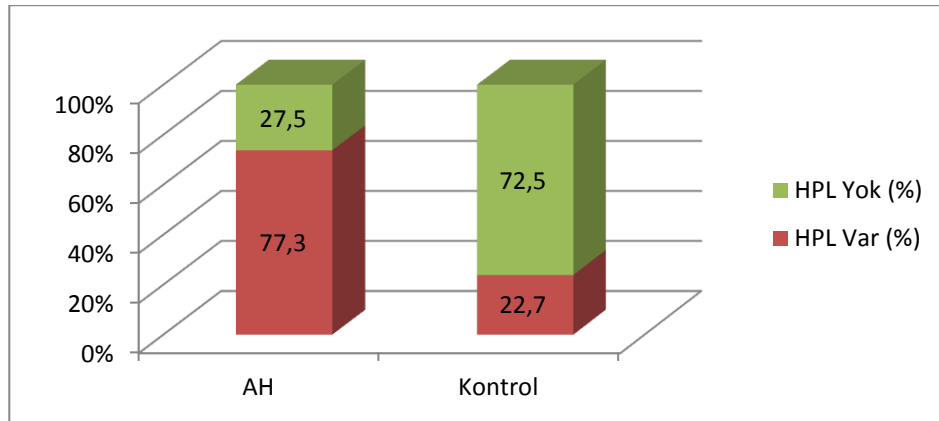
karşılaştırıldığında AH grubunda total kolesterol yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla tespit edildi ($p=0,012$).

HPL ile total kolesterol arasında AH grubunda anlamlı olarak ($p=0,000$) orta derecede ($\rho=0,594$) doğru-pozitif yönlü, kontrol grubunda da anlamlı olarak ($p=0,000$) orta derecede ($\rho=0,849$) doğru-pozitif yönlü bir ilişki bulundu.

HDL değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunun % 9,1'inde (4 kişi), kontrol grubunda ise % 3,9'unda (2 kişi) HDL düşüklüğü mevcuttu. Bir risk faktörü olarak HDL düşüklüğü karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,437$).

LDL değerleri karşılaştırıldığında Alzheimer grubunun %36,4'ünde (16 kişi), kontrol grubunun %21,6'sında (11 kişi) LDL yüksekliği saptandı. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,096$).

Trigliserit değerlerinde yükseklik Alzheimer grubunun % 20,5'inde (9 kişi), kontrol grubunun % 11,8'inde (6 kişi) bulundu. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,381$).



($p=0,000$)

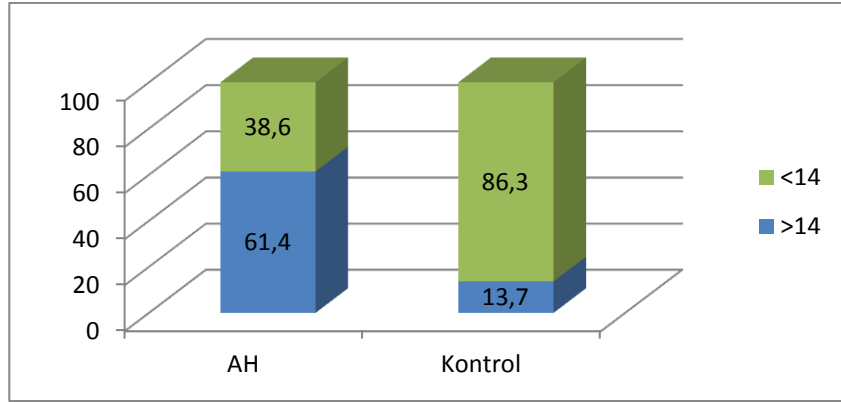
Şekil 1- AH ve kontrol grubunda hiperlipidemi düzeylerinin karşılaştırılması

Apo A ve B düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,121$ ve $p=1,000$). Hasta grubunda serum LDL düzeyleri yüksek olan (>130 mg/dl) 16 kişinin ApoA ve ApoB değerleri, LDL düzeyleri normal (60-130 mg/dl) olan 28 kişi ile karşılaştırıldığında ApoA değerlerinde istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,911$), LDL'si yüksek olan grupta ApoB değerleri istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,019$). Aynı durum kontrol grubunda da değerlendirilerek ApoA değerlerinde ($p=0,816$) ve ApoB değerlerinde ($p=0,45$) istatistiksel fark bulunmadı.

Hasta grubunda serum total kolesterol düzeyleri yüksek olan (>200 mg/dl) 24 kişinin ApoA ve ApoB değerleri, total kolesterol düzeyleri normal (110-200 mg/dl) olan 20 kişi ile karşılaştırıldığında ApoA değerlerinde ($p=0,250$) ve ApoB değerlerinde ($p=0,259$) anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Kontrol grubunu değerlendirdiğimizde de ApoA değerleri ($p=0,892$) ve ApoB değerlerinde ($p=0,735$) anlamlı istatistik fark bulunmadı.

Ferritin, folik asit ve B12 vitamini değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,256$ $p=0,560$ ve $p=0,599$).

Homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun % 61,4'ünde (27 kişi), kontrol grubunun % 13,7'sinde (7 kişi) yüksek bulundu. Bir risk faktörü olarak homosistein yüksekliği Alzheimer hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). Homosistein yüksekliği saptanan kişilerin %79,4'ü hasta grubunda bulunmaktaydı.



(p=0,000)

Şekil 2- AH ve kontrol grubunda homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Her iki grup arasında Apo E genotiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,002).

Tablo 6- Hasta ve kontrol grubunda ApoE genotiplerinin karşılaştırılması

		ApoE genotipleri				
		ε2/ε2	ε2/ε3	ε3/ε3	ε3/ε4	ε4/ε4
AH	Sayı	0	2	24	14	4
	Yüzde	% 0	% 4,5	% 54,5	% 31,8	% 9,1
Kontrol	Sayı	4	3	40	4	0
	Yüzde	% 7,8	% 5,9	% 78,4	% 7,8	% 0
Toplam	Sayı	4	5	64	18	4
	Yüzde	% 4,2	% 5,3	% 67,4	% 18,9	% 4,2

(p=0,002)

Her iki grup arasında Apo E genotiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$). ApoE genotipleri karşılaştırıldığında Apo E $\epsilon 2/\epsilon 2$ genotipinin tamamı (4 kişi) kontrol grubunda, Apo E $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipinin tamamı (4 kişi) ise AH grubunda tespit edildi. Apo E $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipinin %77,8'i (14 kişi) AH grubunda, %22,2'si (4 kişi) kontrol grubunda bulundu. Apo E $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotipinin %40'ı (2 kişi) AH grubunda, %60'ı (3 kişi) kontrol grubunda bulundu, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,000$). Apo E $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipinin %37,5'i (24 kişi) AH grubunda, %62,5'i (40 kişi) kontrol grubunda tespit edildi, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,000$).

AH grubunda ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan ve taşımayan hastaları karşılaştırdığımızda, demografik ve kognitif değerlendirme açısından özellikleri tablo 7'te gösterilmiştir.

Tablo 7- AH grubunda ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan ve taşımayan hastalarda demografik ve kognitif testler açısından özellikleri

	ApoE $\epsilon 4$ (+) (n=18) ort $\pm$ SS	ApoE $\epsilon 4$ (-) (n=26) ort $\pm$ SS	p
Cinsiyet (K/E)	11/7	15/11	1,000
Yaş	79,1 $\pm$ 6,06	72 $\pm$ 6,91	0,002
Eğitim (yıl)	5,5 $\pm$ 4,35	6,3 $\pm$ 4,72	0,620
MMDD (30)	17,05 $\pm$ 6,39	16,15 $\pm$ 5,29	0,848
Hastalık süresi (yıl)	4,19 $\pm$ 1,25	2,94 $\pm$ 0,93	0,001
Demans Derecesi	12,05 $\pm$ 3,01	8,30 $\pm$ 2,42	0,000
ADAS-Cog	44,8 $\pm$ 15,41	32,7 $\pm$ 9,41	0,003

ApoE ε4 alleli taşıyan hastaların yaş ortalaması 79,1 (SS= 6,06) olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak ApoE ε4 alleli taşımayan hastalardan daha fazla tespit edildi (p=0,002). ApoE ε4 alleli taşıyan hastaların hastalık süresi ApoE ε4 alleli taşımayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzundu (p=0,001).

ApoE ε4 alleli taşıyan ve taşımayan hastalar vasküler risk faktörlerinin karşılaştırmalarında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Tablo 8- ApoE ε4 alleli taşıyan ve taşımayan hastalar vasküler risk faktörleri

Risk faktörleri		ApoE ε4 (+) (n=18)		ApoE ε4 (-) (n=26)		p
		n	%	n	%	
Hipertansiyon	Var	8	44,4	14	53,8	0,759
	Yok	10	55,6	12	46,2	
Diabetes Mellitus	Var	2	11,1	7	26,9	0,270
	Yok	16	88,9	19	73,1	
Sigara kullanımı	Var	9	50	8	30,8	0,330
	Yok	9	50	18	69,2	
Alkol kullanımı	Var	0	0	1	3,8	1,000
	Yok	18	100	25	96,2	
Hiperlipidemi	Var	16	88,9	18	69,2	0,161
	Yok	2	11,1	8	30,8	
ASKH	Var	12	66,7	18	69,2	1,000
	Yok	6	33,3	8	30,8	
Tiroid hastalığı	Var	5	27,8	5	19,2	0,716
	Yok	13	72,2	21	80,8	

ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan ve taşımayan hastalara yapılan kognitif testlerinin karşılaştırmalarının özeti Tablo 9'da özetlenmiştir. ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan hastaların Demans Evreleme Ölçeği (DEÖ) ve ADAS-Cog skorları istatistiksel açıdan anlamlı olarak ApoE $\epsilon 4$ alleli taşımayan hastalardan daha fazlaydı ($p=0,000$ ve $p=0,003$).

Tablo 9- ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan ve taşımayan hastalara yapılan kognitif testleri

	ApoE $\epsilon 4$ (+) (n=18) ort $\pm$ SS	ApoE $\epsilon 4$ (-) (n=26) ort $\pm$ SS	P
MMDD	17,05 $\pm$ 6,39	16,15 $\pm$ 5,29	0,848
DEÖ	12,05 $\pm$ 3,01	8,30 $\pm$ 2,42	0,000
Lawton GYA	19,55 $\pm$ 6,95	21,50 $\pm$ 5,72	0,468
Enstrümental GYA	9,94 $\pm$ 7,90	9,80 $\pm$ 7,20	0,962
HİS	1,88 $\pm$ 0,96	2,03 $\pm$ 0,87	0,447
ADAS-Cog	44,8 $\pm$ 15,41	32,7 $\pm$ 9,41	0,003

ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan hastaların Demans derecesi Klinik demans evreleme ölçeği skorları ile değerlendirildiğinde ApoE $\epsilon 4$ alleli taşımayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,000$).

ApoE $\epsilon 4$ alleli taşıyan hastaların ADAS-Cog skorları ApoE $\epsilon 4$ alleli taşımayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,003$).

5. TARTIŞMA

İnsan ömrünün uzamasıyla beraber yaşlanma ile sağlığı tehdit eden ve yaşam kalitesini bozan hastalıklar arasında AH önemli yer tutmaya başlamıştır. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi hatta önlenmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar vasküler hastalıklar ve inme için mevcut olan risk faktörlerinin kognitif bozukluk ve AH ile ilişkili olduğunu ve serebrovasküler hastalıkların AH gelişimini ve semptomların şiddetini artırdığını göstermektedir (60). Bu nedenle son yıllarda AH'da vasküler risk faktörleri ve ApoE ϵ 4 allel taşıyıcılığı üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada da AH'da vasküler risk faktörleri ile ApoE genotipi ilişkisi kesitsel planda araştırılmış ancak AH ile ilişkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun dönem takiplerin yapıldığı, daha geniş popülasyonlu ve risk faktörlerinin bağımsız, birlikte etkilerini ve birbirleriyle etkileşimini araştıran çalışmalara gerek vardır. Bizim çalışmamız nispeten küçük örneklem boyutunda idi ve sonuçta kesin tanı için patolojik inceleme yapılmadı.

Çalışmamızda kontrol grubunun hasta grubuyla uyumlu yaşta seçilmesi nedeniyle literatürde risk faktörü olduğu kesinleşen yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Eğitim seviyesinin düşük olması ile AH arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar olmasına rağmen genel görüş bir risk faktörü olduğu yönündedir (59). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AH'larında eğitim yılı ($5,8 \pm 4,53$ yıl), kontrol grubuna ($8,5 \pm 4,50$ yıl) göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 3).

Birçok çalışma orta yaşlarda tespit edilen HT'nin ileri yaşlarda AH riskini artırdığına dikkat çekmektedir (63-65). Buna ters olarak ileri yaşlarda kan basıncı ve AH arasındaki ilişki J şeklinde ortaya çıkmakta, HT yanı sıra hipotansiyonunda bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (74). HT varlığı, daha önceden HT tanısı alan ve ilaç kullananlar kabul edildi ve Alzheimer hastalarında HT oranı %50, kontrol grubunda %52,9 olarak bulundu. HT, ateroskleroza, beyaz cevher lezyonlarına, KBB'yi bozukluklarına, beyin atrofisine ve NP ve NFY yoğunluğunda artışa yol açarak, AH riskinde artışa neden olabilir. Hipotansiyon, AH için bir risk faktörü olarak görünmekle beraber demans sürecinde gelişen patolojik değişikliklere sekonder kan basıncında düşüklük gelişebilir ya da AH ve kan basıncı düşmesi ortak risk faktörlerini paylaşıyor olabilirler. Bizim çalışmamızda olduğu gibi tanı ve sonuçların eş zamanlı olarak kaydedildiği kesitsel çalışmalar kan basıncının kognisyon ve demans üzerine etkilerini araştırmada yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda HT bir risk faktörü olarak tespit edilmedi ancak tedavi edilebilir bir faktör olması nedeniyle, AH ile arasındaki ilişkiyi açıklamada prospektif uzun dönem takipli, geniş kohort çalışmaları daha bilgi verici olacaktır.

DM'nin, orta ve ileri yaşlarda AH için bir risk faktörü olduğu, 65 yaş ve üstünde DM'li bireylerde demans insidansının DM'si olmayan bireylere göre %50-100 artış gösterdiği bildirilmiştir (84). Sınırdaki kan şekeri yüksekliği de gelecekte DM gelişiminden bağımsız olarak demans riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (92). Ancak DM ile AH gelişimi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (123). HT ve DM birlikteliğinin AH ve demans relatif riskini değiştirdiği, ApoE ε4 genotipinin DM ile birlikte olmasının sadece DM'nin

varlığına kıyasla relatif demans riskini 2'ye katladığını gösterilmiştir (124). Bizim çalışmamızda AH grubunda DM %20,5 oranda tespit edildi. Son yıllarda yapılan kesitsel ve longitudinal çalışmalar DM ile AH riski arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirmekle beraber (84,124), herhangi bir ilişki bulunmadığını bildiren yayınlar da (123) mevcuttur. Ayrıca DM'nin sıklıkla HT, hiperlipidemi, kardivasküler hastalıklarla komorbidite göstermesinin, mevcut olan riski etkilebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda DM, AH grubunda kontrol grubuna göre bir risk faktörü olarak bulunmadı. Ayrıca DM ve demans arasındaki ilişkiyi araştırmada prevalans çalışmaları yerine uzun dönem takiplerin yapıldığı insidans çalışmaları daha sağlıklı bilgi vereceklerdir.

Literatürde AH'lerde daha yüksek total kolesterol, LDL, trigliserit düzeyleri bildirilmekle birlikte (125) bunun yanında ilişkinin olmadığı da bildirilmektedir (126). Bizim çalışmamızda kontrol ve AH grubu arasında serum düzeyleri incelendiğinde LDL, HDL, trigliserit yüksekliği ya da düşüklüğü açısından anlamlı fark bulunmazken, total kolesterol AH grubunda %54,5 oranında tespit edilerek istatistiksel açıdan kontrol grubuna göre anlamlı olarak risk faktörü olarak bulundu ($p=0,012$). Hikaye, risk faktörleri ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı gözetilerek hiperlipidemi tanısı açısından değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel fark tespit edilerek hiperlipidemi risk faktörü olarak bulundu ($p=0,000$). Bizim çalışmamızda total kolesterol ile hiperlipidemi arasında anlamlı olarak ($p=0,000$) doğru-pozitif yönlü, orta derecede ($\rho=0,763$) ilişki tespit edildi.

Aterosklerozun major komplikasyonlarından aterosklerotik kalp hastalığının da kognitif yıkımla ilişkisi gösterilmiş, aterosklerotik kalp hastalığı

olan bireylerde demans ve AH insidansı daha yüksek bulunmuştur (102). Ateroskleroz serebral hipoksiye yol açan hipoperfüzyonu indükleyebilir. Bu durum nöron ve sinapslarda stabilizasyonu bozarak NP, NFY ve amiloid anjiopati ile karakterize nörodejeneratif bir sürece dönüşebilir. AH ve aterosklerozun, yatkınlık oluşturan metabolik yolda ortak unsurları paylaşan birbirinden bağımsız süreçler olduğu da öne sürülmektedir. Örneğin Apo E ε4 varlığı hem koroner hastalık, hem AH riskini artırmaktadır ve her iki hastalığın patolojisine yol açan ortak aracı bir faktör olarak görev alabilir. Çalışmamızda aterosklerotik kalp hastalığı ya da konjestif kalp hastalığı varlığı aynı grup içinde değerlendirilerek, Alzheimer hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel fark bulunmadı.

Sigara kullanımının AH üzerine etkisini araştıran çalışmalarda net bir sonuca varılamamıştır, bu kısmen nikotinik reseptor modülasyonunun olası yararlarından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda sigara kullanımı AH grubunda % 38,6 (17 kişi) iken kontrol grubunda % 5,9 (3 kişi) olarak bulundu ve sigara kullanımı Alzheimer hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak ($p=0,000$) daha fazla idi ve çalışmamızda risk faktörü olarak kabul edildi. Çoğunluğunu vaka kontrollü çalışmaların oluşturduğu önceki çalışmalar sigara kullanımının AH ve kognitif fonksiyonlarda azalma ile ters korele olduğunu öne sürmüşlerdir (127). Sigaranın nöroprotektif etkileri birçok grup tarafından çalışılmış ve sigara içen bireylerde %50 oranında daha az AH geliştiği bildirilmiştir (128). Prospektif kohort çalışmaları ise sigara içenlerde artmış ya da değişmeyen risk olduğunu öne sürmüştür (129,130). Sigara içmeye devam eden bireylerde, hiç sigara içmemiş kişilere oranla 3 kat daha fazla AH gelişme riski olduğu ve eskiden kullanım öyküsü olan kişilerde ise riskte herhangi bir değişiklik

olmadığını bildirilmiştir (131). Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı ile MMDD testi arasında anlamlı olarak ($p=0,001$) zayıf derecede ($\rho=0,328$) ters-negatif yönlü bir ilişki bulundu. Buna göre sigara kullanımı anlamlı olarak AH'nda risk faktörüdür ve kognisyonu olumsuz yönde etkilemektedir diyebiliriz.

Benzer şekilde alkolün AH ile ilişkisini araştıran çalışmalarda da farklı sonuçlar bildirilmiş, aşırı alkol tüketiminin riski artırırken, ılımlı tüketimin özellikle kırmızı şarap tüketiminin koruyucu etki gösterebileceği öne sürülmüştür (105-109). Çalışmamızda hem sigara hem de alkol kullanımı için, kullanıp 10 yıl veya daha uzun bir zaman önce bırakmış kişiler, kullanmamış olarak değerlendirildi ve alkol kullanımı bir risk faktörü olarak tespit edilmedi. Bu nedenle de alkol tüketim miktarı ve kullanılan içki türünün tespiti yapılmadı.

Son zamanlarda obezite ve metabolik anormallikleri kognitif bozulma ile ilişkilendiren kanıtlar giderek artmaktadır (92). Birçok çalışma orta yaşlarda görülen obezitenin AH riskini artırdığı yönündedir, ancak ileri yaşlarda değerlendirildiğinde hem düşük hem de yüksek VKİ değerlerinin riski artırdığı bildirilmektedir (93). Bizim çalışmamızda VKİ değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Literatürde risk faktörü olduğu belirtilen tiroid hastalığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (132,133).

AH tanısı olan bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek homosistein seviyeleri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (134,135). Yüksek homosistein düzeylerinin vasküler lezyonların gelişmesine öncülük etmesiyle AH'nın klinik bulgularının ortaya çıkma eşiğini düşürmesi bu ilişkiyi açıklamaya çalışan olası bir mekanizmadır (99). Bizim çalışmamızda da yapılan korelasyon analizinde

hiperlipidemi ile homosistein arasında anlamlı olarak ($p=0,000$) zayıf derecede ($\rho=0,387$) doğru-pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi.

Homosistein metabolizmasının folik asit, B12 ve B6 vitaminleri ile ilişkisi nedeniyle bu vitaminlerin düşük seviyeleri artmış homosistein düzeylerine neden olmaktadır. Birçok çalışmada Alzheimer hastalarında yüksek homosistein düzeyleri yanısıra B12 ve folat düşüklüğünde saptanmıştır (134,136). Bizim çalışmamızda, hasta grubundaki homosistein düzeyinin anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulunması yanında, hasta ve kontrol grubu arasında B12 vitamini ile folik asit düzeylerinde istatistiksel fark bulunmamasının nedeni hem hasta hem de kontrol grubunun B12 vitamini ve folik asit içeren ilaçlar kullanıyor olmaları olabilir.

Homosistein yüksekliğinin sadece demansı olan kişilerde değil, hafif kognitif yıkımı olan ya da sağlıklı yaşlı bireylerde de kognitif kapasite ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda homosistein ile MMDD testi arasında anlamlı olarak ($p=0,000$), ters-negatif yönlü zayıf derecede ($\rho=0,376$) bir ilişki tespit edildi.

Çalışmamızda vasküler risk faktörlerinden sigara kullanımı, homosistein ve total kolesterol yüksekliği, hiperlipidemi varlığı Alzheimer hasta grubunda daha fazla olarak tespit edilerek ve istatistiksel olarak AH için birer risk faktörü olarak bulundu (Tablo 4 ve 5).

Bunun yanında vasküler risk faktörlerinden HT varlığı, DM varlığı, aterosklerotik kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği varlığı, obezite, alkol kullanımı, ferritin düzeyi, B12 vitamini düzeyi, folik asit düzeyi, tiroid hastalığı varlığı bir risk faktörü olarak tespit edilmedi (Tablo 4 ve 5).

ApoE ϵ 4 alleli, AH gelişiminde genetik bir risk faktörüdür (5). Esas olarak başlangıç yaşını değiştirerek, bunu da her allel kopyasında başlangıç yaşını hemen hemen 10 yıl azaltarak etkilemektedir (5). Meta-analizler AH'nda ApoE ϵ 4 alleli heterozigot olanlarda hastalığı 3 kat, homozigot olanlarda 15 kat artırdığını göstermektedir (138). 1993-2004 yılları arasında yapılan çalışmaların kapsamlı meta-analizinde demansı olmayan insanların kognitif fonksiyonlarında da ApoE ϵ 4'ün rolü olduğunun kanıtları gösterilmiştir. Daha önceki meta-analizde ApoE ϵ 4'ün doza bağımlı bir şekilde önemli ölçüde azalmış global kognitif fonksiyon, epizodik bellek ve yürütücü fonksiyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (139). Başka bir çalışmada Güney Finlandiya'da yaşayan, hastane dışı ani, açıklanamayan ölümlerden sonra her iki cinsiyette yapılan otopsilerden oluşan %5'ten daha azında AH, demans ya da bellek bozukluğu öyküsü bilinen 603 olguluk nöropatolojik değerlendirme 3 yıldan fazla takip edilmiş ve ilginç olarak, NFY ve NP'ların daha genç bireylerde daha sık bulunduğu bildirilmiştir. ApoE ϵ 4 alleli taşıyanlarda, genç yaşta NP olma olasılığının daha fazla bulunduğu, 50-59 yaş arasındakilerin (tüm olguların %17'si), ApoE ϵ 4 alleli olanların %41'inde NP olduğu, NP olanların %65'inde ApoE ϵ 4 alleli tespit edilmiştir. Benzer olarak, 60-69 yaş arasındakiler (tüm olguların %24'ü) ApoE ϵ 4 alleli olanların % 42'sinde NP olduğu, NP olanların %62'sinde ApoE ϵ 4 allel varlığı bildirilmiştir. Genç bireylerde (29-39 yaş) ApoE ϵ 4 alleli, ApoE ϵ 3 alleli olanlara göre beyinde bazı bölgelerde glukoz kullanımının daha düşük olduğu belirtilerek, bu bölgelerin ilkeri yaşamda AH'nın etkilediği yerlerle örtüştüğü bildirilmektedir (140). ApoE ϵ 4 alleli taşıyıcıları gen-doz bağımlı olarak geç başlangıçlı AH (GBAH) riskini 3-15 kat artırmaktadır (141). ApoE ϵ 4 alleli taşıyıcılarında, taşımayanlara göre AH

başlangıç yaşı 10-20 yıl daha erken yaşta olmaktadır (141). AD patogenezinde ApoE ϵ 4 allel mekanizması tamamen anlaşılmış değildir.

AH patogenezinde ApoE ϵ 4 allel için hem A β -bağımlı hem de A β -bağımsız rolleri öne sürülmüştür. Azalmış BOS A β 42 ve ApoE ϵ 4 alleli arasındaki korelasyon bildirilmektedir (141). GBAH olan ailelerin gen analizinde kromozom 19 (19q13.2) tespit edilmesi ile hem ailesel hem de sporadik GBAH ile ApoE ϵ 4 ilişkisinin olduğunu öne sürülmektedir (31). ApoE geni ve AH ilişkisinin, ApoE'nin beyinde kolesterol ve lipid homeostazı ile etkileşimleri, A β 'ya iştirak etmesi ile olabileceğini düşündürmektedir. Kolesterol ve lipid homeostazı hipotezi, ApoE'nin normal insan fizyolojisinin bir parçası olduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Apo E, in vivo modellerde lipid homeostazı değişikliklerini ters yönde etkileyerek nöronal plastisite ile bağlantılı bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarla bağlantılı Apo E ϵ 4 alleli ile hızlanmış bir bilişsel gerileme olduğunu öne süren hipotez ortaya atılmıştır (31). ApoE ϵ 4 allel sıklığının, yaş üzerine etkisine bakıldığında, 65 yaş (55-65 yaş) ve 75 yaş (75-85 yaş) piki ile bimodal dağılımı olduğunu bildirmektedirler (141). Birlikte ele alındığında Apo E ϵ 4'ün hem yaş bağımlı hem de yaş bağımsız olarak, her ikisinde de nörodejeneratif süreci hızlandığı öne sürülmektedir. Klinik açıdan, eğer bir hastanın ApoE ϵ 4 pozitif, erken başlangıçlı hafıza bozukluğu varsa, hastalığın seyrinde AH tanısı olma olasılığının yüksek olduğu belirtilmiştir (141). Literatürde klinik olarak zorlu olguların tanısında Apo E genotipleme rolünü değerlendirmek için herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (141). Apo E ϵ 4 allel varlığının yaş ile giderek riski artırdığı, 60 ile 79 yaş arasındaki AH'larında en belirgin etki yaratarak daha sonra bu etkinin azaldığı bildirilmektedir. Buna ek

olarak, Apo E ϵ 4 alleli daha çok demansı olmayan bireylerde ani bellek azalması, asemptomatik orta yaşlı bireylerde preklinik bellek bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (31).

Apo E ϵ 4 allelinin en belirgin etkisi, AH'larında klinik semptomlarının başlama zamanı üzerine olan etkisidir. Ailesel GBAH'de Apo E ϵ 4 olmayan bireylerde, heterozigot Apo E ϵ 4 olan bireylerde ve homozigot ApoE ϵ 4 olan bireylerde sırasıyla başlangıç yaş ortalamaları 84.3, 75.5, 68.8 olarak bulunmuştur (31).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar Apo E ϵ 4 genotipi ve AH riski arasında güçlü bir korelasyon göstermiştir. AH ile ApoE ϵ 4 allel varlığının epidemiyolojik bağlantısı olmasına rağmen, kesin mekanizmasında bu gen ürününün patolojik etkilerinin öne sürülmesi tartışmalıdır (31). Bizim çalışmamızda da bireyler arasında ApoE ϵ 4 alleli taşıma ile AH arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,000$) zayıf derecede ($\rho=0,397$) doğru-pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi.

ApoE genotip testi öncelikle klinik araştırmalarda AH risk popülasyonunu değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır. AH'lerin klinik tanısında ApoE genotiplemenin kullanılması halen araştırma aşamasındadır. A β 'ya karşı monoklonal antikor ihtiva eden yeni bir çalışmada ApoE ϵ 4 taşıyıcıları taşımayanlara göre amiloid yok etme tedavisine daha farklı yanıt verdiğini düşündürmektedir. Taşıyıcı olmayanlar tedaviye bağlı kognitif skorlarda iyileşme yanıtı göstermektedir. Buna karşın, 1 veya 2 Apo E ϵ 4 alleli taşıyan hastalarda tedavi ile hiç iyileşme gözlenmemekte ve buna ek olarak, Apo E ϵ 4 taşıyıcılarında daha fazla vazojenik ödem oluşmaktadır (141).

Apo E genotiplemesinin tek başına rutin olarak klinik tanıda kullanılması önerilmese de, çok az çalışmada klinik pratikte ApoE genotiplemenin olası bir rolü olduğu raporlanmaktadır (141).

Son zamanlarda, biyolojik belirteçlerin zamansal gelişimi ile, AH'nın patofizyolojisinin anlaşılmasında giderek artan rol oynayacağını düşündürmektedir. Çok büyük olasılıkla, gelecekteki mevcut tedavi için, klinikte hastaların tanımlamasında biyolojik belirteçler ve risk faktörü olan genler daha sıklıkla kullanılacaklardır.

Apo E'nin hem genetik yönden, hem hastalığın başlangıç yaşını etkilemesi yönünden, hem de gerek klinik bulgular, gerekse nöropatolojik korelasyon ve nörobiyolojik incelemelerle AH'nın tanısı için, belki de etiyolojiye yönelik çalışmalarda daha önemli ipuçları verebilmesi açısından diğer belirteçlere göre daha önemli olduğu görülmektedir. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki AH için kabul edilebilen kesin bir belirteç mevcut değildir. Bunların henüz etiolojiyi aydınlatığı söylenemez.

Literatürde geçen çalışmalarla aynı doğrultuda bulgularımızın olduğu bu çalışmanın sonucu olarak ApoE ϵ 4 allel varlığının hem vasküler risk faktörlerini artırarak, hem de direkt olarak AH'nı etkilediği düşünülebilir. Bu nedenle vasküler risk faktörleri incelenirken ApoE genotip analizinin de yapılarak birlikte değerlendirilmesi, hastalığın seyri sırasındaki yaklaşımımıza katkıda bulunabileceğinden, önerilebilir.

6. SONUÇLAR

-Kesin tedavisi olmayan ve yaşlılarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan AH'nin önlenmesi ya da semptomların başlangıcının geciktirilebilmesi için risk faktörlerinin saptanması önemlidir.

-Çalışmamızda eğitim yılı Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır.

-Çalışmamızda vasküler risk faktörlerinden sigara kullanımı, homosistein ve total kolesterol yüksekliği, hiperlipidemi varlığı ve ApoE ϵ 4 allel taşıyıcılığı Alzheimer hasta grubunda kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

-Homosistein düzeyi ile MMDD test skorları arasında zayıf derecede ters yönlü bir ilişki saptanmıştır.

-HT, DM varlığı, aterosklerotik kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği varlığı, obezite, alkol kullanımı, HDL, LDL, trigliserit, ferritin, B12 vitamini, folik asit düzeyi, tiroid hastalığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

-ApoE ϵ 4 allel varlığı ile MMDD test skorları arasında zayıf derecede ters yönlü bir ilişki tespit edildi.

-ApoE ϵ 4 alleli taşıyan Alzheimer hastalarının, taşımayanlara göre anlamlı istatistiksel olarak daha ileri yaşta oldukları tespit edildi.

-ApoE ϵ 4 alleli taşıyan Alzheimer hastalarının, taşımayanlara göre kognitif testlerinin anlamlı istatistiksel olarak daha yüksek skor aldıkları tespit edilerek hastalık progresyonunda ApoE ϵ 4 allel taşımanın etkili olduğu düşünüldü. Ancak uzun süreli izlem çalışması olmamasından dolayı kesin olarak iddia edilmemektedir.

7. KAYNAKLAR:

- 1- Feri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2129.
- 2-Boustania M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care. *Ann Int Med.* 2003;138:927-937.
- 3-Stewart R, Mann A. Vascular risk factors and Alzheimer disease. *Austr New Zealand J Psychiatry* 1999;33:809-813
- 4-Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2: 425-428.
- 5-Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, et al. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes(leukoaraiosis) in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002;59:787-793.
- 6-Günaydın FM. Demans hastalarında homosistein, B12 ve folat ilişkisi. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Uzmanlık tezi, 2008.
- 7-Galasko O, Edland S, Morris J, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, Part 11, Clinical milestones in patients with Alzheimer's disease followed over 3 years. *Neurology* 1995;45:1451-1456.
- 8-Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's Disease: Critical Notes on the History of a Medical Concept. *Archives of Medical Research* 43 2012;595-599
- 9- Emre M, Hanağası HA, Gürvit İH. Alzheimer Hastalığı Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2009;1:14-24
- 10-Balasubramanian AB, Kawas CH. Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology.* 2012;79:915-936.

- 11-Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current Concepts in Alzheimer's disease: A Multidisciplinary Review. *Am J Alz Dis Other Dement* 2009;24:95-121.
- 12-El-Agnaf OM, Mahil DS, Patel BP, Austen BM. Oligomerization and toxicity of beta-amyloid 42 implicated in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273:1003-1007
- 13-Blomqvist ME, Chalmers K, Andreasen N, et al. Sequence variants of IDE are associated with the extent of beta-amyloid deposition in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging* 2005;26:795-802
- 14-Carson JA, Turner AJ. Beta amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases? *J Neurochem*.2002;81:1-8
- 15-Sorrentino G, Bonavita V. Neurodegeneration and Alzheimer's disease: the lesson from tauopathies. *Neurol Sci*. 2007;28:63-71
- 16-Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-360
- 17-Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, et al. Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. *Ann Neurol* 2005;57:373-380
- 18-Jendroska K, Poewe W, Daniel SE, et al. Ischemic stress induces deposition of amyloid beta immunoreactivity in human brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;90:461-466
- 19-Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 2004;29:1257-1266

- 20-Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 2004;5:677-685.
- 21-Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1133-1142.
- 22-Emre M, Hanağası HA, Gürvit İH. Alzheimer Hastalığı Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2009;1:31-35
- 23-Karaman Y. Demanslar. 1.baskı. Sigma Publishing; 2010:113-126
- 24-Karaman Y. Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar.1. baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası; 2002.
- 25-Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's Disease. Neuron 2004;44:181-193
- 26-Povovaa J, Ambroza P. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012;156:108-114.
- 27-Cankurtaran M. Alzheimer tip demans ve vasküler tip demansta vasküler risk faktörleri araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Geriatri yan dal tezi, Ankara 2004.
- 28-Chen JH, Lin KP, Chen YC. Risk factors for dementia. J Formos Med Assoc. 2009;108:110
- 29-Fraller DB. State of the science: use of biomarkers and imaging in diagnosis and management of Alzheimer disease. J Neurosci Nurs. 2013;45:63-70.

- 30-Blennow K, Leon M.J, Zetterberg H. Alzheimer's Disease. *Lancet* 2006;368:387-403
- 31-Laws SM, Hone E. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *Journal of Neurochemistry*, 2003;84,1215-1236
- 32-Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of Apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 2009;63:287-304
- 33-Jiang Q, Lee CYD, Mandrekar S et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of A β . *Neuron* 2008;58:681-693.
- 34-Schipper HM. Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol Aging* 2011;32:778-790
- 35-Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer's disease: Back to the Future. *Neuron*. 2010;68:270-281.
- 36-Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP. Apolipoprotein E 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002;137:149-155.
- 37-Vuletic S, Li G, Peskind ER. Apolipoprotein E highly correlates with A β PP- and Tau-related markers in human cerebrospinal fluid. *J Alz Dis* 2008;15:409-417
- 38-Yu CE, Seltman H, Peskind ER et al. Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for late-onset Alzheimer's disease: patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. *Genomics* 2007;89:655-665.

- 39-Sohrabi HR, Bates KA, Rodrigues M et al. The Relationship between memory complaints, perceived quality of life and mental health in apolipoprotein E ϵ 4 carriers and non-carriers. *J Alz Dis* 2009;17:69-79.
- 40-Huang Y. A β -independent roles of apolipoprotein E4 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2010;16:287-294.
- 41-Zhong N. Apolipoprotein E4 domain interaction induces endoplasmic reticulum stress and impairs astrocyte function. *J Biol Chem* 2009;284:27273-27280.
- 42-Zhong N, Weisgraber KH. Understanding the association of apolipoprotein E4 with Alzheimer's disease: clues from its structure. *J Biol Chem* 2009;284:6027-6031.
- 43-Green RC, Roberts CJ, Cupples LA et al. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2009;361:245-254.
- 44-Jicha GA, Joseph E, Parisi JE, Dickson DW et al. Age and apoE associations with complex pathologic features in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2008;273:34-39.
- 45-Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropath* 2009;119:277-290
- 46-Seripa D, Panza F, Franceschi M et al. Non-apolipoprotein E and apolipoprotein E genetics of sporadic Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2009;8:214-236.
- 47-Wilson RS, Schneider JA, Barnes LL et al. The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol* 2002;59:1154-1160

- 48-Wisdom NM, Callahan JL, Hawkins KA. The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2011;32:63–74
- 49-Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L. Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. *Psychol Aging* 2004;19:592–600.
- 50-Sachs-Ericsson NJ, Sawyer KA, Elizabeth A. Corsentino EA et al. APOE e4 allele carriers: Biological, psychological, and social variables associated with cognitive impairment *Ageing Mental Health* 2010;14:679–691.
- 51-Hirono N, Yasadu M, Tanimukai H et al. Effect of the apolipoprotein E4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke* 2000;31:1263-1268.
- 52-Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in parkinson's disease. *J neurol* 2009;256:493-498.
- 53-Parsian A, Racette B, Goldsmith LJ. Parkinson's disease and Apolipoprotein E: possible association with dementia but not age at onset. *Genomics* 2002;79:458-461.
- 54-Schmidt S. Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2002;70:708-717
- 55-Kantarci OH. Association of APOE polymorphisms with disease severity in MS is limited to women. *Neurology* 2004;62:811-814.
- 56-Drory VE. Association of APOE e4 allele with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;190:17-20.

- 57-Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 2011;10:241-252.
- 58-Gupta R, Kumar V, Luthra K et al. Polymorphism in apolipoprotein E among migraineurs and tension type headache subjects. *J Headache Pain* 2009;10:115-120.
- 59-Roe CM, Xiong C, Miller JP, et al. Education and Alzheimer disease without dementia Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007;68:223-228
- 60-Breteler MMB. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective *Neurobiology of Aging* 2000;21:153-160.
- 61-Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499.
- 62-Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia—A double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009;8:61-70
- 63-Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Mid-life blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:49-55.
- 64-Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447-1451
- 65-Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.

- 66-Wu C, Zhou D, Wen C, Zhang L, Como P, Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian county, China. *Life Sci* 2003;72:1125-1133.
- 67-Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu-Asia Aging Study. *Hypertension* 2004;44:29-34.
- 68-Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001;56:42-48.
- 69-Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005;45:374-379
- 70-Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson L, Nilsson L, Persson G, Oden A, Swanbory A. A 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145
- 71-Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001;30:590-597.
- 72-Posner HB, Tang MX, Luchsinger R, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002;58:1175-1181.
- 73-Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33-39.

- 74-Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz M. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003;61:1667-1672.
- 75-Bomboi G, Castello L, Cosentino F. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. *Neurol Sci* 2010;31:1-8.
- 76-den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005;64:263-267.
- 77-Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L, Decline in Blood Pressure Over Time and Risk of Dementia. A Longitudinal Study From the Kungsholmen Project Stroke. 2004;35:1810-1815.
- 78-Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ*. 1996;312:805–808.
- 79-Vagnucci AH, Li WW. Alzheimer's disease and angiogenesis. *Lancet* 2003;361:605-608.
- 80-Allen KV, Frier BM, Strachan MJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:169-175.
- 81-Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Stijnen T, Kromhout D. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* 1995;38:1096-1102.
- 82-Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315:1045-1049.

- 83-Ling X, Martins RN, Racchi M, Crafts S, Helmerhorst E. Amiloid beta antagonizes insulin promoted secretion of the amiloid beta protein precursor. *J Alzheimers Dis.* 2002;4:369-374.
- 84-Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5:64-74.
- 85-Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J Pharmacol* 2004;490:25-31
- 86-Zhao W, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:125-134.
- 87-Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003;26:404-406.
- 88-Michikawa M. Cholesterol paradox: Is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's Disease?. *J Neuroscience Research* 2003;72:141-146
- 89-Heverin M, Bogdanovic N, Lutjohann D, Bayer T, Pikuleva I, Bretillon L, et al. Changes in the levels of cerebral and extracerebral sterols in the brain of patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2004;45:186-193.
- 90-Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase-cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1996;271:4436-4440.
- 91-Kandiah N, Feldman H.H. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J Neurological Sci* 2009;283:230-234.
- 92- Xu WL, Atti AR. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk. *Neurology.* 2011;76:1568-1574.
- 93-.Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 2009;66:336-342

- 94-Luchsinger Jose A, MD MPH, Gustafson D.R, MS PhD. Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's Disease. *J Alz Dis* 2009;16:693-704.
- 95-Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol*. 2008;63:652-657.
- 98-Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000;71:614-620.
- 99-Van Dama F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Geront Geriatr* 2009;48:425-430.
- 100-Mattson MP. Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2003;3:137-146.
- 101-den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly, *Brain* 2003;126:170-175
- 102-Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1101-1107
- 103-Grayson L, Thomas AJ. Smoking, nicotine and dementia. *Maturitas*. 2012;72:4-5.
- 104- Orehek AJ. The micron stroke hypothesis of Alzheimer's disease and dementia. *Med Hypotheses*. 2012;78:562-570.
- 105- Alcohol intake in the elderly affects risk of cognitive decline and dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012;27:355-359.
- 106- Ruitenberg A, Van Swieten JC, Willeman JCM et al. Alcohol consumption and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Lancet* 2002;359:281-286.

- 107- Pasinetti GM. Novel role of red wine-derived polyphenols in the prevention of Alzheimer's diseasedementia and brain pathology: experimental approaches and clinical implications. *Planta Med.* 2012;78:1614-1619.
- 108-Belleville J. The French Paradox. Possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular disease. *Nutrition* 2002;18:173-177.
- 109-Luchsinger J.A, Tang M.X, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:540-546.
- 110-McKhann G, Drachman DA, Folstein MF, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 111-American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association.1994.
- 112-Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, Dekosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence- based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.
- 113-Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
- 114-Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL. The NINDS-AIREN Workgroup. Vascular demantia. Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*,1993;43:250-260.

- 115-Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.
- 116-Hughes CP, Berg L.: A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982;140:566-572.
- 117-Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al. Global deterioration scale (GDS). Psychopharmacol Bull 1988;24:661-663.
- 118-Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Am J Psychiatry 1969;154:609-615
- 119-Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56
- 120-Akça Kalem Ş, Tanör Öktem Ö, Hanağası HA, Emre M. Alzheimer hastalığını değerlendirme skalası kognitif alt skorunun (ADAS-Cog) betimsel istatistiksel değerlerinin bir normal Türk örnekleminde saptanması. Nöropsikiyatri Arşivi. 2003;40:13-25
- 121-Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö. Renkli Genetik Atlası. Ankara Nobel Tıp Kitabevi, 1995:72-73.
- 122-Öner C. Genetik Kavramlar. Ankara: Palme Yayıncılık, 2000:515-522.
- 123-Curb JD, Rodriguez BL. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. Neurology 1999;52:971-975
- 124-Xu WL, Qiu C, Winblad B. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and alzheimer's disease. Diabetes 2007;56:211-216

- 125-Lesser G, Kandiah K. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:138-145.
- 126-Wolf H, Hensel A. Serum lipids and hippocampal volume: the link to Alzheimer's disease?. *Ann Neurol*. 2004;56:745-748.
- 127-Van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ* 1991;302:1491-1494.
- 128-Ott A, Andersen K, Dewey ME et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004;62:920-924.
- 129-Merchant C, Tang MX, Albert S et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1408-1412.
- 130-Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia*. *Neurology* 1999;52:78-84.
- 131-Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, et al. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology* 2006;26:140-146.
- 132-Zhang N, Du HJ, Wang JH, Cheng Y. A pilot study on the relationship between thyroid status and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:3211-3216.

- 133-Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;16:503-507.
- 134-Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, Vitamin B12, and total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455
- 135-McCaddon A, Davies G, Hudson P et al. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:235-239.
- 136-McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B12 deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002;58:1395-1399.
- 137-Prins ND, den Heijer T, Hofman A et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;1375-1380.
- 138-McGuinness B, Carson R. Apolipoprotein ϵ 4 and neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurosci Lett.* 2010;483:62-66
- 139-Liu F, Pardo LM. The apolipoprotein E gene and its age-specific effects on cognitive function. *Neurobiol Aging.* 2010;31:1831-1833
- 140-Mahley RW, Huang Y: Alzheimer Disease: Multiple Causes, Multiple Effects of Apolipoprotein E4, and Multiple Therapeutic Approaches, *Ann Neurol.* 2009;65:623-625.
- 141-Sun X, Nicholas J. APOE genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease in patients with cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012;27:315-320.

8. ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en sık görülen nörodejeneratif nedeni olarak kabul edilmektedir. AH patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim olduğuna inanılıyor. AH'nın gelişimine katkıda bulunabilir tüm potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu bakış açısından bakıldığında, erken tanı ve birincil veya ikincil önlemenin uygulanmasında, genetik faktörler çok önemlidir. Dolayısı ile AH'nın etyopatogenezinde vasküler risk faktörleri ve ApoE genotiplemesi giderek önem kazanmaktadır.

Bugüne kadar çok az araştırma AH olan hastalarda vasküler risk faktörleri ve ApoE ϵ 4 alleli etkileşimini incelemiştir. Bu çalışmanın amacı HT, DM, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, obezite, alkol ve sigara kullanımı, ateroskleroz, homosistein yüksekliği, B12 vitamini ve folik asit düşüklüğü gibi vasküler risk faktörlerinin AH ile ilişkisini değerlendirmektir.

Bu çalışmaya, Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji Demans polikliniğinde NINCDS-ADRDA kriterlerine göre ‘‘Muhtemel AH’’ tanısı almış 44 hasta ile intrakranial dejeneratif hastalığı olmayan, nöroloji polikliniğine başvuran aynı yaş grubunda randomize, gönüllü 51 kişi kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışmada risk faktörü olarak düşük eğitim seviyesi, sigara kullanımı, hiperlipidemi, yüksek serum total kolesterol düzeyleri ve hiperhomosisteinemi AH'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun yanında, Alzheimer Hastalarında, ApoE ϵ 4 alleli taşıyan hastaların taşımayanlar ile

karşılaştırıldığında daha ileri yaşta oldukları ve kognitif test skorlarının daha belirgin etkilendiği bulundu.

Vasküler risk faktörleri AH klinik bulgularının başlamasından yıllar önce dejenerasyona zemin hazırlamaktadır. Tedavisi mümkün faktörler olması nedeniyle vasküler risk faktörleri, etiyojisi aydınlatılamamış ve kesin tedavisi bulunamamış AH'nın önlenmesi açısından önemli görülmelidir. ApoE ε4 allel varlığının hem vasküler risk faktörlerini arttırdığı, hem de direkt olarak AH'nı etkilediği düşünülmektedir. Çok büyük olasılıkla, gelecekteki mevcut tedavi için, klinikte hastaların tanımlamasında biyolojik belirteçlerden ve risk faktörü olan genlerden daha sıklıkla faydalanılacaktır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Apo E genotiplemesi, vasküler risk faktörleri

9. SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is considered to be the most common neurodegenerative cause of dementia. AD pathogenesis is still to be elucidated but it is believed to be the complex interaction between genetic and environmental factors. It is necessary to study all potential risk factors which may contribute to its development. From the point of view of early diagnosis and potential application of primary or secondary prevention, genetic factors are considered to be the most important. Therefore, its vascular risk factors and ApoE genotyping in etiopathogenesis have become increasingly important.

To date, little research has examined the interaction between vascular factors and the ApoE ε4 allele in AD patients. Therefore, the aim of this study is to evaluate the relationship between the ApoE-e4 alleles and the vascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, ischemic heart

disease, obesity, smoking and alcohol consumption, atherosclerosis, elevated homocysteine, and low vitamin B12 and folic acid.

For this study, 44 patients who applied to the dementia unit at Gazi University, Faculty of Medicine Department of Neurology with “Probable AD” diagnosed with NINCDS-ADRDA criteria were examined, and 51 same-aged randomly selected voluntary participants who applied to neurology polyclinic and who did not have any intracranial degenerative disease were taken as the control group.

In this study, it was found that as risk factors for AD low education level ($p=0,004$), smoking ($p=0,000$), Hyperlipidemia ($p=0,000$), high serum total cholesterol levels ($p=0,012$), and hyperhomocysteinemia ($p=0,000$) were significantly more meaningful when compared to the control group. In addition, when Alzheimer Disease’s patients with ApoE $\epsilon 4$ allele are compared with the ones without, it was found that they were older and their cognition tests scores were more prominently affected.

Vascular risk factors lead up to degeneration years before the AD clinical symptoms’ begin. The etiology and definitive treatment of AD is not yet clarified or found. For the prevention of AD, vascular risk factors should be considered important due to the fact that they can be treated. It is believed that the presence of ApoE $\epsilon 4$ allele both increases the vascular risk factors and directly affect AD. Very likely, biological markers and risk factor genes will be more frequently utilized in the characterization of individual patients in the clinical setting for future available treatment.

Keywords: Alzheimer’s disease, Apo E genotyping, vascular risk factors

10. EKLER:

Ek 1.: NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann G. 1984)

1. Alzheimer Hastalığı tanısı MUHTEMEL kriterleri

- Klinik muayene ve demans skalalarından (Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test) oluşan nöropsikiyatrik muayene sonucu demans tanısından şüphelenilmesi
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma
- Bilinç bozukluğunun olmaması
- Başlangıcın genellikle 40-90 yaşlar arası, sıklıkla 65 yaşın üzerinde olması
- Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık olmaması

2. MUHTEMEL AH tanısı şunlarla desteklenir

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa)
- Laboratuarda:
 - Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,
 - EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler
 - Tomografilerde serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi

3. AH dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL AH tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaş için normal BT

4. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

5. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;

- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

6. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar

Ek 2.: DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (DSM-IV, 1995)

1. Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde ortaya çıkar:

- Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)
- Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri:
 - Afazi (dil bozukluğu)
 - Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)
 - Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük)
 - Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

2. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

3. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

4. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

- Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)
- Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)
- İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

5. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

6. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

Ek 3: Hachinski İskemik Skalası (Hachinski VC. 1975)

- 0: vasküler risk yok,
 1-4: vasküler risk var,
 >4: ciddi vasküler hastalık var

4 ve altı: Primer dejeneratif demans
7 ve üstü: Multienfarkt demans

	Puan	Hasta Puanı
Ani Başlangıç	2	
Yavaş İlerleme	1	
Dalgalı İlerleme	2	
Gece Konfüzyonu	1	
Kişilikte Bir Miktar Korunma	1	
Depresyon	1	
Somatik Şikayetler	1	
Emosyonel Kontrol Bozukluğu	1	
Hipertansiyon Hikayesi	1	
Strok Hikayesi	2	
Ateroskleroz Bulgusu	1	
Fokal Nörolojik Şikayet	2	
Fokal Nörolojik Bulgu	2	
Toplam		

**Ek 4.: Hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) Testi
(Folstein MF. 1975)**

<u>Fonksiyonlar</u>	<u>Skor</u>
ORYANTASYON: (Her cevap için 10 saniye süre tanınır)	
Tarih oryantasyonu: Günün tarihi sorulur(her doğru cevap bir puan)	5 P
Hangi yıldayız (tam doğru cevaba puan verilir)	1
Hangi mevsimdeyiz (geçen mevsimin son haftası doğru kabul görür)	1
Hangi aydayız (yeni ayın ilk ve geçen ayın son günü doğru kabul görür)	1
Günlerden nedir(tam doğru cevaba puan verilir)	1
Bugün ayın kaçı(bir önce veya sonraki gün doğru kabul görür)	1
Yer oryantasyonu: Bulunulan yer sorulur(her doğru cevap bir puan)	5 P
Hangi ülkede yaşıyoruz(sadece tam doğru cevaba puan verilir)	1
Hangi kentteyiz(sadece tam doğru cavap)	1
Bulunulan semt veya hastanenin adı(tam doğru cevap)	1
Hastanenin hangi bölümü, evin sokağının adı, cadde veya ev no sorulur	1
Kaçıncı kattayız veya evdeyse hangi odadayız	1
HAFIZA-KAYIT: (3 kelime sorulur ve 20 saniye beklenir)	3 P
Bilemezse öğrenen kadar en fazla 5 kez tekrarlanır ve puanlanır	
Masa, Bayrak, Elbise	
(Veya Mavi, Şahin, Lale)	3
Hemen Hatırlama (Her bir kelime için birer puan)	
DİKKAT-HESAPLAMA:	5 P

100'den geriye 7'şer 7'şer sayması istenir. VEYA

. "KARSLI" veya "DÜNYA" kelimesi harfleri tersten okutturulur ya da Haftanın günleri geriye saydırılır

HATIRLAMA:(Biraz önce öğrenmesi istenen 3 kelime sorulur 10 saniye beklenir)

3 P

LİSAN:

İsimlendirme: Hastaya bazı eşyalar gösterilir ve isimlendirmesi istenir(0-2 puan)

2 P

Tekrarlama:“Eğerler, veler ve farklar yok” cümlesi tekrar ettirilir.

1 P

Okuma: "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" okutturulur, yapması istenir.

1 P

Yazma: Hastadan boş bir kağıda anlamlı bir cümle yazması istenir(30 saniyede)

1 P

Kopya etme: Bir şekli kopya etmesi istenir (birbirini kesen iki beşgeni).

1 P

PRAKSİ.

3 P

Hastaya bir kağıt verilerek “kağıdı sağ eline al, ikiye katla ve zarfın içine koy” veya “bu kağıdı sol elinize alın, tam ortadan bir kez ikiye katlayın ve ayağınızın yanına yere bırakın” emri verilerek yapıp yapamadığı gözlenir.30 saniye süre tanınır. Her doğru hareket için 1 puan.

Ek 5.: Klinik Demans Ölçümü (Berg L 1984)

1.Hafıza

0. Bellek kaybı yok veya hafif, aralıklı unutkanlık

0.5. Hafif ama sürekli belirgin unutkanlık, olanları kısmen hatırlama(selim unutkanlık)

1. Orta derecede unutkanlık ve günlük aktiviteyi etkiler, yakın olaylarda belirgin

2. Ağır düzeyde unutkanlık, yeni bilgilerde hızlı kayıp, sadece çok iyi öğrenilmiş bilgiler korunur

3. Ağır düzeyde unutkanlık, sadece parçalar korunur

2.Oryantasyon

0. Oryante

0.5.Zaman ilişkilerinde hafif azalma

1. Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük, mekan oryantasyonu var, coğrafi dezoryantasyon

2. Zaman ilişkilerinde ağır güçlük, genellikle zamana, sıklıkla mekana dezoryante

3. Yalnız kişilere oryante

3.Yargılama ve problem çözme

0. Yargılama iyi, günlük problemleri çözebilir

0.5. Problem çözme, benzer ve farklılıkları bulmada hafif bozukluk

1. Problem çözme, benzer ve farkları bulmada orta düzeyde bozukluk

Toplumsal yargılama genellikle korunur

2. Problem çözme, benzer ve farklılıkları bulmada ağır derecede bozukluk

Toplumsal yargılamada bozukluk

3. Yargılama ve problem çözmede bozukluk. karar veremez problem çözemez

4.Ev yaşamı

0. Korunmuş

0.5. Hafif bozukluk. Ev yaşamı hobi, intellektüel ilgide hafif bozukluk

1. Evdeki işlerde hafif, ama aşıkaz bozulma, güç ev işleri ve hobiler terkedilir
2. Yalnız basit işleri yapma, ilgiler çok sınırlı
3. Evde kayda değer bir işlevsellik yok

5.Ev dışı

0. İşte alışverişte, meslekte, mali konularda bağımsız işlevsellik

0.5. Aktivitelerde hafif bozukluk

1. Aktivitelerin bazılarını sürdürme, bağımsız işlev görememe
2. Bağımsızlık tümüyle kaybolmuş, ev dışı bağımsız fonksiyon yok
3. İleri bozukluk

6.Kişisel bakım

0. Kendine bakım normal

1. Gayrete getirilmesi gerekir
2. Giyinme hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekir
3. Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir, genellikle inkontinandır.

Ek 6.:

GÜNLÜK TEMEL YAŞAM AKTİVİTELERİ (Lawton MP. 1969)

	Bağımsız (3)	Kontrollü (2)	Yardımla (1)	Bağımlı (0)
1. Giyinme	☐	☐	☐	☐
2. Yemek yeme	☐	☐	☐	☐
3. Banyo	☐	☐	☐	☐
4. Transfer	☐	☐	☐	☐
5. Kişisel hijyen	☐	☐	☐	☐
6. Yatakta hareket	☐	☐	☐	☐
7. Lokomosyon	☐	☐	☐	☐
8. Tuvalet	☐	☐	☐	☐
9. Kontinans				

ENSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTESİ

	Bağımsız (3)	Kontrollü (2)	Yardımla (1)	Bağımlı (0)
1. Telefon kullanma	☐	☐	☐	☐
2. Alışveriş	☐	☐	☐	☐
3. Yemek hazırlama	☐	☐	☐	☐
4. Ev temizliği	☐	☐	☐	☐
5. Çamaşır	☐	☐	☐	☐
6. Yolculuk	☐	☐	☐	☐
7. İlaçlarını alma	☐	☐	☐	☐
8. Mali işler	☐	☐	☐	☐
9. Boş zaman, ev işi				

Ek 7.: HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Puan

1. Depresif (çökkün) ruh hali (1-5):
2. Çalışma ve Etkinlikler (1-5):

3. Genital Semptomlar (1-3):
4. Somatik semptomlar- Gastrointestinal (1-3):
5. Kilo kaybı
 - A. Özgeçmişini değerlendirirken (1-4):
 - B. Gerçek kilo değişimi (1-4):
6. Uykusuzluk (Başlarken) (1-3):
7. Uykusuzluk (Orta) (1-3):
8. Uykusuzluk (Geç) (1-3):
9. Somatik Belirtiler (Genel) (1-3):
10. Suçluluk Duyguları (1-5):
11. İntihar (1-5):
12. Psikik Kaygı (1-5):
13. Somatik Kaygı (1-5):
14. Hipokondri (1-5):
15. İçgörü (1-3):
16. Yavaşlama (1-5):
17. Ajitasyon (1-5)

Toplam

Ek 8.:

AH DEĞERLENDİRME SKALASI (ADAS-COG) (Rosen WG. 1984)

1.Kelime Hatırlama

Kelime hatırlama. 10 kelime verilir. Her kelime için 2 saniye verilerek ezberlemesi istenir. Sonra bu kelimeleri hatırlaması istenir. Hatırlamadığı kelime kadar puan verilir. Bir kelime hatırlamazsa bir puan 10 kelimeyi de hatırlamazsa 10 puan .Toplam 10 puandan değerlendirilir. 3 kelime listesiyle 3 deneme yapılmalıdır. 3 kelime listesinde hatırlanamayan kelimelerin ortalaması alınır ve skor belirlenir.

	Hatırlanan	Hatırlanmayan
EV	☐	☐
PARA	☐	☐
KÖPRÜ	☐	☐
ÇOCUK	☐	☐
ORDU	☐	☐
BAYRAK	☐	☐
DERİ	☐	☐
KİTAP	☐	☐
BUĞDAY	☐	☐
DENİZ		

2.İsimlendirme (nesne, parmak)

Objeye ve parmak isimlendirme. 12 nesnenin isimlendirmesi istenir, 5 parmağın isimleri söylenmesi istenir.

Başparmak, İşaret parmağı, Orta parmak, Yüzük parmak, Serçe parmak ☐

0. Hepsi doğru veya bir parmak ile bir objenin isimlendirmesi yanlış
1. 2 parmak veya iki obje isimlendirme yanlış
2. 2 veya daha fazla parmak ve 3-4 objenin isimlendirmesi yanlış
3. 3 parmak ve 6-7 objenin isimlendirmesi yanlış
4. 3 veya daha fazla parmak ve 9-10 objenin isimlendirmesi yanlış
5. 15 ve daha fazla madde yanlış adlandırıldı (nesneler, parmaklar)

ÇİÇEK	☐	☐
YATAK	☐	☐
DÜDÜK	☐	☐
KALEM	☐	☐
DEVE	☐	☐
MASKE	☐	☐
MAKAS	☐	☐
TARAK	☐	☐
MANTAR	☐	☐
MİZİKA	☐	☐
PERGEL	☐	☐
CIMBIZ		

3.Komut

Emirleri uygulama. Reseptif konuşma komponenti değerlendirilir. Hastaya basit emirlerden başlayarak 5 basamaklı emirler verilir ve uygulaması değerlendirilir. Mesela “yumruk yapınız”, “odada bulunan bir eşyayı gösteriniz”, “her iki omzunuzu ve elinizin iki parmağını kaldırınız aynı anda gözlerinizi kapalı tutunuz” şeklinde (elinizi kaldırınız, gözlerinizi kapatarak, sağ elinizi havaya kaldırınız ve sol elinizle burnunuzu gösteriniz ve tamam deyiniz. Veya masanın üzerinde duran kağıdı alıp, katlayınız, zarfın içine koyup kapatınız ve pulun yapıştırılacağı yeri gösteriniz). Ya da elinizle tavanı gösterin, sonra yeri gösterin. Kalem kartın üzerine koyun, sonra eski yerine koyun, gözlerinizi kapalı tutun, ikişer parmağınızla her iki omzunuza iki kez hafif hafif vurun.gibi emirler verilir. Buna göre:

0. Beş basamak da doğru
1. 4 basamak doğru
2. 3 basamak doğru
3. 2 basamak doğru
4. Bir basamak doğru
5. Hiçbiri doğru değil

ya da

0. Bütün komutlar doğru
1. Bir komut yanlış
2. İki komut yanlış
3. Üç komut yanlış
4. Dört komut yanlış

5. Bütün komutlar yanlış

Yumruk yapın	☐	☐
Elinizle tavanı gösterin, sonra yeri gösterin.	☐	☐
Kalemi kartın üzerine koyun, sonra eski yerine koyun,	☐	☐
Saati kalemin öbür tarafına koyun sonra kartı tersine çevirin	☐	☐
Gözlerinizi kapalı tutun, ikişer parmağınızla her iki omzunuza iki kez hafifçe vurun.		

4.Tasarımsal beceri, Praksi

Hastaya bir kağıt, zarf ve pul verilir. Kendi adresine bunu postalamak için hazırlaması istenir.5 komponentte değerlendirilir. Bunlar Kağıdı bükme, zarfa koyma, zarfı kapatıp yapıştırma, adresi belirtme ve pulu yapıştırmadır.Bildiği bir hareket dizisini yapması test edilir (Kağıdı alın,zarfa girecek şekilde katlayın,zarfın içine koyun,daha sonra zarfı yapıştırıp kapatın,zarfa kendi adresinizi yazın,pulun nereye yapıştırıldığını gösterin) gibi.

0. Bütün unsurlar doğru yapıldı

1. Biri başarısız
2. 2 unsur yanlış
3. 3 unsur yanlış
4. 4 basamak başarısız dört unsur başarısız
5. 5 unsuru yapmakta başarısız, hiç yapamıyor

Mektubu katlayın	☐	☐
Mektubu zarfın içine koyun	☐	☐
Zarfı yapıştırıp kapatın	☐	☐
Zarfa adres yazın	☐	☐
Pulun yerini gösterin	☐	☐

5.Oryantasyon (toplam 8 puan)

	Doğru	Yanlış
Ad, Soyad	☐	☐
Gün	☐	☐
Tarih	☐	☐
Ay	☐	☐
Yıl	☐	☐
Mevsim	☐	☐
Günün saati	☐	☐
Yer	☐	☐

6.Kelime tanıma

12 kelimelik listeyi öğrenmesi için üç deneme yapılır, kelimeleri sesli okuması istenir. Hemen, bir kez daha okutturulduktan sonra ve üçüncü kez de bir kez daha okutturulduktan sonra 3 kez yapılır ve bilemediği kelimeler sayılır, ortalamaları alınır. Burada 12 kelimelik liste daha önce gösterilmeyen 12 tane kelime ile karıştırılarak önceden gösterilen kelimeleri tanınması istenir.

Bunda da değerlendirme kelime hatırlamadaki gibidir. Toplam 12 puandır. Yanlışların sayısı 12 den çoksa kelime tanıma puanı 12 olarak kabul edilir.

NEHİR
OLAY
KRALİÇE
DURUM
GÜVERCİN
İNANÇ
ŞEMSİYE
ÖĞÜT
FÜZE
VEKİL
İSTAKOZ
KRİTER ☐ ☐

7. Testi öğrenme yeteneği

Testin değerlendirilmesi için gerekli bilgileri hatırlamasıdır. Mesela bir kelimeyi daha önce görüp görmediği gibi sorular sorulur. Veya üç kelime içinden birinin ne işe yaradığı sorulur. 4 ile 24 kez tekrar edilerek ne kadar hatırladığı not edilir.

Daha önce gösterilen kelimelerle yapılır. 12 kelimeden daha önce gösterilenler ile 12 tane daha önce gösterilmeyen kelimeler sorularak “bu kelimeyi size daha önce göstermiş miydiniz” gibi sorular sorularak, kaç kez sorulduğu belirtilir ve puanlanır.

0. Deneğe testin yapılmasını fazladan hatırlatmaya gerek yok
1. Çok hafif. bir kez unuttu
2. Hafif. iki kez hatırlatma gerekti
3. Orta. Üç-dört kez hatırlatma gerekti
4. Orta-İleri. Beş-altı kez hatırlatma gerekti
5. İleri. Yedi veya daha fazla hatırlatmak gerekti

8. Konuşma dili

Konuşmanın niteliğinin açık ve net olup olmadığı, hastanın kendini ifade etmesindeki güçlük derecesi belirtilir. Konuşma esnasında sarfedilen kelime veya cümlelerin sayısı değil, konuyu içeriği değerlendirilir.

0. Söylediklerinin anlaşılmasında bir güçlük yok
1. Çok hafif: Konuşmanın-zamanın anlaşılmasında bir kez bozulma
2. Hafif: Konuşmasının %25’inden azında güçlük
3. Orta: Konuşmanın %25-50’sinde güçlük
4. Orta-ileri: Konuşmanın %50’sinden fazlasında güçlük
5. İleri: Bir-iki kelime söyleme veya akıcı ama boş konuşma. Mutizm

9. Kelime bulma güçlüğü

Ekspressif konuşma yeteneği değerlendirilir. Kelime bulma güçlüğü olup olmadığına bakılır. Spontan konuşmada arzu edilen kelimeyi bulma test edilir.

Sirkümlokasyon veya yakın kelimenin bulunması şeklinde değerlendirilir. Parmak veya obje isimlendirme değerlendirilmez.

0. Spontan konuşmada kelime bulma güçlüğü yok
1. Çok hafif: Klinik olarak anlamsız bir-iki kelime bulma güçlüğü var
2. Hafif: Dikkati çekecek kadar dolaylı anlatım veya eşanlamlı kelime kullanma. Sirkümlokasyon var
3. Orta: Zaman zaman kelimenin dolaylı anlatım telafi edilmeksizin kaybı
4. İleri: Kelime, eşanlamlı kelime kullanma gibi yollarla telafi edilemeyecek kadar kayıp söz konusu
5. Ağır: Somut kelimelerde tamamen kayıp, boş konuşma veya bir-iki kelime kullanma

10.Anlama

Konuşmayı anlama becerisi değerlendirilir. Test esnasında anlayıp anlamadığı değerlendirilir veya buna ilişkin bir alt test kullanılabilir. Konuşulan lisanın anlaşılmasında konuşmayı hastanın anlaması şeklindedir, emirlere cevapları ihtiva etmez.

0. Anlama normal
1. Çok hafif: Bir-iki yanlış anlama örneği oldu
2. Hafif: 3-5 yanlış anlama örneği oldu
3. Orta: Birkaç kez söyleneni tekrarlattı
4. İleri: Arada bir doğru anlama var. Sorulara evet-hayır şeklinde yanıt verdi
5. Ağır: Nadiren uygun tepki ve cevaplar var. Konuşmayı hiç anlamaz. Açık bir şekilde anladığını gösteremez

11.Konsantrasyon, dikkat

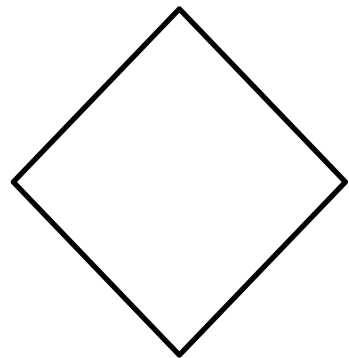
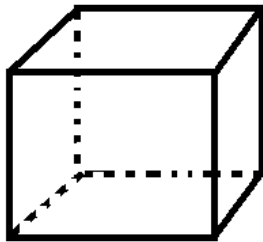
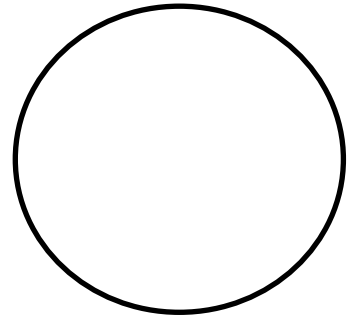
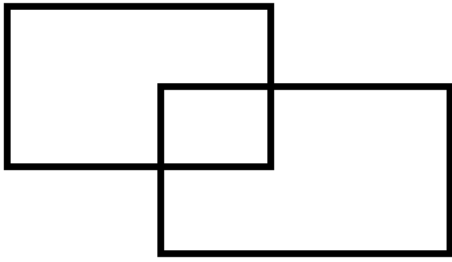
İlgisiz uyaranların hastanın dikkatini ne sıklıkla dağıttığı veya dalmalar nedeniyle teste yeniden oryantasyonu gerekip gerekmediği değerlendirilir.

0. Konsantrasyon bozukluğu, dikkat dağılması yok
1. Çok hafif: Bir kez konsantrasyon bozukluğu var
2. Hafif: 2-3 kez var. Yerinde duramama, huzursuzluk, dikkat edememe belirtileri var
3. Orta: Görüşme boyunca 4-5 kez önceki maddede belirtilen bulgular
4. İleri: Görüşmenin büyük bölümünde konsantrasyon bozukluğu ve dikkatte dağılma mevcut
5. Ağır: Konsantrasyon sağlamada büyük güçlükler var. İleri derecede dikkat dağılması var, görevleri yapamıyor. Hiç konsantre değil.

12.Yapılandırma-Konstrüksiyon (4 şekil)

Dört geometrik şekli (daire, küp, dikdörtgen ya da iç içe geçmiş iki dörtgen, eşkenar dörtgen) çizmesi. Şekillerin 20 cm olması gerekir.

0. Dört çizimin hepsi doğru
1. Bir şekli yanlış
2. İki şekil yanlış
3. Üç şekil yanlış
4. Dört şekil de yanlış
5. Figür çizememe. Çizilen şekil yok, parçalar var, şekil yok kelime var.



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehlika

Soyadı: Panpallı Ateş

Doğum Yeri ve Tarihi: Osmaniye-1979

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2007-Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Tıpta Uzmanlık

1997-2004 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Lisans

1990-1997 Osmaniye Anadolu Lisesi

1985-1990 Atatürk İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):

1. Panpallı Ateş M, Kuruoğlu HR. Düşük Ayak Nedeni Olarak Lumbosakral Trunkusu Tutan Karsinomatöz Pleksopati. 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 2012;P16
2. Panpallı Ateş M, Kuruoğlu HR, Cengiz B. Ekstratimik Kanserle Birlikte Olan Paraneoplastik Myastenia Gravis. 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 2012;P64
3. Panpallı Ateş M, Kuruoğlu HR. Posterior İnterosseus Nöropatiye Bağlı Gelişen Düşük El Ve Düşük Parmak. 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 2012;P26
4. Karakuş A, Panpallı Ateş M, Zinnuroğlu, Cengiz B. Spinal Kord Transkutanöz Doğrusal Elektrik Akımı ile Uyarılabilir mi?. 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 2012;S29

5. İrkeç C, Panpallı Ateş M, Yazıcıoğlu D, Mutlucan HM. Geç Başlangıçlı Multipl Skleroz. 47. Ulusal Noroloji Kongresi 2011;EP-7
6. Panpallı Ateş M, İrkeç C, Yazıcıoğlu D. Tolosa-Hunt Sendromu. 47. Ulusal Noroloji Kongresi 2011;EP-59
7. Karakuş A, Cengiz B, Panpallı Ateş M, Zinnuroğlu M. Eşik izleme yöntemi ile H Refleks uyarılabilirliğinin değerlendirilmesi. 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 2011 (3.lük ödülü)
8. Karakuş A, Panpallı Ateş M, Zinnuroğlu M, Cengiz B. Spinal Doğrusal Elektrik Akımı Uyarımının H Refleks Uyarılabilirliği Üzerine Etkisi. 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 2011
9. Koçer B, Çevik MU, Tönge M, Panpallı M, Nazlıel B. Hipofiz Cerrahisi Sonrasında Arteriyal ve Venöz Hemorajik İnfarkt Birlikteliği. IV. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi 2008;P-49.