

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

ALZHEİMER HASTALIĞINDA CEMERİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Başak BOSTANKOLU DEĞİRMENCİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2016

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

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA CEMERİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Başak BOSTANKOLU DEĞİRMENCİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yusuf YEŞİL**

ANKARA

2016

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin her aşamasında bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yusuf Yeşil'e teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimiz süresince bizlere her zaman destek olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecimde katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran, Prof. Dr. Meltem Halil, Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz'a, Doç. Dr. Mehmet Emin Kuyumcu olmak üzere tüm Geriatri Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Hasta toplama sürecimde bana destek olan Uzm. Dr. M. Cemal Kızıllarslanoğlu'na, Uzm. Dr. Mustafa Kemal Kılıç'a, Uzm. Dr. Fatih Sümer'e, Uzm. Dr. Güneş Arık'a, Uzm. Dr. Cafer Balcı'ya; nöropsikiyatrik testlerin yapılmasında yardımcı olan Uzm. Psikolog Aykut Sağır'a teşekkür ederim.

Chemerin düzeylerinin ölçülmesindeki katkılarından ötürü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz Akbıyık'a ve tüm biyokimya laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak da; varlıkları ile kendimi her zaman güçlü hissettiğim annem, babam; bana yol gösteren ablalarım Dr. Gamze Gürcan, Dr. Özge Gümüşay ve eşim Ahmet Değirmenci'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Bostankolu B. D., Alzheimer Hastalığında Chemerin Düzeyinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2016.

Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), kognitif işlevlerde azalma ile seyreden progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığı kür edecek henüz bir tedavi yoktur. AH'nin patogenezinde rol oynayan faktörlerin saptanması, yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesi ve tanısının daha erken koyulması için biyobelirteç arayışına ilişkin çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. AH'nin patofizyolojisi ile ilgili önemli hipotezlerden biri nöroinflamasyondur. Bu çalışmada adipogenez, angiogenez ve inflamasyonda önemli role sahip bir adipokin olan chemerinin AH ile ilişkisi ve AH için biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri toplam 88 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan bireylerin 44'ü AH grubu, 44'ü ise kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubudur. İnflamatuar sitokinlerin düzeyini etkileyebilecek enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalık ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve laboratuvar tetkikleri yapılmış; serum chemerin düzeyleri ölçülmüştür. AH grubunda chemerin düzeyi $90,8 \pm 15,7$ ng/ml iken kontrol grubunda $79,3 \pm 17,4$ ng/ml olarak saptanmıştır; AH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Chemerin düzeyinin demansı olmayan bireylerde en düşük, orta-şiddetli AH'de (GDS evre 6) daha yüksek, hafif-orta AH'de (GDS evre 4-5) en yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,011$). Ayrıca kontrol grubunda chemerin düzeyi ile MoCA ($r=-0,397$ $p=0,009$) ve İleri Sayı Menzili Testi ($r=-0,397$ $p=0,009$) puanı arasında ters yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Tüm bireylerde chemerin düzeyi ile İz Sürme Testi A puanı ($r=0,501$ $p=0,015$) arasında pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Ek olarak chemerin düzeyi ile c-reaktif protein (CRP) arasında hem AH ($r=0,463$ $p=0,002$) hem kontrol grubunda ($r=0,400$ $p=0,008$) pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışma AH patofizyolojisinde hastalığın erken evrelerinden itibaren chemerin ve inflamasyonun varlığını desteklemektedir. Chemerinin AH patofizyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi, tedavide yeni hedefler ortaya koyulabilmesi ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması için yeni prospektif kohort ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; biyobelirteç; chemerin; inflamasyon; demans

ABSTRACT

Bostankolu B. D., Investigation of Chemerin Levels In Alzheimer's Disease, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2016.

As the most common cause of dementia, Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive decline in cognitive function. There is no cure for this disease yet. In recent years, the trials about seeking biomarker is increasing gradually to determine the factors involved in AD pathogenesis, for the development of new therapeutic targets and the early diagnosis. One of the main hypotheses about the pathophysiology of AD is the neuroinflammation. In this study, the relationship between AD and chemerin, as an adipokine which has an significant role in adipogenesis, angiogenesis and inflammation, and the availability of chemerin as a biomarker for AD was investigated.

65 years and over, 88 individuals were included in this study who admitted to Hacettepe University Department of Geriatrics clinic. While 44 individuals were specified as AD group, the other 44 individuals with normal cognitive status were in the control group. Chronic inflammatory diseases, infection, antiinflammatory drug use were determined as the exclusion criterias that may affect the value of inflammatory cytokines. Laboratory tests and comprehensive geriatric assessment tests were performed to the all individuals and the serum chemerin levels were measured. While chemerin level in AD group was determined as $90,8 \pm 15,7$ ng/ml, it was obtained as $79,3 \pm 17,4$ ng/ml in control group; the chemerin level was found statistically high in AD group ($p=0,002$). The chemerin level was observed in the non-dementia individuals as the lowest, in the moderately severe AD individuals (GDS stage 6) higher and in the mild-moderate AD individuals (GDS stage 4-5) the highest ($p=0,011$). Also, there was a reverse, moderate and statistically significant correlation between chemerin level-MoCA ($r=-0,397$ $p=0,009$) score and chemerin level-Forward Digit Span Test score ($r=-0,397$ $p=0,009$) in the control group. There was a positive, moderate and statistically significant correlation between chemerin level and Trail Making Test A score ($r=0,501$ $p=0,015$) for all individuals. Additionally a positive, moderate and statistically significant correlation was obtained between chemerin level and c-reactive protein (CRP) in both AD group ($r=0,463$ $p=0,002$) and the control group ($r=0,400$ $p=0,008$).

This study supports the existence of the chemerin and the inflammation in the pathophysiology of AD from the early stages of the disease. There is a need for new prospective cohort and molecular studies for better understanding the chemerin's role in pathophysiology of AD, the suggestion of new therapeutic targets and the investigation of availability of chemerin as a biomarker for AD.

Key Words: Alzheimer's disease; biomarker; chemerin; inflammation; dementia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	5
2.1.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.1.2. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler	6
2.1.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi ve Gelişimi ile İlgili Hipotezler.....	9
2.1.5. Alzheimer Hastalığında Tanı Yöntemleri.....	14
2.1.6. Alzheimer Hastalığında Klinik	25
2.1.7. Alzheimer Hastalığında Tedavi	26
2.2. Chemerin	30
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	33
3.2. Geriatrik Hastaların Değerlendirilmesi ve Uygulanan Testler	33
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	34
3.3.1. Serum Chemerin Düzeyinin Ölçülmesi	34
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	35
3.5. Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR.....	55
KAYNAKLAR	57

EKLER

EK-1: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri leđi

EK-2: Lawton-Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri leđi

EK-3: Mini Nütrisyonel Değerlendirme

EK-4: Mini Mental Test

EK-5: Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

EK-6: Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)

EK-7: Global Detoriasyon Skalası (GDS)

EK-8: Montreal Bilişsel Değerlendirme leđi (MoCA)

EK-9: İz Sürme Testi A

EK-10: İz Sürme Testi B

EK-11: Sayı Menzili Testi

EK-12: Kategorik Akıcılık Testi

KISALTMALAR

AchEİ:	Asetilkolinesteraz inhibitörü
AD7c-NTP:	Alzheimer's disease associated neuronal thread protein
AH:	Alzheimer hastalığı
ALT:	Alanin aminotransferaz
APOE:	Apolipoprotein E
APP:	Amiloid prekürsör protein
AST:	Aspartat aminotransferaz
A β :	Amiloid beta peptid
BMI:	Vücut kitle indeksi
BOS:	Beyin omirilik sıvısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CCRL2:	C-C chemokine receptor-like 2
CD33:	Cluster of differentiation 33
CD36:	Cluster of differentiation 36
CDR:	Klinik Demans Derecelendirme Skalası
CMKLR1:	Chemokine-like receptor 1
CRP:	C-reaktif protein
DDPB:	Demansın davranışsal ve psikolojik belirtileri
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition
DSM-V:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
EGYA:	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
EURODEM:	European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia
FDA:	Food and Drug Administration
FDG:	Floro deoksi glukoz
fMRI:	fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GDS:	Global Detoriasyon Skalası

GPR1:	G-protein-coupled receptor 1
GYA:	Günlük Yaşam Aktiviteleri
HIV:	Human immunodeficiency virus
HSV:	Herpes simplex virus
IL-1b:	Interlökin-1 beta
IL-6:	Interlökin-6
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
MCI:	Hafif kognitif buzukluk
MMSE:	Mini Mental Test
MNA:	Mini Nütrisyonel Değerlendirme
MoCA:	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
NFY:	Nörofibriler yumak
NIA-AA:	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA:	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke -Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NKc:	Doğal öldürücü hücreler
NMDA:	N-metil-D-aspartat
NO:	Nitrik oksit
NSAIDs:	Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
PET:	Pozitron emisyon tomografi
PS 1:	Presenilin 1
PS 2:	Presenilin 2
SÇT:	Saat Çizme Testi
SPECT:	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
TIG 2:	Tazarotene-induced gene 2
TLR4:	Toll like receptor 4
TLR6:	Toll like receptor 6
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör-alfa
TREM2:	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
TSH:	Tiroid stimulan hormon

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Eğitim Düzeyleri	38
Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Alzheimer Hastalığı (AH) Açısından Aile Hikayesi.....	39
Şekil 4.3. Çalışma Gruplarına Göre Chemerin Düzeyi	43
Şekil 4.4. Global Detoriasyon Skalası (GDS) Evrelerine Göre Chemerin Düzeyi ...	47



TABLULAR

	Sayfa No
Tablo 2.1. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri	16
Tablo 2.2. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	18
Tablo 2.3. NIA-AA Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	20
Tablo 2.4. NIA-AA Grubu Preklinik Alzheimer Hastalığı Evrelendirme Şeması	22
Tablo 2.5. DSM-V Alzheimer Hastalığına Bağlı Nörobilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri	23
Tablo 4.1. Demografik Özellikler	37
Tablo 4.2. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Komorbiditeleri	40
Tablo 4.3. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Geriatrik Sendromları	40
Tablo 4.4. Nöropsikiyatrik ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testlerinin Sonuçları	42
Tablo 4.5. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri	44
Tablo 4.6. Chemerin ile Geriatrik Değerlendirme Testlerinin Korelasyon Düzeyi ...	45
Tablo 4.7. Chemerin ile Akut Faz Reaktanlarının Korelasyon Düzeyi	46
Tablo 4.8. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Chemerin Düzeyleri	47

1. GİRİŞ

Demans, giderek artan küresel bir halk sağlığı sorunudur ve 2015 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 46,8 milyon kişiyi etkilemektedir [1]. 2050 yılında bu rakamın yaklaşık 131,5 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir. Tüm dünyada demans hastaları için 2015 yılında 818 milyar dolar harcama yapıldığı tahmin edilmektedir [2]. En sık demans nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). AH, kognitif ve fonksiyonel işlevlerde azalma ile seyreden progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin sıklığı, uzayan yaşam süresi ile artmakta olup 80-90 yaşındaki bireylerin 1/3'ünden fazlası hastalıktan etkilenmektedir [3].

Son birkaç dekatta yapılan çalışmalar ışığında hastalığın patogenezinde majör hipotez amiloid kaskad hipotezidir; bu hipoteze göre amiloid beta peptid (A β) birikimi sonrasında tau protein oluşumu ve nörofibriler yumakların (NFY) depolanması sonucu sinaptik-nöronal disfonksiyon ve nöron kaybı meydana gelmektedir. Son yıllarda AH'de immun sistemin rol oynadığı gündeme gelmiştir. Beyinde mikroglialar tarafından yönetilen immun yanıtın, hastalığın oluşması ve ilerlemesine katkıda bulunduğu hipotezi kabul görmüştür [3]. İnflamatuvar genlerin upregüle olması, mikrogliaların aktivasyonu ve A β birikimi hastalığın ilk evrelerinde bile mevcuttur. Bazı hastalarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçların nöroprotektif etkilerinin olduğu gözlenmiştir; bu nedenle bazı inflamatuvar biyobelirteçlerin AH riskini gösterebileceği düşünülmüştür. C-reaktif protein (CRP) ile yapılan bir metaanalizde kontrol grubu ile AH bulunan bireyler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla beraber tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin 1 beta (IL-1b) Alzheimer hastalarında yüksek bulunmuştur [4]. Yapılan çok sayıda epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmada; obezite, sigara kullanımı, yüksek total kolesterol düzeyi gibi vasküler risk faktörlerinin ve diabet, miyokard iskemisi, yüksek kan basıncı, inme, sessiz beyin enfarktleri, beyaz cevher lezyonları gibi vasküler morbiditelerin sadece vasküler demans için değil AH için de risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. AH endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [5]. Oksidatif stres de patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin birikimi belirli beyin bölgelerinde başta mitokondri olmak üzere majör hücre komponentlerine zarar vermektedir. Alzheimer hastaları ile kontrol grubunda oksidatif stresi gösteren parametreler

değerlendirildiğinde Alzheimer hastalarında oksidatif stres markerlerinin serum seviyesinin daha yüksek, antioksidanların daha düşük olduğu saptanmıştır [6].

Alzheimer hastalığının tanısı nöropsikiyatrik testler ve diğer demans nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır; hastalığın progrese olması tanıyı desteklemektedir [7]. Kesin tanı otopside amiloid plakların, NFY'lerin izlenmesi ile mümkündür [8]. Erken tanı ve tedavi ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilir. Bu nedenle AH'nin patogenezinde rol oynayan faktörlerin saptanması, yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesi ve tanısının daha erken koyulabilmesi için biyobelirteç arayışına ilişkin çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır [9]. Bu nedenle son yıllarda giderek daha fazla çalışmanın araştırma konusu olan adipokinlerden, inflamasyonla yakın ilişkisi gösterilmiş olan chemerinin AH ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

Chemerin ilk olarak 1997'de ciltte retinoid uyumlu gen olarak tazarotene-induced gene 2 (TIG 2) adıyla gösterilmiştir. Bundan 6 yıl sonra G-protein reseptörü olan chemokine-like receptor 1 (CMKLR1)'in ligandı olarak tekrar gündeme gelmiştir [10]. Chemerin başlıca yağ dokusundan salınan bir protein olup; adipogenez, angiogenez ve inflamasyonda önemli role sahip bir adipokindir. Chemerin inflamasyondaki rolünü 2 farklı G-protein bağlı reseptörü ile birçok immun sistem hücresi üzerinden gerçekleştirir [11]. Doğal öldürücü hücreler (NKc) aracılı inflamasyonda rol alan reseptörü C-C chemokine receptor-like 2 (CCRL2) nötrofillerde, dendritik hücrelerde, endotel hücrelerinde, T lenfosit ve makrofajlarda bulunurken; plazmositoid dendritik hücreler, makrofajlar ve NKc gibi önemli immun sistem hücreleri CMKLR1 eksprese edip chemerin ile reaksiyona girerek kemotaksis ve immun modülasyonu sağlarlar [10-12]. Chemerin ve inflamasyon ilişkisi ile ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak, artritli hastaların sinoviyal sıvısında ve over kanserli hastaların peritoneal sıvısında artmış chemerin seviyeleri olduğu gösterilmiştir [13]. Romatoid artritli hastalarda 16 haftalık adalimumab tedavisi sonrası hastalık aktivitesi, serum CRP, IL6 ve chemerin seviyesinde azalma saptanmıştır [14]. 2014 yılında yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu, koroner arter hastalığı olan metabolik sendromlu hastalar, koroner arter hastalığı olmayan metabolik sendromlu hastalar olarak 3 grup oluşturulmuş; serum chemerin seviyelerine bakılmıştır. Serum chemerin düzeyinin metabolik sendromlu hastalarda

daha fazla olduğu, onların içinde de koroner arter hastalığı olanlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca koroner arter hastalığının ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile chemerin seviyesinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [15]. Chemerin ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da benzer şekilde doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [11,16]. AH'nin progresyonunda inflamatuvar yanıt varlığı gündeme geldikten sonra hastaların beyninde CMKLR1 gen ekspresyonu ile ilgili çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada normal kontrol grubuna göre Alzheimer tanısı olan hastalarda CMKLR1 ekspresyonunun up-regüle olduğu saptanmıştır [17]. Bu sonuç üzerinden yapılan yeni bir çalışmada CMKLR1'in hastalığın patogenezinde A β birikimini de içerecek bir rolün varlığı araştırılmıştır. Farelerde yapılan bu çalışmada öncelikle mikrogliya ve astrosit hücre kültüründe CMKLR1 ekspresyonu gösterilmiştir. Sonrasında farelere periferden verilen 5mg/kg/gün lipopolisakkarit ile inflamatuvar yanıt sağlanmıştır. IL-6 ve TNF- α artışı ile beraber farelerin hipokampusunda CMKLR1 ekspresyonunda artış saptanmıştır. CMKLR1 ile A β ilişkisini göstermek için 12 aylık A β PP/PS1 transgenik farelerin beyninden kesitler alınarak CMKLR1 ve A β -42 boyamaları yapılmış, boyamalar sonucunda aynı lokalizasyonda oldukları gösterilmiştir. Bu fare çalışması ile CMKLR1'in A β -42 için reseptör fonksiyonu gösterdiği saptanmıştır [18].

Alzheimer hastalığı günümüzde demansın en sık nedeni olarak, beklenen yaşam süresinin de uzamasıyla geriatrik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastanın bağımlı hale gelmesine neden olduğu için sadece kendisini değil, ailesini de etkileyen bir hastalıktır. Hastalığı kür edecek henüz bir tedavi yoktur. AH riskini gösterebilecek veya tanı koyulmasını sağlayacak bir biyobelirteç saptanması; hastalığın patogenezinde rol oynayan mediatörlerin saptanması ve yeni medikal tedavilerin keşfedilmesi için de kaynak oluşturacaktır. Chemerinin yukarıda bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü üzere; demans riskini arttıran faktörlerden olan metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus, koroner arter hastalığında biyobelirteç olarak araştırılması; inflamatuvar bir sitokin olması ve beyinde chemerin reseptör düzeyinin Alzheimer'li hastalarda artması önemli gelişmelerdir. Bu veriler chemerin düzeyinin AH'de potansiyel bir tanı ve belki de ileride tedavi aracı olma ihtimalini düşündürmektedir. Biz de daha önce yapılan az sayıda araştırmalar ışığında;

çalışmamızda chemerin serum düzeyinin AH'de nasıl değişim gösterdiğini ve kognitif yıkımla ilişkisini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

İlk olarak 1906 yılında, 37. Güneybatı Alman Psikiyatristler Buluşmasında psikiyatrist ve histopatolog olan Alois Alzheimer tarafından bir vaka raporu olarak ortaya konulmuştur. Progresif uyku ve hafıza bozukluğu, agresif tutum, paranoid düşünceler nedeniyle eşi tarafından hastaneye getirilen 51 yaşındaki kadın hastanın 5 yıllık takibinin sonunda ölmesi üzerine beyin otopsisini yapan Alois Alzheimer NFY ve karakteristik plakları saptamıştır [19].

Demansın en sık nedeni olan AH tüm demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır [20]. AH, kognitif işlevlerde azalma ile giden progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Sinsi başlangıçlıdır, ancak hastalığın erken dönemlerinde bile yakın bellekteki kayıp dikkati çeker. Tipik olarak görsel-uzaysal fonksiyonlar, dil, motor beceri, dikkat ve yürütücü işlevler daha sonra bozulmaktadır. Orta-geç evrede ise psikotik bulgular, ajitasyon, denge bozuklukları, disfaji ve inkontinans ortaya çıkmaktadır [7]. Erken dönemde eşya kaybetme, kişilik değişiklikleri, hesap yapmada zorluk, kelime bulmada zorluk, cümlelerin tekrarı dikkati çekerken; orta evrede bellek kaybında artış, gece-gündüzü karıştırma, kişisel bakım yetilerinde azalma, gezinme, halüsilasyon, iletişim kurmada güçlük ortaya çıkar. İleri evrede hasta tama yakın bağımlı hale gelir; beslenme, kontinans, konuşma, mobilizasyon yetilerini kaybeder. AH kesin tanısı ancak otopsi ile koyulabilir. Klinik tanı ise klinik bulgular, nöropsikiyatrik testler ve diğer demans nedenlerinin dışlanması ile koyulur [20].

2.1.2. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

Alzheimer hastalığı en sık demans nedeni olup 2012 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 24 milyon kişi bu tanı ile takip edilmekte ve her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişiye yeni tanı koyulmaktadır. 2006'da yayınlanan 8 Avrupa ülkesinden 11 çalışmanın dahil edildiği EURODEM (European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia) metaanalizine göre 60-64 yaş aralığında AH insidansı her iki cinsiyette %0.2 iken; 90 yaş ve üzerinde kadınlarda

%8.2 (41 kat), erkeklerde %0.4 (2 kat)'e yükseldiği saptanmış. Yine 60-64 yaş aralığında AH prevalansı her iki cinsiyette %0.4 iken; 90 yaş ve üzerinde kadınlarda %30.8 (77 kat), erkeklerde %22.1 (55 kat)'e yükseldiği saptanmış. Burdan çıkacak sonuç, kadınlar hastalık başlangıcından sonra daha kısa yaşamaktadır. AH insidansı 65 yaş üzerinde her 5 yılda bir 2 katına çıkmaktadır, 2050 yılına kadar insidansının 2 katına çıkması beklenmektedir. AH tanımlandığı ilk yıllarda 3 yılda 6 vaka ile başlayan sürecine, özellikle son 50 yılda giderek artan insidans ve prevalansla evrilmiştir [21]. 2010 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre 60 yaş üzerinde AH prevalansı dünyada %4.7; Afrika'da %2.6, Asya'da %3.9, Avrupa'da %6.2, Amerika'da %6.5 olarak saptanmıştır [22]. Prevalans yaşla beraber artmaktadır; 75-79 yaşlarında %8, 80-84 yaşlarında %16 iken 85 yaş ve üzerinde %30-40'tır [21].

İstanbul'da 2008 yılında 70 yaş üstü 1019 hastayla yapılan çalışmaya göre Türkiye'nin AH prevalansı %11 saptanmıştır [23].

2.1.3. Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Alzheimer hastalarının %95'ten fazlası sporadik vakalardır, %5'ten azı ise ailesel AH'dır. Ailesel AH amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PS 1) ve presenilin 2 (PS 2) genlerindeki mutasyona bağlı oluşur; sporadik Alzheimer vakalarına göre daha genç yaşta ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler. Sporadik AH genetik ve çevresel nedenlerle oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır [24].

Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığının en önemli risk faktörü yaştır [7]. EURODEM çalışmasında da saptandığı üzere yaş ilerledikçe AH prevalansı artmaktadır; bu çalışmada 90 yaş ve üzerindeki AH prevalansı, 60-64 yaş aralığındaki AH prevalansına göre kadınlarda 77, erkeklerde 55 kat daha fazla saptanmıştır [21]. Kadın cinsiyetin risk faktörü olup olmadığı tartışmalı bir konudur; kadınlarda prevalans daha fazladır ancak bunun kadınlarda beklenen yaşam süresinin uzun olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [7]. Kadın cinsiyetin risk faktörü olup olmayacağıın esas göstergesi insidanstır. EURODEM çalışmasında olduğu gibi bazı çalışmalarda kadınlarda 85 yaş ve üzerinde kadın cinsiyetin risk faktörü olduğu

belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda ise cinsiyet risk faktörü olarak saptanmamıştır [25]. Düşük eğitim seviyesi de risk faktörlerinden birisidir. Afrika kökenli Amerikalı'larda ve Latin'lerde prevalansın daha fazla olması düşük eğitim seviyesi ve yüksek kardiyovasküler riske bağlı olabileceği düşünülmüştür [7]. Kadın cinsiyette de benzer şekilde prevalansın yüksek olması düşük eğitim seviyesi ile de ilişkilendirilebilir.

19. kromozom üzerinde yer alan Apolipoprotein E (APOE) geni polimorfizmi AH ile ilişkili bulunmuştur. APOE 4 alleli hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı, AH, Parkinson Hastalığı, Lewy Cisimcikli Demans, vasküler demans ve erkeklerde frontotemporal demans için risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak 80 yaşına kadar AH gelişmeyen APOE 4 alleli taşıyıcılarında AH riski bu genetik polimorfizme sahip olmayanlarla aynıdır; yani 80 yaşına kadar AH gelişmediyse artık risk faktörü değildir [7]. 21. Kromozom'daki APP, 14. Kromozom'daki PS 1 ve 1. Kromozom'daki PS 2 genlerindeki mutasyonlar ise Ailesel AH için risk faktörüdür [7]. Down sendromu yani Trizomi 21 ile AH arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalar sonucunda saptanmıştır. Ailesinde Down Sendromu olanlarda AH riski 2-3 kat artmıştır. Yine 35 yaş altında Down Sendromlu çocuk doğuran kadınlarda, başka nedenle zeka geriliği olan çocuk sahibi kadınlara göre AH riski 5 kat fazladır [25].

Psikiyatrik hastalıklar ve AH arasında da bir ilişki mevcuttur. Genç erişkinlik döneminde tekrarlayan major depresyon atakları AH riskini artırmaktadır. İleri yaşta ortaya çıkan major depresyonun AH'nın erken bir göstergesi olduğu da düşünülmektedir. Travma sonrası stres bozukluğunun AH riskini artırdığına dair çalışmalar da mevcuttur [7].

Sigara ile ilgili yapılan çalışmalarda, AH için risk faktörü olduğu saptanmıştır; sigara içmeyi bırakanlarda içmeye devam edenlere göre risk daha azdır. Multi-etnik büyük bir kohort çalışmada orta yaşlarında ağır sigara içenlerde riskin içmeyenlere göre 2 kat arttığı saptanmıştır [26]. Ağır alkol kullanımı yine benzer şekilde AH için risk faktörüdür [7]. Çevresel ve mesleki risk faktörleri; elektromanyetik alan maruziyeti, organik çözücüler, alüminyum, genel anestezipler olarak söylenebilir [25].

Orta ve ciddi kafa travmaları AH için risk faktörüdür. Özellikle futbol veya boks sporu yapanlarda olduğu gibi tekrarlayan kafa travmasına maruz kalanlarda daha riskli olduğu düşünülmektedir. Ancak henüz travmanın şiddeti mi yoksa tekrarlayıcı olması mı daha önemli role sahip belli değildir [26].

Kardiyovasküler hastalıklar vasküler demans için risk faktörü olmakla beraber AH için de risk faktörüdür. Orta yaşlarda hipertansiyon ve yüksek vücut kitle indeksi (BMI), hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon AH için risk faktörüdür. İnflamasyon, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik de AH için risk faktörüdür [7].

Uyku bozukluğu kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olabilecek bir risk faktörüdür. Bu hastalarda devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile bu risk azaltılabilir. Ancak henüz bu konu tam olarak aydınlatılmış değildir, ek çalışmalara ihtiyaç vardır [26].

Koruyucu Faktörler

APOE 2 alleli taşıyanlarda AH sıklığı bu genetik polimorfizmi taşımayanlara göre daha azdır [7].

Fiziksel aktivite ile ilgili yapılan birçok çalışmada kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Ancak optimal süre, yoğunluk, hayatın hangi döneminde yapıldığında bu etkinin artırılacağına dair net bir veri yoktur. Yapılan birkaç kohort çalışmada Akdeniz tipi diyetin koruyucu olduğu saptanmıştır. Bazı prospektif ve vaka kontrol çalışmalarının metaanalizinde yaşlılarda az veya orta düzey alkol kullanımının riski azalttığı yönünde çalışmalar mevcut ancak yaşlı populasyonda düşme riski gözönünde bulundurulduğunda böyle bir öneride bulunacak kadar bu çalışmaların kanıt düzeyi yeterli değildir [26]. Antioksidan olarak E vitaminin kullanımı ile ilgili koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar olmakla birlikte 2005 yılında yapılan bir çalışmada hafif kognitif buzukluk (MCI) ile takip edilen hastaların AH'na progresyonunu önleyemediğinin gösterilmesi üzerine koruyucu etkisi net değildir [25]. İyi eğitim düzeyi düşük AH prevalansı ile ilişkilidir. Mekanizmada artmış dendritik dallanmanın rolü belirleyici olmakla beraber sosyoekonomik statünün de etkisi olabilir. Eğitim düzeyinden bağımsız olarak iki dil bilmekte riski azaltan faktörlerden biridir. Yine kognitif fonksiyonları uyarıcı aktivitelerin de riski azaltabileceği saptanmıştır [7]. Dernek

veya kulüplere katılmak, kiliseye gitmek gibi sosyal aktivitelere katılmanın da koruyucu etkisi birkaç çalışmada saptanmıştır [26].

Farmakolojik olarak koruyucu olabilecek faktörler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu tedavilerle ilgili şu an için koruyucu olarak kullanımı önerilen herhangi bir ilaç yoktur. Net olmayan konular ne zaman, ne kadar süre kullanılacağıdır. Bazı çalışmalarda non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), statinler, östrojen tedavisinin koruyucu olabileceğine dair sonuçlar vardır; ancak bazı çalışmalarda bu sonuçlar saptanamamıştır [7].

2.1.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi ve Gelişimi ile İlgili Hipotezler

Alzheimer hastalığının patogenezindeki temel hipotez amiloid kaskad hipotezidir. Amiloid birikim sürecine etki eden ve hızlandıran nedenlerle ilgili yeni araştırmalar yapılmakta ve yeni hipotezler ortaya koyulmaktadır. Amiloid kaskad hipotezi dışında başka hipotezler de mevcuttur [3]. Bunlardan en çok üzerinde durulanları inceleyecek olursak 8 başlık altında toplayabiliriz: hızlı yaşlanma, kolinerjik sistem dejenerasyonu, çevresel faktörler, genetik faktörler, mitokondriyal disfonksiyona bağlı metabolik problemler, kan beyin bariyeri disfonksiyonu, enfeksiyöz nedenler, immün sistem disfonksiyonu ve inflamasyon [27].

Hızlı Yaşlanma Hipotezi

Normal yaşlanma süreci ile AH patolojik bulguları birbiri ile benzerdir. Kognitif fonksiyonları normal yaşlı bireylerin beyinleri incelendiğinde beyin hacminin ve ağırlığının azaldığı, ventriküllerin genişlediği, bazı alanlarda dendrit ve sinapsların azaldığı, A β plakları ve NFY'lerin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle AH'nin hızlı bir yaşlanma sürecine bağlı olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır [28].

Kolinerjik Hipotez

Eski hipotezlerden biri olan kolinerjik hipoteze göre azalmış asetilkolin düzeyi AH ile ilişkilidir. 1980 yılından önce yapılan çalışmalarda korteks ve hipokampusta azalmış kolin asetiltransferaz aktivitesi ile A β plakları arasında korelasyon saptanmıştır [27]. Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada artmış 5-hidroksi triptamin döngüsü gösterilmesi üzerine; kolinerjik sistemdeki kaybın aslında birçok anatomik yolak ve nörotransmitter sistemindeki dejenarasyonun bir parçası olduğu düşünülmüştür [29].

Çevresel Faktörlerle İlgili Hipotezler

Alüminyum ile ilgili yapılan çalışmalarda 13 çalışmanın 9'unda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir; AH olan bireylerin beyinleri alüminyum açısından incelenmiş ve düzeyinin fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda Alüminyumun NFY ve A β plakları oluşumuna katkıda bulunduğu dair sonuçlar olmakla birlikte ilişkisi olmadığına dair sonuçlar da mevcuttur. Bu nedenle alüminyum ve AH ilişkisi tartışmalı bir konudur [27].

Kafa travması sonrasında mikrogliya ve immun hücreler tarafından salınan inflamatuvar sitokinlere bağlı oluşan primer hasar nedeniyle AH oluşabileceğine dair bir hipotez de mevcuttur [30]. Yapılan çalışmalarda kafa travması ile AH arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Travmaya akut faz yanıtı olarak artan APP üretiminin A β birikimine neden olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde NFY'nin de travmaya yanıt olarak oluşabileceği düşünülmektedir [27].

Malnutrisyon ve AH arasındaki ilişki gözlemsel çalışmalar neticesinde ortaya koyulmuştur. Ancak hangisi neden hangisi sonuç net değildir [31]. Diyet ve AH arasındaki direkt ilişkiyi gösteren önemli çalışmalardan biri tavşanlarda yapılmıştır, yüksek kolesterolü diyet sonrası A β birikiminin arttığı gösterilmiştir [32].

Genetik Faktörlerle İlgili Hipotezler

Alzheimer hastalığının temel patolojik belirteçleri beyinde A β plakları ve NFY birikimidir. NFY fosforile tau proteini içerir, çözünür ara formu sinaptik toksisiteye neden olur. A β plakları çözünür ara formda A β içerir, yine bunlar da sinapslara zarar verir [33]. Transmembran bir glikoprotein olan APP α -, β -, γ -sekretaz enzimleri ile proteolize uğrar. APP α -sekretaz ile çözünebilir α -APP'lere parçalanır. APP β -sekretaz ile proteolize uğrarsa β -APP oluşur. İlk aşama olarak α -veya β -sekretaz ile parçalanan APP sonrasında γ -sekretaz ile proteolize uğrar. APP'nin α - ve γ -sekretaz ile ardışık enzimatik parçalanması sonucu p-3 fragmanı; β -ve γ -sekretaz ile ardışık enzimatik parçalanması sonucu A β oluşur. γ -sekretaz enzim aktivitesi ile β -APP'nin transmembran bölgesi parçalanır, 30-51 aminoasitlik farklı izoformlar olarak A β karboksi ucu oluşur. Normalde de var olan bu enzimatik süreçlerden AH'da A β yolağının daha aktif olduğu veya A β temizlenmesinin yetersiz olduğu düşünülmektedir [34,35].

Amiloid kaskad hipotezine göre APP geninde meydana gelen bir missense (kayıp) mutasyon artmış birikme eğilimindeki A β yapımına neden olur. Benzer mekanizma ile A β plakları oluşumu; PS 1 ve PS 2 geni mutasyonu sonucunda da meydana gelmektedir [36]. Oluşan A β plakları ve NFY nöronda apoptozisi başlatır, hücre ölümü sonucu AH gelişir. Bu A β plakları ve NFY, biriken A β 'lara kompleman, apolipoprotein E, glial fibriler asidik protein ve ubiquitin eklenmesi ile oluşur. Amiloid kaskad hipotezi ile ilgili olarak 2 ana problem mevcuttur. İlki "A β birikimi reaktif bir süreç olabilir mi, neden değil de aslında sürecin sonucu mu?" sorusudur. Bu sorunun kökeni yapılan hayvan deneylerine ve insanlarda kranial travmanın AH ile ilişkili olmasına dayanmaktadır. Deneylerde sıçanların beyinlerine hasar verildikten sonra artmış APP üretimi saptanmıştır. Amiloid kaskad hipotezi ile ilgili diğer problem ise A β birikiminin hangi mekanizma ile NFY oluşumuna neden olduğudur. Bununla ilgili bazı teoriler var ancak hiçbiri net olarak kabul görmemiştir; bunlardan biri de A β fibrillerinin tau fosforilasyonunu kolaylaştırdığıdır [27].

Genetik hipotezler içinde APP, PS 1, PS 2 hipotezine ek olarak APOE 4 alleli de mevcuttur. Özellikle geç başlangıçlı (sporadik) AH'na neden olmaktadır [37]. Çoğu çalışmada bu genin AH ile ilişkili olduğunu destekler sonuç çıkmıştır [27]. 2009 yılına kadar sadece APOE 4 bilinirken, sonrasında AH ile ilişkili birçok gen olduğu saptanmıştır; bunlar PICALM, CLU, CR1, BIN1, MS4A, CD2AP, EPHA1, ABCA7, SORL1 ve TREM2'dir. 2013 yılından sonra geç başlangıçlı AH ile ilişkisi saptanan 11 gen daha bulunmuştur; bunlar HLA-DRB5/HLA0DRB1, PTK2B, SLC24A4-ORING3, DSG2, INPP5D, MEF2C, NME8, ZCWPW1, CELF1, FERMT2 ve CASS4'tür [38].

Mitokondriyal Disfonksiyon Hipotezi

Mitokondriyal disfonksiyon hipotezi bazı verilerden yola çıkarak ortaya atılmıştır. Bunların bir kısmından bahsedecek olursak sırasıyla şunlardır: AH'de en erken değişikliklerinden biri bozulmuş mitokondri yapısı ile beraber serebral metabolik hızın azalmasıdır. Ayrıca hastalarda karbonhidrat utilizasyonu yapan fosfofruktokinaz ve piruvat dehidrogenaz gibi enzimlerde azalma saptanmıştır [27]. Maternal geçişin daha fazla olması da bu hipotezi destekleyen bulgulardan biridir [39].

Kan Beyin Bariyeri Disfonksiyonuyla İlişkili Hipotezler

Endotel hücreleri ve vasküler bazal membran kan beyin bariyerinin temel komponentlerindedir. Kan beyin bariyerinin önemli bir elemanı olan serebral kan damarları ve AH arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu konu ile ilgili yapılan farklı çalışmalar mevcuttur [40]. Bazı çalışmalara göre vasküler yapılarıdaki dejenerasyon ve kan beyin bariyerindeki geçirgenlik A β plaklarındaki substratların difüzyonuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür [41,42]. Ancak diğer bazı çalışmalarda serebral vasküler yapılarıdaki dejenerasyonun neden değil sonuç olabileceği düşünülmüştür [27]. Biriken A β , vasküler bazal membran ve düz kas hücrelerin zarar görmesine neden olarak vasküler hasar oluşumuna neden olmaktadır; yani kan beyin bariyerindeki hasarın sonuç olduğu düşünülmektedir [43]. Yapılan fare çalışmasında; AH transgenik farelerde A β birikiminin endotel hücre apoptozisine, vasküler hasara neden olduğu belirlenmiştir [44]. Ayrıca serebral vasküler hasarın demans süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [43]. Vasküler patoloji özellikle ailesel AH ve APOE 4 alleli ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır; APP geni A β bölgesinde mutasyon ve APOE 4 alleli taşıyanlarda AH'na ek olarak serebral amiloid anjiyopati riski de artmaktadır [27].

Enfeksiyonla İlişkili Hipotezler

Alzheimer hastalığı olan bireylerde beyin omirilik sıvısında (BOS) herpes simplex virüs(HSV) antikorları saptanması üzerine invaze olan bir virüsün microglia aktivasyonu ile A β birikimine neden olabileceği düşünülmüştür [45]. Olfaktör bulbusta bazı biyokimyasal ve yapısal değişiklikler olması nedeniyle; olfaktör sistem yoluyla invaze olan bir virüsün buna sebep olabileceği düşünülmüş [46], ancak HSV'nin giriş yolu böyle olmadığı için bu teoriden uzaklaşmıştır [47]. Daha sonra gündeme gelen hücreden hücreye transfer hipotezidir [48,49]; prion hastalığında olduğu gibi bir protein veya enfeksiyöz ajan ile A β veya tau protein transferi olabileceği düşünülmüştür [27].

Alzheimer Hastalığında İnflamasyonun Rolü

Amiloid Kaskad Hipotezi'ne göre microglia ve astrositler tarafından oluşturulan inflamasyon A β birikiminden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle de AH'nın ileri evrelerinde saptanmaktadır [3]. Ancak farelerle yapılan bir çalışmada viral nükleik asitlerle sistemik immun yanıt oluşturduktan sonra microglia

aktivasyonu, A β plakları ve tau birikimi ile giden AH benzeri patoloji gösterilmiştir [50]. Bazı deneysel prelinik çalışmalarda inflamatuvar genlerin upregülasyonunun, AH dahil nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu ve bu nedenle de hastalığın erken evrelerinde A β birikiminden bağımsız olarak inflamasyonun patogeneizde yer aldığı düşünülmüştür [51-53]. Nöroinflamasyon sistemik inflamasyon ya da santral sinir sisteminin intrinsik inflamasyonu ile ortaya çıkabilir. Psöriazis [54], diyabetes mellitus, obezite, gibi sistemik inflamasyon nedenleri; travmatik beyin hasarı, lokus cerelous dejenerasyonu gibi intrinsik inflamasyon nedenlerinin A β birikimi ve AH ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [3].

Birçok doku makrofajı gibi mikroglialar da santral sinir sisteminin myeloid hücreleridir; patojenlerden koruma, homeostaz ve sinaps yeniden yapılandırılması gibi plastisiteden sorumludur [55]. Mikroglialar sinapslarda yeniden yapılandırma özelliklerini nörotrofik faktörlerle sağlarlar [56]. Alzheimer hastalarına yapılan otopsilerde A β plakları çevresinde mikrogliaların infiltrasyonu gözlenmiştir [3]. Nöron ölümü ve protein agregatları ile tetiklenen patolojik süreç reseptörler aracılığıyla devam eder. Mikroglialar çözünebilir A β oligomerleri ve fibrillerini hücre yüzey reseptörleri ile bağlarlar ve bunun sonucunda aktive olan mikroglialardan proinflamatuvar sitokinler salınarak AH'ndaki inflamatuvar reaksiyon oluşur. Bu hücre yüzey reseptörlerinden olan cluster of differentiation 36 (CD36), toll like receptor 4 (TLR4), toll like receptor 6 (TLR6) genlerinde delesyon olması, inflamatuvar sitokin salınımını ve A β birikimini azalttığı gösterilmiştir [56].

Mikroglialar fagositoz reseptörleri aracılığı ile hücre içine A β alırlar. Enzimatik yıkıma çoğunlukla rezistan olan A β fibrillerinin aksine, çözünebilir A β proteazlar aracılığı ile parçalanır [57]. Sporadik AH'nda yetersiz A β yıkımı önemli patolojik yolaklardan biridir. Mikrogliaların fagositoz reseptörleri bu süreçte ana role sahiptir, bu reseptörlerden triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) ve cluster of differentiation 33 (CD33)'te meydana gelen mutasyonların AH ile ilişkili olduğu saptanmıştır [56].

Mikroglialar gibi astrositlerde de meydana gelen patolojik yanıt, AH ile ilişkili bulunmuştur. Astrositler de mikroglialar gibi inflamatuvar sitokinler, nitrik oksit (NO) ve diğer sitotoksik moleküllerin salınımına neden olur [58]. Ayrıca

astrositler mikrogliaların A β yıkımına ve çözünebilir A β oligomerlerinin paravenöz drenajına katkıda bulunmaktadır [59].

Sitokinler tarafından uyarılan astrosit ve mikroglialardaki indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS), artmış NO ve buna bağlı nörotoksisite ile sonuçlanabilmektedir. Hidrojen peroksit, süperoksit ve NO gibi oksidatif stres göstergelerinin A β birikiminde rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur [56].

2.1.5. Alzheimer Hastalığında Tanı Yöntemleri

Alzheimer hastalığında kesin tanı, muhtemel AH klinik ölçütleri ile beraber histopatolojik bulguların da olması ile koyulur. Bu nedenle klinik değerlendirme ile koyduğumuz tanı muhtemel/ mümkün AH olarak adlandırılmaktadır [60]. Klinik ölçütler başta yakın bellekte bozukluk olmakla beraber diğer bilişsel fonksiyonlarda da yetersizlik olmasıdır. Bunlar praksi, gnozi, lisan, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerdir. AH sinsi ve yavaş ilerleyen bir demans türüdür ve başlangıçta genellikle epizodik bellek bozukluğu ile bulgu verir. Genellikle hastanın yakınları hastadan daha önce farkeder; yeni bilgiler edinememe, aynı şeyler tekrar tekrar sorma nedeniyle yakın bellekteki bozulma farkedilir. Hastaların erken evrelerde uzun süreli bellekte kayıp olmaması, eski olayları iyi hatırlamaları hastalığın farkedilmesini geciktirmektedir. Hastalık ilerledikçe uzun süreli bellek de bozulur [61].

Klinik tanı için; hasta ve hastaya bakım veren kişi/yakınından alınan detaylı hikaye ve nöropsikiyatrik değerlendirme gerekmektedir. Alınan hikayede hastalıkla ilgili bulgular, kullanmakta olduğu ilaçlar, özgeçmiş ve aile öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için en sık kullanılan test Mini Mental Test'tir (MMSE). Hastaların klinik izleminde yararlı olan, tarama testi olarak kullanılan bu test tek başına tanı koymak için yeterli değildir. MMSE Türkçe dahil birçok dile çevrilmiş ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Yaklaşık olarak 10 dakika sürer. Yönelim, kayıt, geri çağırma, dikkat ve hesaplama, lisan ve praksi değerlendirilir; ancak yürütücü işlevleri yeterince değerlendirmemektedir [61]. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 ve altı ciddi demansı düşündürmektedir. Eğitim düzeyi yüksek kişilerde yalancı negatiflik; düşük eğitim seviyesi, yetersiz lisan, MCI'da yanlış pozitiflik görülebilir [62]. Diğer sık kullanılan test Saat Çizme Testi'dir (SÇT). Bu test ile görsel-uzaysal işlevler,

yürütücü işlevler, bellek ve dikkat gibi birçok kognitif işlev değerlendirilmektedir [61]. Puanlama ölçütleri; doğru yere yazılmış 12 sayısı: 3 puan, 12 sayının hepsinin yazılmış olması: 1 puan, akrep-yelkovanın çizilmiş olması: 1 puan, söylenen saatin doğru işaretlenmiş olması: 1 puan olarak belirlenmiştir [62]. Ancak bunun haricinde başka puanlamalar da mevcuttur. Orta-ağır evre demansta özgüllüğü yüksek olan SÇT'nin, erken evre demans ve MCI'da özgüllüğü düşüktür. Duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için MMSE ve SÇT'nin beraber kullanılması önerilmektedir [61].

Alzheimer hastalığının tanısı için ilk geliştirilen tanı kriterleri NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association- Tablo 2.1) tarafından 1984 yılında yayınlanmıştır. 1995 yılında ise Amerikan Psikiyatri Cemiyeti tarafından DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition- Tablo 2.2) tanı kriterleri tanımlanmıştır. NINCDS-ADRDA ve DSM-IV tanı kriterleri ile nöropatolojik tanı ölçütleri kıyaslandığında tanısal doğrulukları %65-96 arasındadır. Alzheimer dışı demanslarda ise o dönemlerde iyi tanınmadığı için bu tanı kriterlerinin özgüllüğü daha düşük olup %23-88 arasındadır. Her iki tanı kriterinde de temel olarak AH'nın bir dışlama tanısı olduğu görülmektedir [60]. Diğer demans nedenlerini dışlamak için yapılacak laboratuvar tetkikleri arasında tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kan şekeri, lüzum halinde Human Immunodeficiency Virus (HIV) serolojisi mevcuttur [20].

O dönemin mevcut bilgi birikimine göre; klinik olarak AH olması halinde beyinde Alzheimer histopatolojik bulguları olduğu, klinik olarak AH yoksa beyinde de Alzheimer histopatolojik bulguları olmadığı düşünülürdü. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışmada klinik bulgular ortaya çıkmadan da beyinde Aβ plakları ve NFY olabileceği gösterildi. Bunun üzerine klinik olarak hastalık ortaya çıkmadan bu histopatolojik bulguları saptayabilecek, bu sayede hastalık sürecine müdahale edilmesini sağlayacak biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri araştırılmaya başlandı. Bu tanı kriterleri ile sadece hastalık ortaya çıktıktan sonra tanı koyulabilmesi nedeniyle de yeni tanı kriterlerine ihtiyaç duyuldu [60].

Tablo 2.1. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri [60]

<p>I. MUHTEMEL Alzheimer hastalığı klinik tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu,• İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma,• Bilinç bozukluğu yok,• Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra,• Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.
<p>II. MUHTEMEL Alzheimer hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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),• Laboratuvarında: Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon, EEG'nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler, BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.
<p>III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hastalığın seyrinde platolar,• Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, ilüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlik eden bulgular,• Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar,• Hastalığın ileri evresinde nöbetler,• Yaş için normal BT.

IV. MUHTEMEL Alzheimer hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler:

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

V. MÜMKÜN Alzheimer hastalığı tanı kriterleri:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir,
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir,
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

VI. KESİN Alzheimer hastalığı tanısı kriterleri:

- Muhtemel Alzheimer hastalığı klinik kriterleri,
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

VII. Araştırma amaçlı Alzheimer hastalığı sınıflandırması:

- Hastalığın alt tiplerini birbirinden ayırabilecek; ailesel olması, 65 yaş öncesinde başlamış olması, trizomi 21 varlığı ya da Parkinson hastalığı gibi ilişkili diğer hastalıkların varlığı gibi özelliklerin belirtilmesi gerekli

BT: Bilgisayarlı tomografi

Tablo 2.2. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri [25]

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

HIV: Human immunodeficiency virus

2011 yılında NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association– Tablo 2.3) tarafından Alzheimer tipi demans için yeni tanı kriterleri tanımlandı. Bu tanı kriterlerinde laboratuvar olarak yeterli imkanı olmayan sağlık merkezlerinde de kullanılabilmesi adına temel klinik tanı ölçütleri ayrı başlık altında; uzmanlaşmış kliniklerde kullanılmak üzere modern klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını da içerecek şekilde patofizyolojik kanıtların eşlik ettiği muhtemel ve mümkün AH ayrı başlık altında tanımlanmıştır. Yine NIA-AA çalışma grubu tarafından prelinik AH tanı ölçütleri (Tablo 2.4) ve MCI tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Günlük hayatını etkilemeyecek ve demans düşünölmeyecek düzeyde bir veya daha fazla kognitif işlevde bozulma MCI klinik tanı ölçütü olarak belirlenmiştir. Kognitif testlerde yaş ve eğitim düzeyine göre 1-1.5 standart sapma (SD) aşağıda puan alınması ile bu bozulma ortaya koyulmaktadır. Amiloid tutulumunu gösteren biyobelirteçler araştırma amaçlı MCI ölçütlerine dahil edilmiştir. Sonuç olarak AH için NIA-AA çalışma grubunun belirlediği tanı kriterleri; klinik bulgular, diğer demans nedenlerinin dışlanması ve tanının netleştirilmesi için biyobelirteçlerin değerlendirilmesini içermektedir [60].

Tablo 2.3. NIA-AA Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri [60]

<p>I. Tüm demans tipleri temel klinik tanı ölçütleri:</p> <p>a) İşte veya günlük aktivitelerde bozulmaya neden olan; ve</p> <p>b) Önceki işlevsellik ve performans düzeyinden düşüşü işaret eden; ve</p> <p>c) Deliryum ve diğer major psikiyatrik bozukluklarla açıklanamayan bilişsel veya davranışsal semptomların olması durumunda demans tanısı konulur,</p> <p>d) Bilişsel bozulma hastadan/ yakınından alınan bilgi ve yatakbaşı mental durum muayenesi/ nöropsikolojik testle yapılan objektif bir bilişsel değerlendirilmenin kombinasyonu ile saptanmalı ve tanı konmalıdır. Nöropsikolojik testle değerlendirme, rutin hikaye ve yatakbaşı mental durum muayenesi yeterli bir tanı konmasını sağlayamadığında gerçekleştirilmelidir.</p> <p>e) Bilişsel veya davranışsal bozulma aşağıda sayılan alanlardan en az iki tanesini içermelidir:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Yeni bilgileri kaydetme ve hatırlamada bozulma2) Karmaşık görevlerin yürütülmesinde zorluk, yargılamada bozulma3) Görsel- uzamsal yetilerde bozulma4) Dil işlevlerinde bozulma (adlandırma, konuşma, okuma)5) Kişilik, davranış ve tutumlarda değişiklikler
<p>II. Muhtemel Alzheimer demansı klinik tanı ölçütleri:</p> <p>Demans için tanı ölçütlerini karşılar, ek olarak aşağıda sıralanan özelliklere sahiptir;</p> <p>a) Sinsi başlangıç, aylar ve yıllar içinde gelişir.</p> <p>b) Hikayeden öğrenilen/ muayenede saptanan bilişsel bozulma</p> <p>c) İlk ve en belirgin bilişsel defisitler aşağıdaki kategorilerden birinde olmalıdır (diğer bilişsel alanlarda da bozulma olmak kaydıyla):</p> <ol style="list-style-type: none">1) Amnestik görünüm2) Amnestik olmayan görünüm<ul style="list-style-type: none">✓ Dilde Bozulma✓ Görsel-uzamsal bozulma✓ Yürütücü işlev bozukluğu

<p>d) Belirgin serebrovasküler hastalık yükü, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans, primer progresif afezi/ semantik demansın temel klinik özelliklerinin olmaması; bilişsel bozukluğu açıklayabilecek sistemik veya nörolojik bir hastalığın olmayışı</p>
<p>III. Bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmanın gösterildiği muhtemel Alzheimer demansı: Öyküde ve testlerde ilerleyici bilişsel bozukluk</p>
<p>IV. Alzheimer hastalığı genetik mutasyonu taşıyıcısında muhtemel Alzheimer demansı: Alzheimer demansı temel klinik tanı ölçütlerini karşılayan bireylerde APP, PS 1, PS 2 mutasyonlarının saptanması halinde AH patolojisi olma olasılığı artar.</p>
<p>V. Mümkün Alzheimer demansı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Atipik gidiş: Ani başlangıç veya hızlı seyir, hikaye ve testlerle yeterince gösterilemiyorsa• Etyolojik olarak karışık bir tablo varsa: serebrovasküler olay eşlik ediyorsa, Lewy cisimcikli demansın demans dışı klinik bulguları eşlik ediyorsa, bilişsel bozukluğu açıklayabilecek başka bir nörolojik-sistemik hastalık veya ilaç kullanımı varsa
<p>VI. Alzheimer demansının patofizyolojik kanıtlarının eşlik ettiği muhtemel Alzheimer demansı: Alzheimer demansı temel klinik tanı ölçütlerini karşılayan bireylerde biyobelirteçlerin pozitifliği AH patolojisi olma olasılığını artırır. (Tanısal olarak rutinde biyobelirteç bakılması henüz önerilmemektedir.)</p>
<p>VII. Alzheimer demansının patofizyolojik kanıtlarının eşlik ettiği mümkün Alzheimer demansı: Alzheimer dışı demansların temel tanı ölçütlerini karşılayan ancak AH'nın hem amiloid hem de nöron hasarını gösteren biyobelirteçlerinin pozitif olduğu bireylere bu tanı konulur.</p>

AH: Alzheimer hastalığı, APP: Amiloid prekürsör protein, PS 1: Presenilin 1, PS 2: Presenilin 2

Tablo 2.4. NIA-AA Grubu Prelinik Alzheimer Hastalığı Evrelendirme Şeması [60]

Evre 1 Asemptomatik amiloidoz Yüksek PET amiloid işaretleyici tutulumu Düşük BOS A β -42 düzeyleri
Evre 2 (Evre 1+ Aşağıdaki özellikler) Amiloidoz+ nörodejenerasyon FDG-PET ve fMRI ile gösterilen nöronal disfonksiyon Yüksek BOS tau/ fosforile tau oranı MRI ile gösterilen hipokampal atrofi/ kortikal incelme
Evre 3 (Evre 2+ Aşağıdaki özellikler) Amiloidoz+ nörodejenerasyon+ örtük bilişsel bozulma Önceki bilişsel düzeyden gerilemeyi gösteren kanıtlar Daha zor bilişsel testlerde düşük performans MCI tanı ölçütlerini karşılamama

PET: Pozitron emisyon tomografi, BOS: Beyin omurilik sıvısı, A β -42: Amiloid β peptid-42, FDG: Floro deoksi glukoz, fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, MCI: Hafif kognitif bozukluk

2013 yılında ise Amerikan Psikiyatri Cemiyeti tarafından DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition- Tablo 2.5) tanı kriterleri tanımlanmıştır [63]. Eski ölçütlere göre belleğin korunup diğer kognitif fonksiyonların bozulduğu durumlarda demans tanısı koyulamamaktaydı. DSM-V tanı kriterleri buna olanak sağladı. Ek olarak ağır kognitif bozulma için gerekli koşul olarak, günlük hayatı bozacak şiddette olması yerine kişinin yaşamını bağımsız sürdüremeyecek şiddette olması ölçütü getirildi [64].

Tablo 2.5. DSM-V Alzheimer Hastalığına Bağlı Nörobilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri [63]

<p>A. Ağır ya da hafif nörobilişsel bozukluk için tanı ölçütleri karşılanmaktadır.</p>
<p>B. Bir ya da birden çok bilişsel alanda , gizlice ve sessizce başlayan, yavaş yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (Ağır nörobilişsel bozuklukta en az iki alan bozulmuş olmalıdır).</p>
<p>C. Olası ya da olabilir AH için tanı ölçütleri şöyle karşılanmaktadır:</p> <p>Ağır nörobilişsel bozukluk için:</p> <p>Aşağıdakilerden biri varsa olası AH tanısı konur; yoksa mümkün AH tanısı konur.</p> <p>(1) Aile öyküsünden ya da kalıtsal ölçümlerden AH'na neden olacak genetik mutasyon kanıtı</p> <p>(2) Aşağıdakilerden her üçü de vardır:</p> <p>(a) Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (Ayrıntılı öykü ya da bir dizi nöropsikolojik ölçüme göre).</p> <p>(b) Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme.</p> <p>(c) Neden olucu karışık etkenler olduğuna dair bir kanıt yoktur (Başka nörodejeneratif hastalık/ serebrovasküler olay/ başka ruhsal-sistemik hastalık/ katkıda bulunabilecek bir durum).</p> <p>Hafif nörobilişsel bozukluk için:</p> <p>Aile öyküsünden ya da kalıtsal ölçümlerden AH'na neden olacak genetik mutasyon kanıtı varsa olası AH tanısı konur.</p> <p>Aile öyküsünden ya da kalıtsal ölçümlerden AH'na neden olacak genetik mutasyon kanıtı yoksa ve aşağıdakilerden her üçü de varsa mümkün AH tanısı konur.</p> <p>(1) Bellek ve öğrenmede gerileme olduğunun açık kanıtı</p> <p>(2) Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme.</p>

(3) Neden olucu karışık etkenler olduğuna dair bir kanıt yoktur (Başka nörodejeneratif hastalık/ serebrovasküler olay/ başka ruhsal-sistemik hastalık/ katkıda bulunabilecek bir durum).

D. Bu bozukluk serebrovasküler olay, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde ya da başka bir ruhsal hastalık ya da durumla daha iyi açıklanamaz.

AH: Alzheimer hastalığı

Günümüzde biyobelirteç kavramı sadece vücut sıvıları ile ölçülen belirteçleri değil görüntüleme yöntemlerini de içermektedir. AH için kullanılan ve araştırılan; BOS biyobelirteçleri, plazma biyobelirteçleri, yapısal görüntüleme, moleküler görüntüleme belirteçleridir. Yapılan çalışmalarda BOS'ta A β -42 düzeylerinde azalma; fosforile ve total tau düzeylerinde artış saptanmıştır. Plazmada A β düzeyleri bakıldığında ise tutarsız sonuçlarla karşılaşılmıştır, henüz kullanımda olan bir plazma biyobelirteci saptanmamıştır [60]. Yapısal görüntüleme için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi kullanılır; tümör, normal basınçlı hidrosefali, subdural hematoma, emboli gibi diğer demans nedenlerinin dışlanmasını sağlar [65]. AH'da hipokampal atrofi, medial temporal atrofi veya tüm beyinde atrofi görülebilir. Moleküler görüntüleme biyobelirteçleri arasında pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), fonksiyonel MRI (fMRI) yer alır. Floro deoksi glukoz (FDG)-PET ve amiloid PET en sık kullanılanlarıdır [60]. FDG-PET'de parietal, temporal, posterior cingulat hipometabolizma AH'da karakteristiktir ancak diğer demans tiplerinden ayırmada yeterince güvenli değildir, daha çok normal hastalardan ayırmada sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Amiloid PET AH ile normal hastaları ayırmada ve MCI'dan AH'na progresyonu öngörmeye daha iyidir. Amiloid PET'in patoloji ile korelasyonu otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir. Alzheimer hastalarında SPECT'te bilateral temporopariyetal veya hipokampal hipoperfüzyon tipiktir, ancak tanı koymada klinik kriterlerden, sağlıklı-AH ayırımında PET'den daha üstün değildir. Azalmış N-asetil aspartat, artmış myoinositol ve bunların birbirlerine oranı AH'nda fMRI'nin kullanımını açısından ümit vaat etmekle birlikte halen bu tetkik de SPECT gibi araştırma tetkikleri arasındadır [65].

2.1.6. Alzheimer Hastalığında Klinik

Alzheimer hastalığında klinik değerlendirme için sıklıkla kullanılan iki tane evrelendirme skalası mevcuttur. Bunlar 1982 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen Global Detoriasyon Skalası (GDS) ve yine 1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından oluşturulan Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)'dır. Bu skalalar için eğitimli uygulayıcı gerekmektedir [62]. Reisberg AH'daki ilerleyici yıkım sürecini, insanın bağımsız bir birey olma sürecinin tersine seyretmesine benzetmiştir. MCI, hafif, orta ve ağır evre AH; sırasıyla ergenlik, okul çocuğu, okul öncesi ve bebeklik döneminin tersine seyretmesi gibidir; bu dönemlerde kazanılan yetiler geriye doğru birer birer kaybedilir [25]. GDS'ye göre evre 1 sağlıklı birey, evre 2 normal yaşlanma, evre 3 MCI, evre 4 hafif AH, evre 5 orta şiddette AH, evre 6 orta-şiddetli AH, evre 7 şiddetli AH ile uyumludur. CDR'ye göre evre 0, 0.5, 1, 2, 3; sırasıyla kognitif yeterlilik, MCI, hafif, orta ve şiddetli demans ile uyumludur [62].

Erken(hafif) evre demansta yakın bellekte bozulma, aynı soruları tekrar tekrar sorma, kelime bulmada zorluk, cep telefonu-banka kartı gibi yenilikleri öğrenip kullanamama, hobilere ilgisizlik, uyku kalitesinde azalma görülebilir. Yabancı bir mekanda bulunmadıkları sürece kaybolma pek görülmez. Eski titizlikte olmasa da günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yoktur; çamaşır, bulaşık yıkama, yemek yapma, giyinme, banyo yapmada problem yaşamazlar. Hastalar genellikle yetersizliklerinin farkında oldukları için depresif belirtiler gösterebilirler. Değerlendirmelerinde MMSE skoru 20-26 aralığındadır; klinik olarak CDR 1, GDS 4 evreleri ile uyumludurlar [25,62].

Orta evre demansta hasta artık yeni şeyler öğrenemez, anlama-okuma-yazma bozulur. Ev dışında yakın çevre dahil kaybolur, evde odaları karıştırır. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız değildirler, yardıma ihtiyaç duyarlar. Yalnız kalmaktan korkarlar, davranışsal semptomlar belirgindir; hırsızlık, sadakatsizlik gibi konularda sanrılar ortaya çıkabilir. Uyku bozuklukları, apraksi, agnozi görülür. Değerlendirmelerinde MMSE skoru 10-19 aralığındadır, klinikleri CDR 2, GDS 5 evreleri ile uyumludur [25,62].

İleri (şiddetli) evre demansta hasta artık kendine bakım veren yakınlarını (eşini, çocuğunu) tanımayabilir. Tüm günlük yaşam aktivitelerinde tam bağımlı hale

gelmiştir, kelime dağarcığı iyice fakirleşmiştir. İleri evrenin sonlarına doğru kontinans, yutma, konuşma, yürüme fonksiyonları da tamamen bozulur. Değerlendirmelerinde MMSE skoru 0-9 aralığındadır, klinikleri CDR 3, GDS 6, 7 evreleri ile örtüşür [25,62].

2.1.7. Alzheimer Hastalığında Tedavi

Alzheimer hastalığında kür sağlayıcı bir tedavi olmamakla beraber, bilişsel fonksiyonlarda semptomatik iyileşme sağlayan ve ilerlemeyi yavaşlatan etyopatogeneze yönelik tedaviler mevcuttur. Bu amaçla elimizde iki grup ilaç vardır; bunlar asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEİ) donapezil, rivastigmin, galantamin ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti memantindir. Erken evrede AChEİ kullanılırken, orta-ileri evrede AChEİ ve memantin kombinasyonu kullanılır. Hastalığın seyri sırasında duygurum belirtileri, ajitasyon, psikotik belirtiler ortaya çıkar. Bu nedenle AH'de bütüncül bir tedaviye ihtiyaç duyulur; nöropsikofarmakolojik tedaviler, koruyucu yaklaşımlar, psikososyal tedaviler ile bakımverenlerin psikososyal destek tedavileri ve eğitimlerini de içeren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Farmakolojik tedavinin etkisiz olduğuna karar vermek için en az 6 ay ilaçların kullanılmış olması gerekmektedir. Ancak ilaçlar kesildikten sonra AH belirtilerinde hızlı bir kötüleşme olabileceği ve bu bulguların ilacın geri başlanmasıyla düzelmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Yan etkiler şiddetli olup 6 aylık tedavi sonrası yanıt yoksa; ilaç etkileşimi açısından riskli veya fayda beklenmeyecek kadar ileri evre demansı olan hastada ilaçların kesilmesi düşünülebilir [66].

Yapılan çalışmalar sonucu ortaya koyulan kolinerjik hipoteze göre kolin-asetil transferaz aktivitesinde azalma ve özellikle kolinerjik sistemdeki nöronların kaybı AH'na yol açmaktadır. Burdan yola çıkarak AChEİ'ler geliştirilmiştir. Asetilkolinesteraz, merkezi sinir sisteminde sinaptik aralıkta asetilkolin yıkımının %90-99'undan sorumlu başlıca enzimdir [66]. AChEİ'ler sinaptik aralıktaki asetilkolin düzeyini ve kolinerjik aktiviteyi artırarak etki gösterirler. Hastalık ilerledikçe artan nöron hasarı sonucu presinaptik nöronlarda asetilkolin sentezi ve postsinaptik nöronlarda asetilkolin reseptörleri azalır [67]. Bu nedenle AChEİ'lerin kolinerjik nöronlar tamamen yıkılmadan yani erken-orta evre AH'de kullanılması

daha uygundur. AchEİ'ler ile en sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, dispepsi, diyare gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Ek olarak yorgunluk, myalji, kramp, bradikardi ve nadiren aritmiler de görülebilir. Kolinerjik etkiler nedeniyle uyku bozuklukları, astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarında kötüleşme, peptik ülseri olanlarda şikayetlerde artış olabilir [68]. Yapılan havuz çalışmalarında 6 aylık AchEİ kullanımı sonrası MMSE'de ortalama 1.4 puan artış saptanmıştır [69].

Donapezil Food and Drug Administration (FDA)'dan onay alan ilk ilaçtır, ayrıca ileri evrede kullanımı onaylanan tek AchEİ'dir. Yarı ömrü 70 saattir, günde tek doz kullanılabilir. Türkiye'de 5 ve 10mg tablet/ ağızda eriyen tablet formları vardır [68]. Uyku bozuklukları yapması nedeniyle tek doz sabah olarak verilebilir [70]. Yan etkiler zaman içinde azalma eğilimindedir, 5mg dozda başlanıp 4-6 hafta sonra yan etki tolerans durumuna göre 10mg'a çıkılabilir. Biyoyararlanım tama yakındır ve yiyecekler emilimini etkilemez [66]. Rivastigmin erken ve orta evre AH'da kullanılmaktadır; Parkinson demansında FDA onayı olan tek AchEİ'dir [68]. Yarı ömrü 12 saattir. Türkiye'de 1.5, 3, 4.5, 6mg kapsül; 2mg/ml oral solusyon; 5, 10cm² transdermal bant formları bulunur [66]. Oral olarak 2x 1.5mg dozda başlanıp, yan etki takibi ile 2-4 haftada bir 1.5mg artırılarak 6-12mg etkin doza çıkarılır. Oral formunda ilk geçiş etkisi nedeniyle biyoyararlanımı düştüğü için yemeklerle beraber alınması önerilir [71]. Transdermal bant formunda günde 1 kez 5cm² ile başlanıp 4 hafta sonra yan etki takibi ile 10cm²'ye çıkarılır. Oral formuna göre gastrointestinal yan etkiler ve kan düzeyinde iniş çıkışlar daha azdır [72]. Galantamin erken ve orta evre AH'da onaylanmıştır. Asetilkolinesteraz inhibisyonuna ek olarak presinaptik nikotik reseptörleri modüle ederek presinaptik asetilkolin salınımını artırır [67]. Türkiye'de 4, 8mg tablet; 4, 8, 16, 24mg efervesan tablet; 8, 16, 24mg uzamış salımlı kapsül; 4mg/ml solusyon formu bulunmaktadır [66]. Günde bir kez sabahları uzamış salımlı formu, günde 2 kez diğer formları kullanılır. 8mg/gün dozu ile başlanıp, yan etki takibi ile 4 hafta sonra 16-24mg/gün dozuna çıkarılabilir [73]. Oral biyoyararlanımı tama yakındır, gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için yemeklerle beraber alınabilir [68].

Farklı mekanizma üzerinden etki eden memantin, NMDA reseptörlerinin non-kompetitif antagonistidir. Santral sinir sisteminde glutamat temel uyarıcı nörotransmitterdir; etkilerini iyonotropik ve metabotropik reseptörler üzerinden

gösterir. Glutamat, metabotropik reseptörlerinden olan özellikle NMDA üzerinden nörotoksisite ve apoptozise neden olur [66]. Hastalığın ileri evrelerinde kolinerjik sistemin etkinliği iyice azalır ve bu dönemde glutamatın eksitotoksisitesi ön plana çıkar; bu nedenle erken evrede değil orta-ileri evrede kullanılması daha uygundur [74]. Sağlıklı bireyde glutamat ve NMDA öğrenme ve bellekte önemli rol oynar. Memantin, non-kompetitif orta düzey afiniteli antagonist olduğu için nörotoksisiteye neden olan aşırı glutamatın etkilerini antagonize eder [75]. Yarı ömrü 60-80 saattir, bununla beraber günde 2 doz olarak alınması önerilmektedir. 5mg/gün dozu ile başlanarak yan etki takibi ile haftada bir 5mg artışlarla; 4-8 haftada 20mg/gün dozuna çıkılır [76]. Oral biyoyararlanımı tama yakın olan memantin yemeklerle alınması emilimini etkilemez. Vücutta değişmeden, karaciğerde metabolize olmadan böbreklerden atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Memantin ve plasebonun karşılaştırıldığı birçok çalışmada yan etki profillerinin benzer olduğu, memantin baş ağrısı, baş dönmesi ve kabızlık yapabildiği bildirilmiştir [67].

Alternatif tedavi olarak kullanılan ginkgo biloba, asetil-L-carnitin, zerdeçalda bulunan kurkumin pigmenti, hindistan cevizi yağı ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda faydaları gösterilememiştir [69]. Yapılan retrospektif ve prospektif çalışmaların bazılarında NSAIDs, statinler, steroid ve östrojenin bir miktar etkinlikleri gösterilmekle beraber yarar zarar dengesi de gözönünde bulundurulduğunda AH'dan korunmada ya da AH tedavisinde önerilmemektedir [77].

Amiloid plakları ve tau proteinini hedef alan tedaviler araştırma düzeyindedir. Otozomal dominant AH'de APP'nin A β 'ya dönüşümündeki anormallik nedeniyle artmış A β plakları birikimi söz konusudur. Bu dönüşümde rol alan β ve γ sekretaz enzimlerini inhibe ederek yapılan in vitro ve fare çalışmalarında etkinliği gösterilmesine rağmen; klinik çalışmalarda faydası gösterilememiştir. Biriken A β 'yı azaltmaya yönelik aktif (aşı) ve pasif (gama globulin, monoklonal antikor) immunoterapi ile ilgili yapılan çalışmalar da mevcuttur. Aşı çalışmalarında meningoensefalit görülen hastalar saptanmış ve kognitif fonksiyonlarda herhangi bir fayda gösterilememiştir. Faz 2 çalışmaları yapılmakta olan yeni bir aşı mevcuttur [69]. Pasif immunoterapide faz 3 çalışması yapılmış 2 tane monoklonal antikorun

[78] ve intravenöz immunglobulinin tedavide faydası gösterilememiştir. Tau agregasyon ve fosforilasyonunu azaltan tedavilerle ilgili çalışmalarda da henüz başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Resveratrol ile ilgili yapılan çalışmalar da mevcuttur, sirtuin yolağını aktive ederek sirtuin proteinleri aracılığıyla α sekretaz etkinliği artırılmıştır. Amaç birikme eğilimi daha fazla olan A β sentezinin ve A β plaklarının oluşumunun azaltılmasıdır. Henüz etkinliği ile ilgili çalışma süreci devam etmektedir. Mevcut çalışmalar demans bulguları ortaya çıktıktan sonra A β uzaklaştırmaya yönelik tedavilerin kognitif fonksiyonlarda bir düzelme sağlamadığı yönündedir. Bu nedenle MCI ve A β birikimi gösterilen presemptomatik AH ile ilgili çalışmalara başlanmıştır [69].

Demansın bilişsel olmayan belirtileri; yani ajitasyon, agresyon, psikotik belirtiler, uykuda bozulma, gezinme gibi; demansın davranışsal ve psikolojik belirtileri (DDPB) olarak tanımlanmıştır. Alzheimer hastalarının %80'inden fazlasında hastalık sürecinde görülmektedir. Bu durum hasta yakınlarının hayat kalitesini ciddi miktar etkilemekte ve hastanın kuruma yatırılma ihtimalini artırmaktadır. Bu belirtiler ortaya çıktığında öncelikle ağrı, enfeksiyon, dehidratasyon gibi bir durum olmadığından emin olmak gerekmektedir [79]. Ayrıca demanslı hastalarda görülen depresyona sıklıkla sanrıların eşlik ettiği ve antidepresanlara iyi yanıt verdiği unutulmamalıdır [80]. DDPB tedavisi için ilaç dışı yöntemler ve ilaçlar olarak 2 grup mevcuttur. İlaç dışı yöntemler; bilişsel duygusal yönelimli müdahaleler, duysal stimulusya dayanan müdahaleler, davranış yönetimi teknikleri, diğer psikososyal müdahaleler ve spesifik bir davranışsal belirtiyi hedefleyen çeşitli müdahaleler başlıkları altında uygulanmaktadır. İlaç tedavisi olarak antidepresanlar, benzodiazepinler, antiepileptikler ve antipsikotikler kullanılmaktadır [79]. İngiltere'de yapılan bir çalışmaya göre antipsikotiklerin %80'inin uygun kullanılmadığı saptanmıştır [81]. Haloperidol ile ilgili yapılan meta analizde plaseboya göre ajitasyonda azalma açısından anlamlı bir fark saptanmamış, yan etkilerin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle demans hastalarında DDPB'de rutin kullanımı önerilmemektedir [82]. Atipik antipsikotiklerle ilgili farklı meta analizler ve farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmalarda kullanılan antipsikotiklerin doz etkileri dikkate alınmamıştır. Genele bakarsak atipik antipsikotiklerin minimal fayda sağladığı söylenebilir. Tipik ve atipik

antipsikotiklerle serebrovasküler olay, kilo artışı, ekstrapiramidal bulgular, düşmeler, bilişsel fonksiyonlarda zayıflama, pnömoni, fetal aritmi gibi yan etkiler görülmektedir. Bu nedenle demans hastalarında mortaliteyi artırdığı saptanmıştır [79]. FDA 2005 yılında antipsikotiklerin davranış bozukluğu olan yaşlı hastalarda kullanılmasına yönelik siyah kutu uyarısı eklemiştir [81]. Bu nedenle DDPB'de antipsikotik kullanımı, azalmayan şiddetli semptomları olan ve diğer tedavilere yanıtı olmayan hastalarda sınırlı süre yan etkiler takip edilerek kullanılmalıdır [79].

Depresyon demansın şiddetini, yeti yitimini, intihar ve mortalite oranını artırmaktadır. Ayrıca bakım verenlerde de tükenmişlik sendromunu artırır [83]. Depresyon ile demans arasındaki ilişki net değildir; depresyon demans öncülü mü, demans için risk faktörü mü yoksa demans hastalarında bağımsız bir süreç mi tam aydınlatılmamıştır. Demanslı hastalarda depresyon tanısı apati ile karışabilir; genç hastalardaki major depresyon gibi olmayabilir, depresif belirtilerin sadece biri ya da birkaçı şiddetli olarak gözlenebilir. Motivasyon eksikliği, iştahta azalma, uyku bozukluğu, halsizlik ile kendini gösterebilir; bu bulgular dalgalı seyredebilir. Antikolinergik yan etkileri ile bellekte bozulmayı şiddetlendirebilmesi nedeniyle tedavide trisiklik antidepresanlar kullanılmamalıdır. Tedavide düşük doz seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin ve 2. kuşak antidepresanların kullanılması önerilmektedir [84]. Sitalopram AH'ndaki depresyonda faydalı olup, yan etkisi ve ilaç etkileşimi az olması nedeniyle uygun bir seçenektir [85]. Trazadon özellikle ajitasyon, negativizm ve uyku bozukluğu olan hastalarda tercih edilebilir [86]. Uyku bozukluğu, iştahsızlık ve ajitasyonu olan hastada mirtazapin tercih edilebilir [87]. Mirtazapin ve trazadonun antidepresan etkinlikleri net olmayıp, olumlu ve olumsuz çalışmalar mevcuttur [84].

2.2. Chemerin

Adipoz dokunun endokrin organ olarak gündeme gelmesi, salgıladığı protein yapıdaki adipokinlerin bulunmasıyla olmuştur. Yapılan araştırmalar sonucunda çok sayıda adipokin bulunmuştur; bunların başında leptin, adiponektin, TNF- α ve chemerin gelmektedir [88]. Chemerin üretiminin büyük kısmı karaciğer ve adipoz dokuda gerçekleşmektedir; kalanı adrenal bezler, plasenta, pankreas, akciğer, cilt gibi birçok dokuda üretilmektedir [10]. Chemerin 163 aminoasit içeren preprochmerin

olarak sentezlenir. Çeşitli serin ve sistein proteazlarla farklı chemerin izoformları oluşur [13]. Yapılan bir çalışmada farelerde diüurnal ritm gösterdiği ve gündüz en yüksek düzeye çıktığı saptanmış olmakla beraber, insanlarda bu farklılık saptanmamıştır [89]. Chemerin ve 3 adet G-protein bağlı reseptörleri CMKLR1, CCRL2, G-protein-coupled receptor 1 (GPR1); adipogenez, osteoklastogenez, angiogenez, ciltte ve adipoz dokuda inflamatuvar süreçte rol almaktadırlar [11].

CMKLR1 makrofaj, dendritik hücre, NKc, platelet ve adipositlerde sentezlenirken; langerhans hücreleri, T ve B lenfositlerde bulunmaz. Chemerinin CMKLR1'e bağlanması ile dendritik hücrelerde kalsiyum mobilizasyonu ve kemotaksis gerçekleşir [11]. Chemerinin CMKLR1 üzerinden proinflamatuvar etkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. CMKLR1'i olmayan farelerle yapılan deneysel otoimmün ensefalomyelit çalışmasında santral sinir sisteminde makrofaj infiltrasyonunun azaldığı ve görece daha iyi klinik seyrin olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımı sonucu oluşan kronik obstruktif akciğer hastalığı ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada yine CMKLR1'i olmayan farelerde nötrofil, dendritik hücre ve CD4+ T lenfosit infiltrasyonunun ve bunun sonucu olarak pulmoner inflamasyonun daha az olduğu gösterilmiştir [10]. Psöriazisle ilgili yapılan çalışmalarda ciltte psöriatik lezyonların olduğu bölgelerde chemerinin daha fazla bulunduğu gösterilmiştir [11]. Chemerinin adipogenezde rol oynadığı adiposit hücre kültürü çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre undiferansiye hücrelerde chemerin ekspresyonu düşükken adiposit diferansiasyonu ile belirgin şekilde artmıştır; 13. günde yaklaşık 60 katına ulaştığı saptanmıştır [90]. 2010 yılında kemik iliği stromal hücreler ile yapılan hücre kültürü çalışmasında yine osteoklastogenezde rol aldığı gösterilmiştir [11]. Angiogenez ile ilgili endotelial hücre kültürü çalışmasında chemerin tedavisi sonrası proliferasyon, migrasyon ve kapiller tüp formasyonunun bazal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır [91]. Chemerinin metabolik etkileri de CMKLR1 üzerindedir. Chemerin ile BMI, kan basıncı, serum insülin ve kolesterol düzeyi gibi obezite ile ilişkili parametrelerin doğru orantılı olduğu saptanmıştır [11]. Egzersiz yaparak kilo verme, alınan kalorinin azaltılması, bariatrik cerrahinin chemerin seviyesinde azalma sağladığı saptanmıştır [92]. CMKLR1 inaktive edilmiş farelerle yapılan çalışmada; aldığı diyete bakılmaksızın; kalori alımında, vücut ağırlığında, vücut yağ yüzdesinde ve glukoz toleransında normal

farelere göre azalma saptanmıştır [16]. Chemerinin CMKLR1 üzerinden diğer bir fonksiyonu da ciltteki tümör supresör etkisidir. Farelerde yapılan bir melanom çalışmasında chemerin enjeksiyonu sonrası NKc artışı ile beraber tümör büyümesinin baskılandığı görülmüştür. İnsanlarda da melanom ve diğer solid tümör varlığında chemerin gen ekspresyonunun baskılandığı saptanmıştır [93]. Yine chemerinin ciltte antimikrobiyal fonksiyonu olduğuna dair yapılan bir çalışmada E. coli, S. aureus, S. epidermidis, P. aeruginosa, C. albicans'a karşı etkin olduğu gösterilmiştir [94].

GPR1 santral sinir sisteminde; glioblastom hücre serisinde, beyindeki fibroblast benzeri hücrelerde ve hipokampusta bulunur. Henüz bu reseptörün işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. CMKLR1'den farklı bir sentez paterni olması nedeniyle farklı bir rolü olduğu düşünülmektedir [11].

CCRL2 nötrofillerde, dendritik hücrelerde, endotel hücrelerinde, T lenfosit ve makrofajlarda bulunur [12]. NKc aracılı inflamasyonda rol almaktadır [11]. Lipopolisakkarit ve interferon gama'nın biraraya gelmesi ile aktive olan TNF- α 'nın endotel hücrelerinde CCRL2 ekspresyonunu upregüle ettiği saptanan bir çalışmada CCRL2 bloke edilmiş fareler kullanılmıştır. Bu farelere sistemik lipopolisakkarit verildikten sonra chemerin seviyelerinin arttığı ancak NKc ilişkili inflamasyonun akciğer dokusunda azaldığı saptanmıştır [95].

Sonuç olarak obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi vasküler risk faktörlerinin vasküler demansa ek olarak AH için de risk faktörü olduğu ve chemerinin bu risk faktörleri ile doğru orantılı ilişkisi olduğu göz önünde bulundurularak; chemerinin AH'da yüksek olabileceğine düşünülmüştür. Ayrıca AH'da inflamasyon hipotezi gözönünde bulundurulduğunda chemerinin CMKLR1 ve CCRL2 aracılığıyla inflamasyondaki rolü nedeniyle AH'deki rolünün değerlendirilmesi ve biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması planlanmıştır. Alzheimer hastalarında beyinde CMKLR1 ekspresyonunun daha fazla olması ve fare çalışmasında CMKLR1'in A β için reseptör işlevi gördüğüne dair sonuçlar elde edilmesi de proinflamatuvar sitokin olarak chemerini seçmemizi sağlamıştır. Mevcut veriler ışığında chemerinin AH'da daha yüksek olduğu ve hastalığın patofizyolojisinde rolü olduğu hipotezi kurulmuş ve çalışmamızda bu hipotezin doğruluğu değerlendirilmiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri bireyler dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeden önce hastalardan/ yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile yazılı onam alınmıştır. Geriatri polikliniğinde değerlendirilip AH tanısı alan 44 hasta ile demans tanısı olmayan 44 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Hastalar NIA-AA tanı kriterleri ile değerlendirilerek hasta veya kontrol grubuna dahil edilmiştir. Hasta grubunun tanı sırasında çekilen yapısal nörogörüntülemeleri gözden geçirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin ayrıntılı geriatrik değerlendirme testleri yapılmıştır. Bireyler için düzenlenen veri toplama formuna demografik özellikleri, BMI, komorbiditeleri, kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerinin sonuçları, kullandığı ilaçları ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Çalışmaya dışlama kriterlerini taşımayan bireyler dahil edilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Akut veya kronik enfeksiyon varlığı
- Chemerin düzeyini etkileyebilecek kronik inflamatuvar hastalık varlığı
- Antiinflamatuvar ilaç kullanımındır.

3.2. Geriatrik Hastaların Değerlendirilmesi ve Uygulanan Testler

Çalışmaya katılan bireylerin herbirine unutkanlıkla ilgili şikayetlerinin olup olmadığı, varsa ilerleme olup olmadığı ve neleri unuttuğu sorulmuştur. Bireylerin günlük yaşam aktiviteleri KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA), Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ölçeği ile değerlendirilmiştir [62]. Tüm bireylere kognitif fonksiyonların objektif değerlendirilebilmesi için MMSE, SÇT [62], Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) [25], İz Sürme Testi A ve İz Sürme Testi B, Sayı Menzili Testi, Kategorik Akıcılık Testi [96] uygulanmıştır. İz Sürme Testi A için 90sn'nin üzeri, İz Sürme Testi B için 180sn'nin üzeri başarısız olarak değerlendirilmiştir [97]. MMSE puanı 24-30 arası normal, 24'ün altı anormal olarak değerlendirilmiştir. Bireyler klinik bulgularına göre CDR ve GDS ölçekleri

ile değerlendirilmiştir. CDR evresi 1 ve üzeri, GDS evresi ise 4 ve üzeri olan bireyler Alzheimer grubunda iken; CDR evresi 0 ve GDS evresi 1 ve 2 olan bireyler kontrol grubunda yer almıştır. Ayrıca bireylere malnutrisyon riskinin belirlenmesi için Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) kısa form ve duygudurumunun değerlendirilmesi açısından Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası uygulanmıştır [62]. Çalışmaya katılan bireylere uygulanmış olan testlerin tamamı Ekler'de verilmiştir.

3.3. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya katılan bireylerden kan alınarak aşağıdaki laboratuvar tetkikleri yapılmıştır.

- Tam kan sayımı
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)
- CRP
- Böbrek fonksiyon testleri
- Karaciğer fonksiyon testlerinden Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST)
- Açlık kan şekeri
- Hemoglobin A1c (İnsülin direncini düşündüren özgeçmiş olmayan hastalardan istenmemiştir.)
- Tiroid stimulan hormon (TSH)
- B12 vitamin düzeyi
- 25-OH-D vitamin düzeyi
- Lipid profili
- Chemerin düzeyi

3.3.1. Serum Chemerin Düzeyinin Ölçülmesi

Ölçüm için bireylerden kan örnekleri alınıp oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -60°C saklanmıştır. 44 kontrol, 43 hasta grubundan toplam 87 bireyin saklanan serumlarında ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile üretici firmanın (R&D Systems, USA) talimatlarına uyularak 220

kat dilüe edilip, chemerin düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar pg/ml cinsinden elde edilip ng/ml cinsine dönüştürülmüştür.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar kategorik değişkenler için ki-kare testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram, varyasyon katsayısı, detrended plot, kurtosis/ skewness indeksleri ve Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri kullanılarak belirlenmiş olup; tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılım durumuna ve grup sayısına göre t-testi/ Mann Whitney U/ ANOVA/ Kruskal Wallis testleri ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile ölçülmüştür. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12/03/2016 tarihinde GO 16/50 proje numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya alınanların 44'ü (%50) AH grubu, 44'ü (%50) ise kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubudur. Katılan bireylerin demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Bireylerin 48'i (%54,5) erkek, 40'ı (%45,5) kadındır. AH grubunun 22'si (%50), kontrol grubunun 18'i (%40,9) kadındır ($p=0,39$). Bireylerin yaş ortancası 76 (66-91) olarak saptanmıştır. AH grubunun yaş ortancası 78 (66-91), kontrol grubunun yaş ortancası 75 (68-90) ($p=0,105$) bulunmuştur. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Bireylerin BMI değerlerinin ortalamasına bakıldığında AH grubunda $26,9\pm 4,6$, kontrol grubunda $27,6\pm 3,9$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,45$).

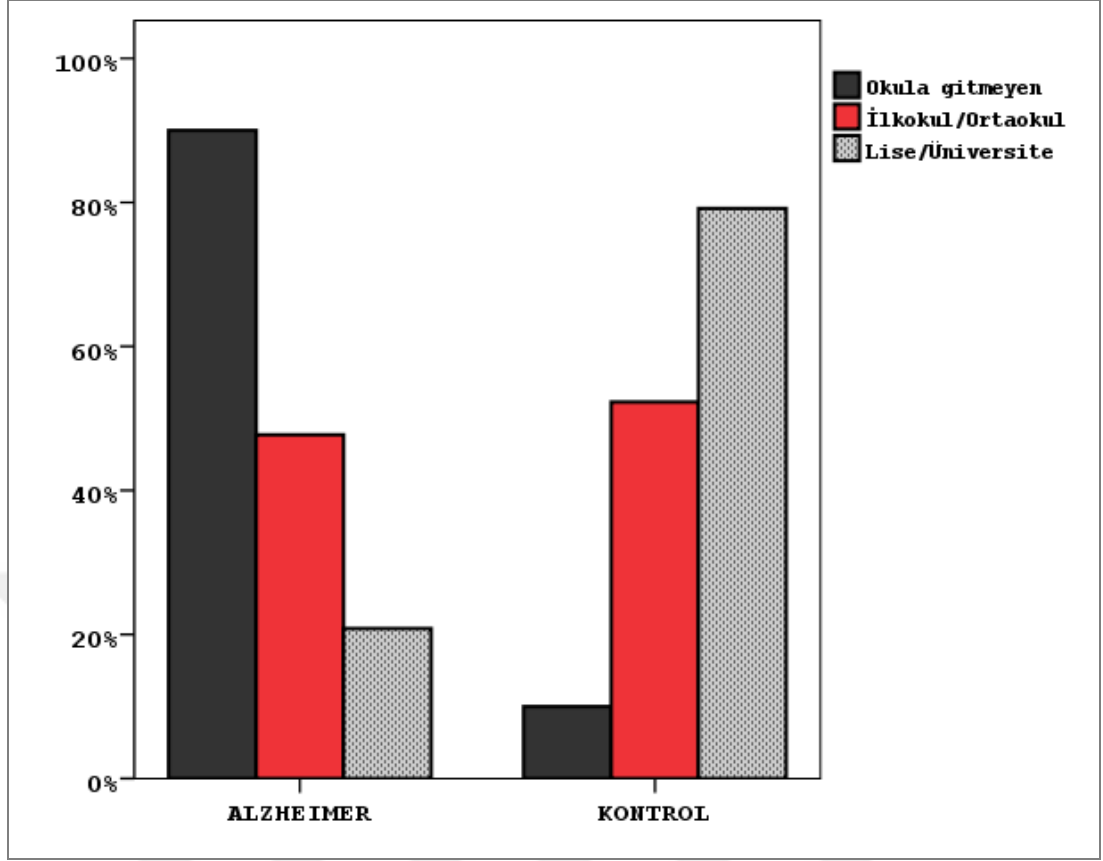
Eğitim düzeylerine bakıldığında AH grubunun 18'i (%40,9) hiç okula gitmemiş, 21'i (%47,7) ilkokul-ortaokul mezunu, 5'i (%11,4) lise ve üzeri mezunu; kontrol grubunun 2'si (%4,5) hiç okula gitmemiş, 23'ü (%52,3) ilkokul-ortaokul mezunu, 19'u (%43,2) lise ve üzeri mezunu olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun eğitim düzeyi AH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Çalışmaya katılan bireylerin eğitim düzeyleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Bireylerin daha çok eşleriyle yaşadığı belirlenmiştir, ancak gruplardaki hasta sayısının az olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır. Bireyler sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,199$). AH grubunun ailelerinde Alzheimer hikayesinin daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Çalışmaya katılan bireylerin ailede AH hikayesi Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
Yaş	76 (66-91)	78 (66-91)	75 (68-90)	0,105
Cinsiyet				
Erkek	48 (%54,5)	22 (%50)	26 (%59,1)	0,392
Kadın	40 (%45,5)	22 (%50)	18 (%40,9)	
BMI	27,3±4,2	26,9±4,6	27,6±3,9	0,450
Eğitim düzeyi				
Okula gitmemiş	20 (%22,7)	18 (%40,9)	2 (%4,5)	<0,001
İlkokul-ortaokul	44 (%50)	21 (%47,7)	23 (%52,3)	
Lise ve üzeri	24 (%27,3)	5 (%11,4)	19 (43,2)	
Birlikte yaşadığı kişi*				
Yalnız	9 (%10,2)	1 (%2,3)	8 (%18,2)	
Eşiyle	59 (%67)	29 (%65,9)	30 (%68,2)	
Akrabalarıyla	19 (%21,6)	13 (%29,5)	6 (%13,6)	
Bakıcıyla	1 (%1,1)	1 (%2,3)	-	
Sigara kullanımı				
Nonsmoker	46 (%52,3)	26 (%59,1)	20 (%45,5)	0,199
Exsmoker	36 (%40,9)	14 (%31,8)	22 (%50)	
Smoker	6 (%6,8)	4 (%9,1)	2 (%4,5)	
Ailede AH hikayesi	21 (%23,9)	17 (%38,6)	4 (%9,1)	0,001

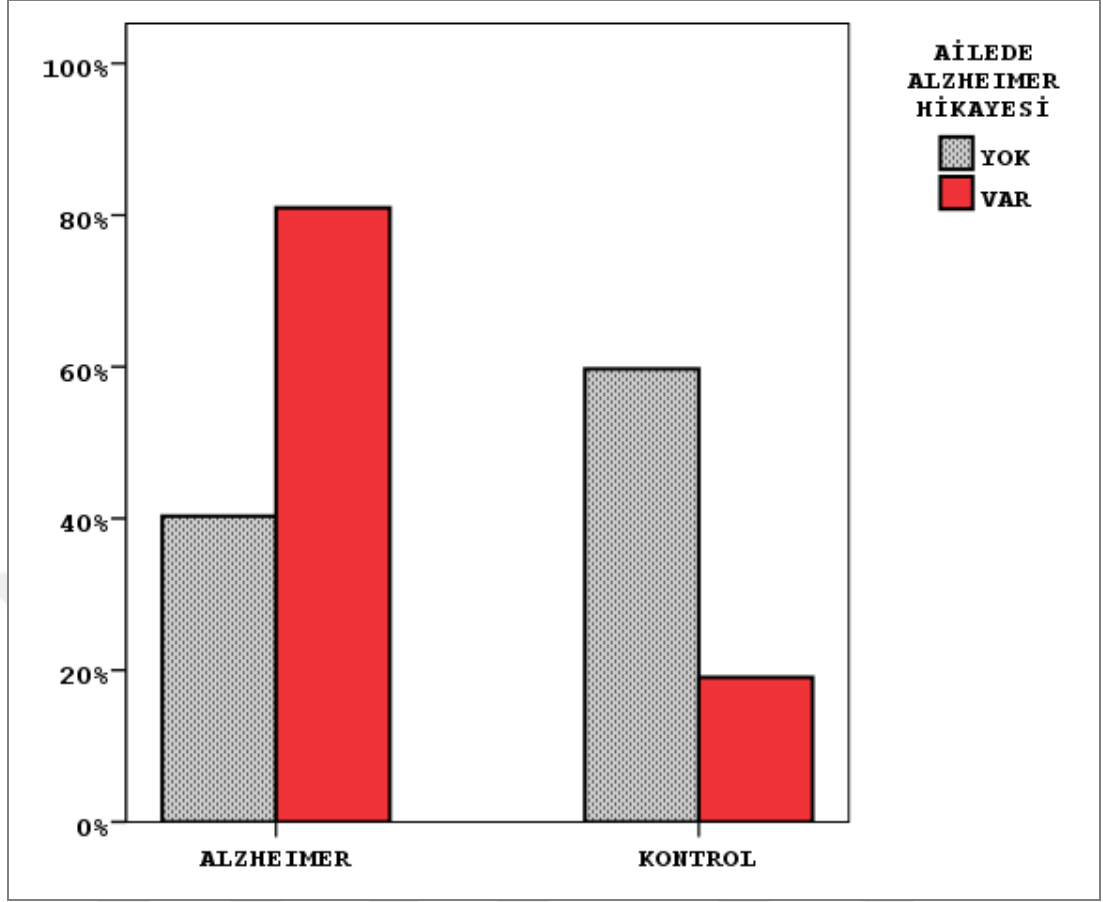
AH: Alzheimer hastalığı

*: gruplardaki hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.



Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Eğitim Düzeyleri

(Okula gitmeyen bireylerin %90'ı AH grubunda, lise ve üzeri mezun olan bireylerin %79,1'i kontrol grubunda)



Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Alzheimer Hastalığı (AH) Açısından Aile Hikayesi

(Ailesinde AH hikayesi olan bireylerin %80,9'u AH grubunda)

Kontrol grubu ve AH grubunun komorbiditeleri Tablo 4.2'de verilmiş olup; gruplar arasında mevcut hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4.2. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Komorbiditeleri

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
Hipertansiyon	53 (%60,2)	26 (%59,1)	27 (%61,4)	0,828
Koroner Arter Hastalığı	19 (%21,6)	9 (%20,5)	10 (%22,7)	0,796
Dislipidemi	54 (%61,4)	26 (%59,1)	28 (%63,6)	0,661
Kalp Yetmezliği	4 (%4,5)	1 (%2,3)	3 (%6,8)	0,306
Diabetes Mellitus	24 (%27,3)	11 (%25)	13 (%29,5)	0,632
Hipotiroidi	10 (%11,4)	3 (%6,8)	7 (%15,9)	0,179

AH: Alzheimer hastalığı

Kontrol grubu ve AH grubu geriatrik sendromlar açısından değerlendirilmiş ve Tablo 4.3'te sonuçları verilmiştir. Çalışmaya katılan 88 bireyin 18'inde (%20,5) düşme hikayesi mevcuttur. AH grubunda düşme hikayesi daha fazla olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. AH grubununun 24'ünde (%54,5), kontrol grubunun 11'inde (%25) üriner inkontinans mevcuttur, AH grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,005). AH grubunda kontrol grubuna göre malnütrisyon ve riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0.001). Tüm hastaların 18'inde (%20,5), AH grubunun 14'ünde (%31,8), kontrol grubunun 4'ünde (%9,1) depresyon saptanmıştır. AH grubunda depresyon oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008).

Tablo 4.3. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Geriatrik Sendromları

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
Düşme hikayesi	18 (%20,5)	11 (%25)	7 (%15,9)	0,29
Üriner inkontinans	35 (%39,8)	24 (%54,5)	11 (%25)	0,005
Malnütrisyon ve riski	21 (%23,9)	18 (%40,9)	3 (%6,8)	<0,001
Depresyon	18 (%20,5)	14 (%31,8)	4 (%9,1)	0,008

AH: Alzheimer hastalığı

Kontrol ve AH grubunun kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve nöropsikiyatrik testleri değerlendirilmiş ve Tablo 4.4'te verilmiştir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri KATZ GYA ve Lawton-Brody EGYA ile değerlendirilmiştir. AH grubunun KATZ GYA puanı 5 (0-6), kontrol grubunun 6 (5-6) olup AH grubunda test puanları anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,001$). AH grubunun Lawton-Brody EGYA puanı 10 (0-17), kontrol grubunun 17'dir (10-17); yani AH grubunda test puanları anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,001$). AH grubunda sırasıyla MMSE, 3 kelime, dikkat-hesaplama puanları 17 (0-29), 0 (0-3), 1 (0-5) iken kontrol grubunda 30 (27-30), 3 (1-3), 5 (3-5) saptanmıştır; kontrol grubunda puanlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). AH grubunda SÇT ve MoCA puanları 0 (0-6) ve 5 (0-20) iken kontrol grubunda 6 (0-6) ve 19 (10-26) bulunmuştur, yine kontrol grubunda puanlar anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). İz Sürme Testi A'yı AH grubundan 2 (%4,7), kontrol grubundan 21 (%48,8) kişi tamamlamıştır ($p<0,001$). Tamamlama süresi AH grubunda daha uzundur ancak AH grubundaki hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. İz Sürme Testi B'yi toplam 14 kişi tamamlamıştır ve bunların hepsi kontrol grubundandır ($p<0,001$). Sayı Menzili Testi'nde AH grubunun sonuçları kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p<0,001$). Kategorik Akıcılık Testi'nde de kelime sayısı ortalaması AH grubunun $7,4\pm 4,2$, kontrol grubunun $16,8\pm 4,3$ olup yine AH grubunda daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubundaki hastaların tamamı CDR'a göre evre 0, GDS'ye göre evre 2'dir. AH grubunda CDR'a göre 19 (%43,2) hasta hafif demans, 23 (%52,3) hasta orta demans, 2 (%4,5) hasta ileri demans tanısıyla takiplidir. GDS'ye göre 19 (%43,2) hasta hafif AH, 19 (%43,2) hasta orta şiddette AH, 6 (%13,6) hasta orta-şiddetli AH tanısıyla takiplidir. AH grubunun MNA kısa form puanı ortancası 12 (5-14), kontrol grubunun 14 (9-14)'tür ($p<0,001$). Yesavage Depresyon Skalası ortancası AH grubunda 3 (0-12), kontrol grubunda 1 (0-8) olup AH grubunda daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Nöropsikiyatrik ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testlerinin Sonuçları

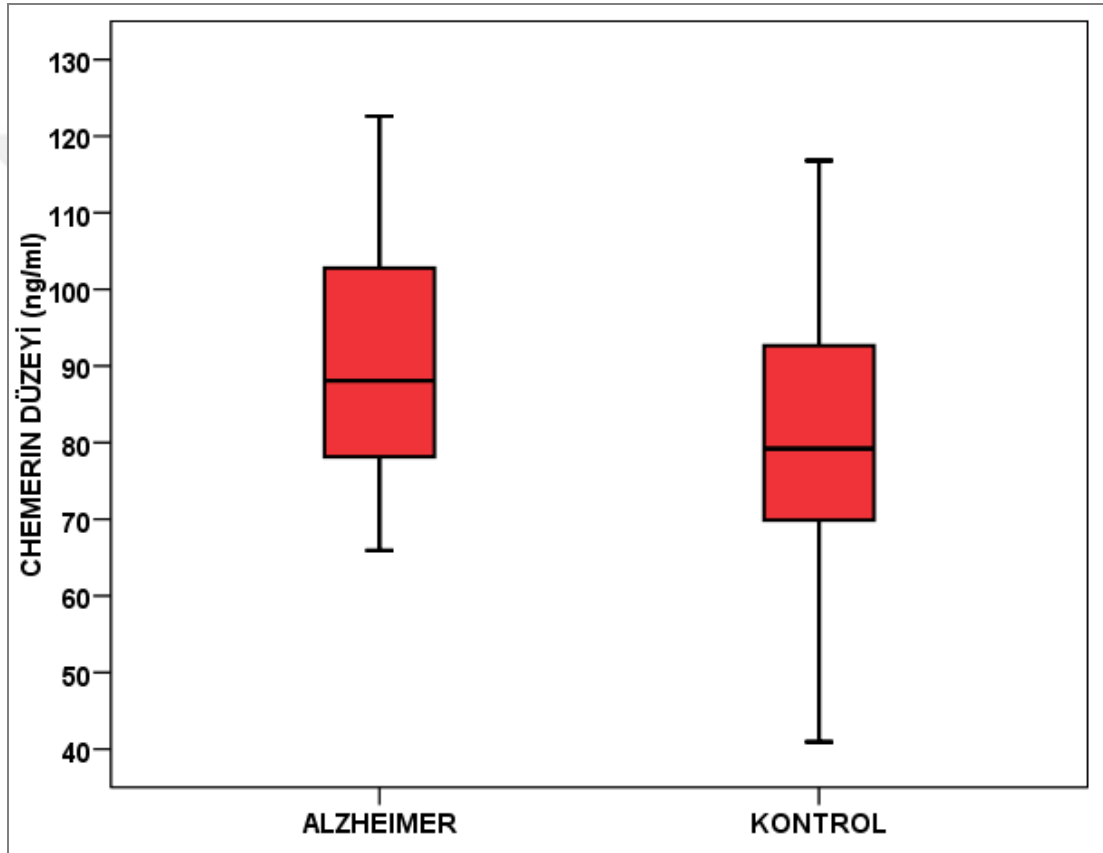
	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
KATZ GYA	6 (0-6)	5 (0-6)	6 (5-6)	<0,001
Lawton-Brody EGYA	15 (0-17)	10 (0-17)	17 (10-17)	<0,001
MMSE	27 (0-30)	17 (0-29)	30 (27-30)	<0,001
3 Kelime	2 (0-3)	0 (0-3)	3 (1-3)	<0,001
Dikkat-Hesaplama	5 (0-5)	1 (0-5)	5 (3-5)	<0,001
Saat Çizme Testi	5 (0-6)	0 (0-6)	6 (0-6)	<0,001
MoCA	13 (0-26)	5 (0-20)	19 (10-26)	<0,001
İz Sürme Testi A Test skoru* (sn)	23 (%26,7) 65,2±10,6	2 (%4,7) 73±15,6	21 (%48,8) 64,5±10,2	<0,001
İz Sürme Testi B Test skoru** (sn)	14 (%16,3) 134,4±30,1	- -	14 (%32,6) 134,4±30,1	<0,001
Sayı Menzili Testi İleri	3 (0-9)	2 (0-6)	4 (0-9)	<0,001
Geri	2 (0-7)	2 (0-5)	4 (0-7)	<0,001
Kategorik Akıcılık Testi	12,2±6,4	7,4±4,2	16,8±4,3	<0,001
CDR				
0 (Kognitif yeterlilik)	44 (%50)	-	44 (%100)	
1 (Hafif demans)	19 (%21,6)	19 (%43,2)	-	
2 (Orta demans)	23 (%26,1)	23 (%52,3)	-	
3 (İleri demans)	2 (%2,3)	2 (%4,5)	-	
GDS				
2 (Normal yaşlanma)	44 (%50)	-	44 (%100)	
4 (Hafif AH)	19 (%21,6)	19 (%43,2)	-	
5 (Orta şiddette AH)	19 (21,6)	19 (%43,2)	-	
6 (Orta şiddetli AH)	6 (%6,8)	6 (%13,6)	-	
MNA kısa form	13 (5-14)	12 (5-14)	14 (9-14)	<0,001
Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası	2 (0-12)	3 (0-12)	1 (0-8)	<0,001

AH: Alzheimer hastalığı, KATZ GYA: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri, Lawton-Brody EGYA: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MMSE: Mini Mental Test, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, CDR: Klinik Demans Derecelendirme, GDS: Global Detoriasyon Skalası, MNA: Mini Nütrisyonel Değerlendirme

*: Hasta grubunda testi tamamlayan kişi sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

** : Hasta grubunda testi tamamlayan olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Kontrol ve AH grubunun laboratuvar sonuçları Tablo 4.5' te verilmiştir. AH grubunda ürik asit, kalsiyum, total protein, albumin, ALT ve AST değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. AH grubunda chemerin düzeyi $90,8 \pm 15,7$ ng/ml iken kontrol grubunda $79,3 \pm 17,4$ ng/ml olarak saptanmıştır; AH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde chemerin yüksek bulunmuştur ($p=0,002$) (Şekil 4.3). Bakılan diğer laboratuvar testlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Şekil 4.3. Çalışma Gruplarına Göre Chemerin Düzeyi

(AH: $90,8 \pm 15,7$; kontrol: $79,3 \pm 17,4$ ($p=0,002$))

Tablo 4.5. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
HB (g/dl)	13,5±1,5	13,3±1,6	13,8±1,3	0,069
Lökosit (/µL)	6450 (3600-20100)	6400 (3600-20100)	6850 (4000-10900)	0,993
Trombosit (/µL)	218500 (136000-465000)	217500 (143000-370000)	218500 (136000-465000)	0,315
ESR (mm/sa)	14 (2-55)	15 (2-44)	11 (2-55)	0,151
CRP (mg/dl)	0,4 (0,1-3,11)	0,30 (0,1-3,11)	0,42 (0,12-1,26)	0,202
Ürik asit (mg/dl)	5,69 (2,34-11,51)	5,35 (2,34-9,92)	5,8 (3,13-11,51)	0,02
Üre (mg/dl)	17,6 (8,9-60,5)	18,2 (8,9-44,4)	16,8 (10,4-60,5)	0,515
Kreatinin (mg/dl)	0,87 (0,48-2,11)	0,83 (0,48-1,69)	0,92 (0,58-2,11)	0,196
Sodyum (mEq/L)	139 (129-143)	139 (135-143)	139 (129-143)	0,899
Potasyum (mEq/L)	4,4±0,45	4,4±0,5	4,3±0,4	0,653
Kalsiyum (mg/dl)	9,6±0,3	9,5±0,3	9,7±0,3	0,016
Fosfor (mg/dl)	3,3±0,5	3,4±0,4	3,3±0,6	0,099
Klor (mEq/L)	103,2±3,2	103,6±3,2	102,4±3,6	0,133
T.protein (g/dl)	7,38±0,47	7,2±0,5	7,5±0,4	0,04
Albumin (g/dl)	4,26±0,29	4,2±0,3	4,3±0,3	0,028
ALT (U/L)	14 (5-54)	12 (5-54)	16 (6-50)	0,001
AST (U/L)	19 (12-52)	18 (13-52)	21 (12-52)	0,01
APG (mg/dl)	100 (75-257)	100 (75-257)	101 (75-209)	0,963
HbA1c (%)	6,3 (5,2-9,8)	6,2 (5,3-9,8)	6,5 (5,2-9)	1
TSH (µIU/ml)	1,38 (0,03-59,26)	1,3 (0,03-11,17)	1,43 (0,06-59,26)	0,271
B12 vitamini (pg/ml)	320 (111-1500)	311 (111-1500)	329 (118-1233)	0,77
D vitamini (µg/L)	24 (5-64,2)	23,1 (5-53,8)	25,6 (12,5-64,2)	0,443
LDL (mg/dl)	150,5±40	151,4±45,5	149,5±34,1	0,82
HDL (mg/dl)	54,8±12,4	55±13,1	54,6±11,8	0,905
TG (mg/dl)	118 (53-627)	118(53-372)	118 (57-627)	0,712
Chemerin (ng/ml)	85,3±17,0	90,8±15,7	79,3±17,4	0,002

AH: Alzheimer hastalığı, HB: Hemoglobin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, T.protein: Total protein, ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, APG: Açlık plazma glukozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, TSH: Tiroid stimulan hormon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Chemerin düzeyi ile kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerinin korelasyon düzeyi Tablo 4.6' da verilmiştir. Kontrol grubunda chemerin düzeyi ile MoCA ve İleri Sayı Menzili Testi puanı arasında korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda chemerin düzeyi ile MoCA ($r=-0,397$ $p=0,009$) ve İleri Sayı Menzili Testi ($r=-0,397$ $p=0,009$) puanı arasında ters yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Tüm bireylerde chemerin düzeyi ile İz Sürme Testi A puanı ($r=0,501$ $p=0,015$) arasında pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.6. Chemerin ile Geriatrik Değerlendirme Testlerinin Korelasyon Düzeyi

	Chemerin			
	AH		Kontrol	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
MMSE	0,121	0,432	-0,167	0,284
Saat Çizme Testi	0,106	0,495	-0,118	0,452
3 kelime	0,151	0,326	0,014	0,928
Dikkat hesaplama	-0,037	0,814	-0,220	0,156
Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası	-0,276	0,08	0,186	0,234
MoCA	0,177	0,256	-0,397	0,009
KATZ GYA	0,012	0,939	-0,07	0,656
Lawton-Brody EGYA	0,042	0,787	-0,143	0,362
MNA kısa form	0,165	0,284	0,129	0,409
Sayı Menzili Testi				
İleri	0,192	0,229	-0,397	0,009
Geri	0,176	0,278	-0,234	0,137
Kategorik Akıcılık Testi	0,094	0,555	-0,102	0,519
	Chemerin tüm hastalar			
	R değeri		P değeri	
İz Sürme Testi A skoru	0,501		0,015	
İz Sürme Testi B skoru	0,416		0,139	

AH: Alzheimer hastalığı, MMSE: Mini Mental Test, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, KATZ GYA: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri, Lawton-Brody EGYA: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme

Chemerin düzeyi ile akut faz reaktanlarının korelasyon düzeyi Tablo 4.7' de verilmiştir. Chemerin düzeyi ile CRP arasında hem AH ($r=0,463$ $p=0,002$) hem kontrol grubunda ($r=0,400$ $p=0,008$) pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

Tablo 4.7. Chemerin ile Akut Faz Reaktanlarının Korelasyon Düzeyi

	Chemerin			
	AH		Kontrol	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
ESR	0,256	0,093	0,145	0,355
CRP	0,463	0,002	0,400	0,008

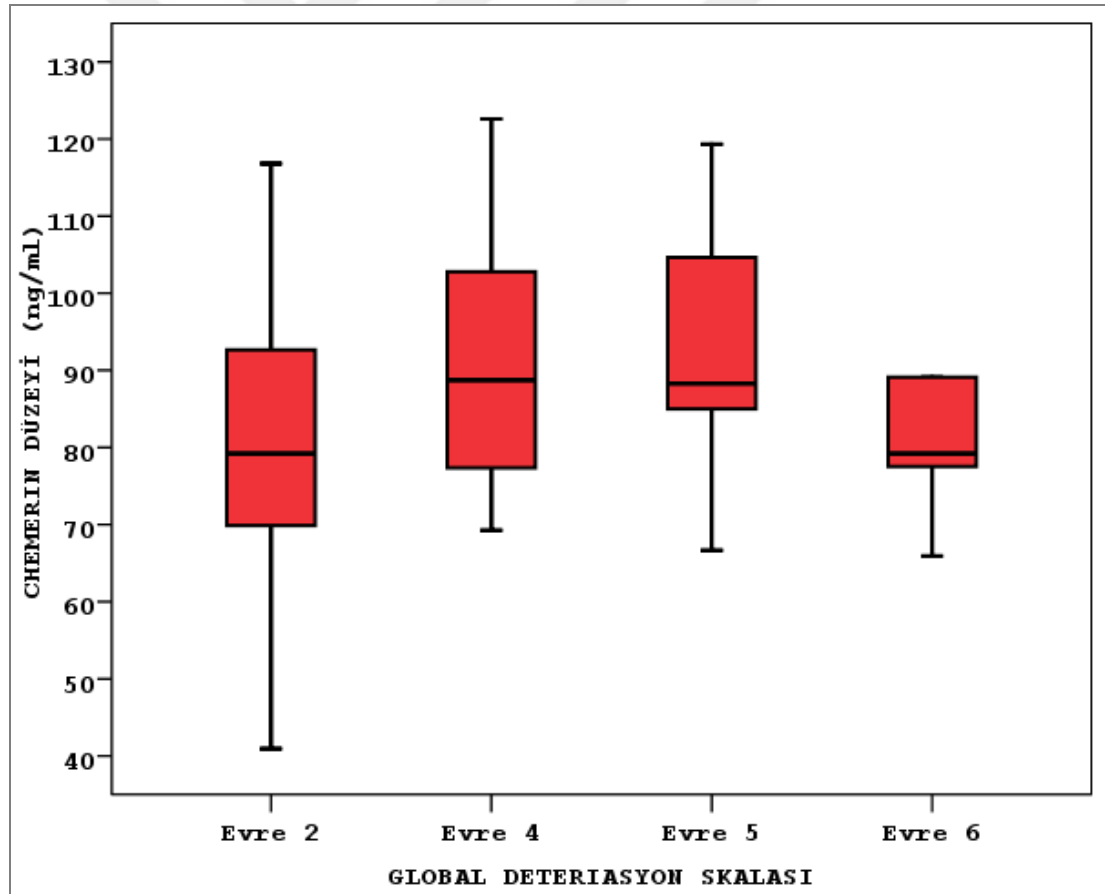
AH: Alzheimer hastalığı, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Bireylerin GDS ve CDR evrelerine göre chemerin düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortalamalarının farklı olduğu saptanmış ve sonuçları Tablo 4.8'de verilmiştir. Sonuçlara baktığımızda chemerin düzeyinin CDR'ye göre ileri demansta (CDR evre 3) en düşük, demansı olmayan bireylerde hafif daha yüksek, hafif-orta demansta (CDR evre 1-2) en yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,013$). GDS evrelemesine göre ise chemerin düzeyinin demansı olmayan bireylerde en düşük; orta-şiddetli AH'de (GDS evre 6) daha yüksek; hafif-orta şiddette AH'de (GDS evre 4-5) en yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,011$). Yapılan post hoc analizlere göre demansı olmayan bireylerin GDS evre 6 hastalara göre chemerin düzeyinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,958$); GDS evre 4 ve GDS evre 5 hasta gruplarında ise demansı olmayan bireylere göre chemerin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır ($p=0,042$ ve $p=0,027$). Çalışmaya katılan bireylerin GDS evrelerine göre chemerin düzeyleri Şekil 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.8. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Chemerin Düzeyleri

	Chemerin (ng/ml)	P değeri
Tüm hastalar	85,3±17	
AH	90,8±15,7	
Kontrol	79,3±17,4	0,002
GDS		
2 (Normal yaşlanma)	79,3±17,4	
4 (Hafif AH)	91,6±16,2	
5 (Orta şiddette AH)	92,4±15,8	
6 (Orta şiddetli AH)	82,9±13,8	0,011
CDR		
0 (Kognitif yeterlilik)	79,3±17,4	
1 (Hafif demans)	91,6±16,2	
2 (Orta demans)	91,1±15,9	
3 (İleri demans)	78,7±1,7	0,013

AH: Alzheimer hastalığı, GDS: Global Detoriasyon Skalası, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Skalası



Şekil 4.4. Global Detoriasyon Skalası (GDS) Evrelerine Göre Chemerin Düzeyi

(GDS Evre 2: 79,3±17,4; GDS Evre 4: 91,6±16,2; GDS Evre 5: 92,4±15,8; GDS Evre 6: 82,9±13,8 (p=0,011))

5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri, çalışmaya katılmayı kabul eden 44 bilişsel fonksiyonları normal, 44 AH tanısı olan toplam 88 bireyle yaptığımız bu çalışmada; hastaların ayrıntılı hikayeleri alınmış, kapsamlı geriatrik değerlendirme-nöropsikiyatrik testleri yapılmış, temel bazı laboratuvar tetkikleri ve serum chemerin düzeyleri ölçülmüştür. İnflamatuvar bir belirteç olan chemerinin serum düzeyinin AH grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (AH: $90,8 \pm 15,7$; kontrol: $79,3 \pm 17,4$; $p=0,002$).

Beklenen yaşam süresinin artmasıyla beraber hastalığı kür edecek bir tedavinin de olmaması nedeniyle, günümüzde AH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [25]. AH, kognitif işlevlerde kayıp ile seyreden progresif nörodejeneratif bir hastalıktır ve 80-90 yaşındaki bireylerin 1/3'ünden fazlasını etkilemektedir [3]. Hastalığın etyolojisinin net olmaması nedeniyle AH ile ilgili son yıllarda giderek daha fazla sayıda araştırma ve yayın yapılmaktadır [25]. Biz de chemerin ve inflamasyonun AH patofizyolojisinde rolünü araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmaya başlamadan önce yapılan literatür taramasında serum chemerin düzeyi ile BMI, kan basıncı, insülin direnci, diyabetes mellitus, kolesterol düzeyi, KAH gibi vasküler risk faktörlerinin doğru orantılı olduğuna dair çalışmalar olduğu görülmüştür. Bu nedenle veri toplarken bu parametreler kaydedilmiştir. Bu verilerin gruplar arasında farklılık teşkil edip etmediği istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda BMI, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, dislipidemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle de regresyon analizine gerek duyulmamıştır.

Düşük eğitim seviyesi ile AH arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda saptanmıştır ve AH için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda benzer şekilde eğitim düzeyinin AH grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ailede AH hikayesi de risk faktörlerinden biridir ve çalışmamızda AH grubunda AH aile hikayesi oranı kontrol grubundakinin 4 katından fazla saptanmıştır. AH'nda temel sorunlardan olan malnutrisyon riski ve depresyon çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde AH grubunda yüksek çıkmıştır. AH

grubunda düşme hikayesi daha fazla olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu sonucun AH grubunda ileri evre hastaların az olması ve hastalarla primer ilgilenen eş veya çocuklarının olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Tüm kognitif testlerde anlamlı düzeyde kontrol grubunun daha başarılı olduğu görülmüştür. Sadece İz Sürme Testi A'yı tamamlama süresi AH grubunda daha uzun olmakla beraber AH grubundaki hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Chemerinin inflamatuvar bir sitokin oluşu ve AH'de inflamasyon hipotezinin son yıllarda önemli bir araştırma alanı olması çalışmamızda chemerinin seçmemizin temel nedenlerindedir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, akut/ kronik enfeksiyonlar ve antiinflamatuvar ilaçlar inflamatuvar sitokinlerin düzeyini etkileyebileceği için bu kriterlere sahip bireyler çalışmaya alınmamıştır. Bu konuda yönlendirici olabileceği için ESR, CRP ve lökosit düzeyleri de tüm bireylerden bakılmış, gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Yine kognitif fonksiyonları etkileyebilecek faktörler gözönünde bulundurularak bakılan üre, kreatinin, sodyum, TSH ve B12 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. AH grubunda ürik asit, kalsiyum, total protein, albumin, ALT ve AST değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ancak bu değerlerin ortalama/ ortancaları referans aralıklarında olduğu için tıbbi olarak bir anlam ifade etmediği düşünülmüştür. Bu değerlerin bir kısmı beslenme ile ilişkili olarak farklı sonuçlanmış olabilir, çünkü yapılan değerlendirmelerde AH grubunda malnutrisyon ve riski daha yüksek olarak saptanmıştı. Ek olarak 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada AH'de oksidatif stresin rolünü değerlendirmek için oksidatif belirteç olarak serum homosistein düzeyi, antioksidan olarak ürik asit ve albumin düzeyi incelenmiştir. Bu çalışmada AH grubunda, demansı olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde serum homosistein düzeyi yüksek, serum ürik asit ve albumin düzeyi düşük bulunmuştur [6]. Bizim çalışmamızda da ürik asit ve albumin bu nedenle AH grubunda daha düşük çıkmış olabilir.

Çalışmamızda AH grubunda chemerin düzeyi $90,8 \pm 15,7$ ng/ml, kontrol grubunda $79,3 \pm 17,4$ ng/ml olarak saptanmıştır; AH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde chemerin yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Literatürde AH'de serum

chemerin düzeyinin araştırıldığı henüz bir çalışma yoktur. AH ve chemerin reseptörü CMKLR1 ile ilgili iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar chemerinin AH ile ilişkisini değerlendirmeyi planlamamızın diğer nedenleridir. İlk olarak AH olan bireylerde beyinde CMKLR1 ekspresyonunun upregüle olduğu gösterilmiştir [17]. Bu çalışma üzerine bir fare çalışması yapılmıştır, öncelikle farelerde mikroglia ve astrosit hücre kültüründe CMKLR1 ekspresyonunun varlığı gösterilmiştir. Sonrasında farelere periferden lipopolisakkarit verilerek IL-6 ve TNF- α artışı ile beraber inflamasyon tetiklenmiş ve farelerin hipokampusunda CMKLR1 ekspresyonunda artış saptanmıştır. Çalışmanın ikinci aşamasında ise CMKLR1 ile A β ilişkisini göstermek için A β PP/PS1 transgenik farelerin beyninden kesitler alınarak CMKLR1 ve A β -42'nin aynı lokalizasyonda boyandıkları saptanmış, CMKLR1'in özellikle mikroglialarda A β -42 için reseptör fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular CMKLR1'in A β -42'nin klerensinde rol aldığını düşündürmektedir. Ancak hastalığın ilerlemesinde mi rol aldığı yoksa süreci yavaşlatıcı bir mekanizma mı olduğu bilinmemektedir [18]. Bu çalışmalar bize chemerin ve CMKLR1 ile AH arasındaki ilişkinin araştırılması gerektiğini düşündürmüştür. Bu nedenle sürecin en başında A β birikimine neden olan faktör inflamasyon nedeniyle artan chemerin olabilir mi, serum chemerin düzeyi AH'nin tanısında serumdan bakılabilecek kullanım kolaylığına sahip bir biyobelirteç olabilir mi veya tedavide hedef basamak olarak chemerin ve CMKLR1 kullanılabilir mi sorularından yola çıkılarak çalışmamız planlanmıştır. Çalışmamızda AH grubunda serum chemerin düzeyinin yüksek oluşu chemerin ve AH arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Ek olarak GDS evrelerine göre gruplama yaparak chemerin düzeyini karşılaştırdığımızda normal bireylerde en düşükken, GDS evre 6'da daha yüksek, GDS evre 4-5'te en yüksek olduğu görülmüştür. Post hoc analizlerde de GDS evre 4 ve 5'teki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Her ne kadar GDS evre 6 hasta sayısı az olsa da bu sonuç bize inflamasyonun AH'de A β birikiminin bir sonucu olmaktan çok, AH patolojik sürecinin başında yer aldığını ve hastalığın erken evrelerinden itibaren bulunduğunu düşündürmüştür.

Alzheimer hastalığında diğer olası demans nedenlerinin dışlanması ve klinik değerlendirme ile koyduğumuz tanı muhtemel/ mümkün AH olarak adlandırılmaktadır. Çünkü kesin tanı için ek olarak histopatolojik bulguların da

olması gerekmektedir ancak bu günlük pratikte uygulanabilir bir şey değildir [60]. Klinik değerlendirmeyi daha objektif hale getirmek adına MMSE, SÇT gibi kognitif testlerden faydalanılmaktadır [61]. Hastalığın erken evrede klinik bulgular belirginleşmeden yakalanabilmesi ve progresyonunun yavaşlatılabilmesi için biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. BOS'ta bakılan biyobelirteçler ve yeni nörogörüntüleme yöntemleri NIA-AA Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (Tablo 2.3) arasına girmiştir. Ek olarak NIA-AA Preklinik Alzheimer Hastalığı Evrelendirmesi'nde bu biyobelirteçlere yer verilmiştir (Tablo 2.4) [60].

Günümüzde kullanımı kabul gören temel biyobelirteçler şunlardır:

- Düşük BOS A β -42 düzeyleri
- Yüksek BOS tau/ fosforile tau oranı
- Amiloid PET'de amiloid işaretleyici ile artmış tutulum
- FDG-PET'de parietal, temporal, post cingulat hipometabolizma
- MRI'da hipokampal atrofi, medial temporal atrofi veya tüm beyinde atrofi
- fMRI'da nöronal disfonksiyonu gösteren azalmış N-asetil aspartat, artmış myoinositol ve bunların birbirlerine oranı [60,65]

Alzheimer hastalığı ile ilgili yapılan biyobelirteç çalışmalarında kullanımı kabul görmeyen ama araştırılmış olan başka örnekler de vardır. Bunlardan bir kısmından bahsedecek olursak tükürük bezinin epitelyal hücrelerinde APP ve A β üretiminin farkedilmesiyle tükürük içeriğinin BOS'u yansıtabileceği düşünülmüştür. Vaka-kontrol çalışması olarak planlanmış, AH grubu ve yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş Parkinson hastalığı grubu oluşturulmuştur. Hafif AH'de A β 42 düzeyinin az ama istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, Parkinson hastalığı grubunda bu artışın olmadığı saptanmış ve tükürük A β 42 düzeyinin AH'yi diğer demans nedenlerinden ayırmada kullanılabileceği düşünülmüştür. Hastalığın sürecinde varolan kolinerjik nöronlarda artmış dejenerasyon gözönünde bulundurularak yine tükürük içeriğinde asetilkolinesteraz düzeyi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada AH'de tükürük salgısında asetilkolinesteraz düzeyi düşük bulunmuştur; bu sonuç beyinde azalan kolinerjik aktiviteyle paralel olarak yorumlanmıştır. Ancak tükürük salgısının BOS içeriğini ne kadar yansıttığı ve bu biyobelirteçlerin tanısal değerinin ne kadar yeterli olduğunun doğrulanmasına ihtiyaç

vardır [98]. İdrarda araştırılan biyobelirteçler de mevcuttur. Alzheimer's Disease associated neuronal thread protein (AD7c-NTP) apoptoziste rol oynamaktadır ve AD7c-NTP geninin overekspresyonu hastalığın erken evrelerindeki nöron apoptozisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İdrarda AD7c-NTP yüksekliğinin hastalığın erken saptanmasında %90< sensitivitede olduğu gösterilmiştir [99]. Plazmada araştırılan biyobelirteçlerden en çok dikkat çeken A β -42 ve A β -40 olmuştur. Hastalığın histopatolojik tanısında biriken A β sonucu oluşan A β plaklarının varlığı ortaya koyulduktan sonra plazmadan bakılacak bu biyobelirteçlerin ucuz ve BOS'tan bakılmasına göre daha noninvaziv bir yöntem olacağı düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada plazma A β -42 seviyesinin yüksek oluşunun AH için risk faktörü olduğu, hastalık ortaya çıktıktan sonra beyinde A β birikimine bağlı olarak plazma A β seviyesinin düştüğü öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada plazma A β -40 ve A β -42 düzeyinin düşüklüğü ile kognitif fonksiyonlardaki hızlı kayıp arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise azalmış plazma A β -42/ A β -40 oranının kognitif fonksiyonlarda azalmanın daha iyi bir göstergesi olduğu yönündedir. Sonuç olarak tekrarlanabilir olma açısından yetersiz olması ve çalışmalarda çatışan sonuçlar çıkması nedeniyle kullanılabilir bir biyobelirteç değildir [98].

Alzheimer hastalığında inflamasyon hipotezi gündeme geldikten sonra araştırılan biyobelirteçler arasına proinflamatuvar sitokinler de girmiştir. Bunlardan biri alfa-1 antikomtripsin olup yapılan çalışmalarda AH'de beyinde overeksprese edilip tau hiperfosforilasyonuna neden olduğu saptanmıştır [98]. Bakılan serum alfa-1 antikomtripsin düzeyi yine AH'de yüksek saptanmıştır ancak yüksek yanlış pozitiflik nedeniyle tarama amaçlı kullanımı söz konusu olmamıştır [100]. CRP ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur, bir metaanalizde sonuç olarak AH ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir. TNF- α , IL-6, IL-1b ile ilgili yapılan çalışmalarda AH'de yüksek saptanmıştır [4]. Yine inflamatuvar belirteçlerle yapılan bir diğer çalışmada yüksek sensitiviteli CRP ve TNF- α AH'de demansı olmayan kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır; ancak resistin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde AH grubunda yüksek saptanmıştır [101]. Henüz AH için serumda bakılan kabul görmüş bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

İyi bir biyobelirteç hastalığın patofizyolojisi hakkında bilgi vermeli ve gelişim mekanizmasında açıklayıcı role sahip olmalıdır. Hastalığın prodromal dönemi ve erken evrelerinde tanısal yeterlilikte olmalıdır. Güvenilir, ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve noninvaziv olmalıdır. Sensitivitesi, spesifitesi ve prediktif gücü iyi olmalıdır [102]. Bu açıdan chemerini değerlendirecek olursak CMKLR1 üzerinden hastalığın sürecine olumlu mu yoksa olumsuz mu katkısı olduğu daha ayrıntılı moleküler çalışmalarla netleştirilmelidir. Bu amaçla CMKLR1'i olan ve olmayan farelerin beyinlerinde A β birikiminin değerlendirilmesi faydalı olabilir. Bu çalışmalar yapıldığı takdirde CMKLR1 agonisti/antagonisti yeni tedavilerin keşfi gündeme gelebilir. Hastalığın erken-orta evrelerinde en yüksek değerlere sahip olması erken dönemde tanısal yeterlilik açısından ümit vaatmektedir. Ancak MCI ve prelinik Alzheimer tanıları olan hastalar da dahil edilerek daha geniş bir çalışma yapılmalıdır. Chemerin düzeyinin serumdan ölçülmüş olması nedeniyle mevcut BOS biyobelirteçlerine göre daha az invazivdir. Çalışmamızdaki verilere göre chemerin düzeyi için sınır değeri 77,2 ng/ml'nin üzeri alacak olursak; sensitivitesi %80 iken, spesifitesi %49, pozitif prediktif değeri %61, negatif prediktif değeri %70 olmaktadır. Sınır değeri 85,4 ng/ml'nin üzeri alacak olursak; sensitivitesi %61, spesifitesi %63, pozitif prediktif değeri %63, negatif prediktif değeri %61 olmaktadır. Sınır değeri 94,5 ng/ml'nin üzeri alacak olursak ise; spesifitesi %81'e yükselirken, sensitivitesi %36, pozitif prediktif değeri %67, negatif prediktif değeri %56 olmaktadır. Bu noktada temel kısıtlılığımız böyle bir düzey belirlemek için hasta sayımız azdır ayrıca kontrol grubuna aldığımız hastalar arasında prelinik AH olanlar bulunabilir. Böyle bir durumda belirlenen sınır değerlerin doğru sonucu yansıtma gücü azalacaktır.

Chemerin AH için iyi bir biyobelirteç olabilir, ancak bunun için temel gereklilikler şöyle sıralanabilir; birbirinden bağımsız 2 veya daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, bu sayede sensitivite-spesifite-pozitif prediktif değer-negatif prediktif değer belirlenebilir. Bu çalışmaların gücü yüksek olmalıdır. Sensitivite ve spesifite en az %80 ve pozitif prediktif değer %90'a yakın olması gerekmektedir. Yapılacak bu çalışmalarda kontrol grubu bilişsel fonksiyonları normal ve AH dışı demansa sahip bireylerden oluşmalıdır. Böyle bir biyobelirteç saptanması halinde vakalar

izlenip veri toplanmaya devam edilmeli ve bu şekilde doğruluğu ve tanısal değeri takip edilmelidir [103].

Bu çalışmada ek olarak geriatrik değerlendirme testleri ve akut faz reaktanları ile chemerin düzeyi arasında korelasyon varlığı incelenmiştir. Kontrol grubunda chemerin düzeyi ile MoCA ve İleri Sayı Menzili Testi puanı arasında ters yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Bu bulgular chemerinin prelinik AH ile ilişkisinin yeni çalışmalarla ortaya koyulması halinde MoCA ve İleri Sayı Menzili Testi'nin prelinik AH'nı öngermeye diğer kognitif testlerden daha üstün olduğunu gösterebilir. Ek olarak tüm bireylerde chemerin düzeyi ile İz Sürme Testi A puanı arasında pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Chemerin düzeyi ile CRP arasında hem AH hem kontrol grubunda pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmada chemerinin AH ile olan ilişkisi ortaya koyulmuştur, ancak literatürde bu konu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu ilişkinin daha ayrıntılı ortaya koyulması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri kesitsel bir çalışma olmasıdır. Sebep-sonuç ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yeni yapılacak çalışmalarda kognitif fonksiyonları normal birey, prelinik AH, MCI, AH, AH dışı demans hasta gruplarının dahil edilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada AH grubunda serum chemerin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p=0,002$). GDS evrelerine göre chemerin düzeyini incelediğimizde hafif-orta evre AH'de chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulduk. Bu sonuçlar AH patofizyolojisinde chemerin ve inflamasyonun varlığını desteklemektedir. Chemerinin serumdan bakılabilecek çalışılması kolay bir biyobelirteç adayı olması nedeniyle prospektif çalışmalara desteklenmesi yararlı olacaktır. Ayrıca chemerin ve reseptörlerinin AH patofizyolojisindeki yerinin daha iyi aydınlatılması ve tedavide yeni hedefler ortaya koyulabilmesi için yeni moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Chemerin ilk olarak 1997’de keşfedilen adipogenez, osteolastogenez, angiogenez ve inflamasyonda rol alan bir adiponektindir. İnflamasyondaki rolünü G-protein bağlı reseptörleri CMKLR1 ve CCRL2 aracılığıyla gerçekleştirmektedir; kemotaksis, immun modülasyon ve NKc aracılı inflamasyonda rol almaktadır. AH patofizyolojisinde inflamasyonun varlığını araştırmak amacıyla bir vaka-kontrol çalışması yapılması planlanmıştır. Bu çalışmada 44 AH olan bireyle 44 bilişsel fonksiyonları normal toplam 88 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerde serum chemerin düzeyi ölçülmüştür. İnflamatuar sitokinlerin düzeyini etkileyebilecek enfeksiyon, kronik inflammatuar hastalık ve antiinflammatuar ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca daha önce chemerin ile yapılan çalışmalarda BMI, kan basıncı, insülin direnci, diyabetes mellitus, kolesterol düzeyi, KAH gibi vasküler risk faktörleriyle olan ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle bu parametreler kaydedilmiştir.

Çalışma grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. AH grubunda eğitim düzeyinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Malnutrisyon riski, depresyon ve AH aile hikayesi AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. AH grubunda düşme hikayesi daha fazla olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu sonucun AH grubunda ileri evre hastaların az olması ile ilişkilendirilmiştir. BMI, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, dislipidemi açısından gruplar benzerdir.

İz sürme testi A ve B’nin tamamlanması, MMSE, 3 kelime, dikkat-hesaplama, SÇT, MoCA, Sayı Menzili ve kategorik akıcılık test puanlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubunun daha başarılı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yesavage Depresyon Skalası AH grubunda daha yüksek MNA kısa form puanı ise daha düşük saptanmıştır.

İnflamasyon ve enfeksiyon durumundan etkilenebilecek ESR, CRP ve lökosit düzeylerinde gruplar arasında farklılık yoktur. Kognitif fonksiyonları etkileyebilecek faktörler gözönünde bulundurularak bakılan üre, kreatinin, sodyum, TSH ve B12 düzeyleri iki grupta benzerdir.

Kontrol grubu ve AH grubunda chemerin düzeyleri ortalaması incelendiğinde AH grubunda chemerin düzeyi $90,8 \pm 15,7$ ng/ml, kontrol grubunda $79,3 \pm 17,4$ ng/ml olarak saptanmıştır; AH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde chemerin yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Kontrol grubunda chemerin düzeyi ile MoCA ve İleri Sayı Menzili Testi puanı arasında ters yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Tüm bireylerde chemerin düzeyi ile İz Sürme Testi A puanı arasında pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ek olarak chemerin düzeyi ile CRP arasında hem AH hem kontrol grubunda pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

Bu çalışmayla chemerin ile AH arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Ancak chemerinin AH patofizyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması için yeni çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bain, L. & Norris, S. P. (2016). *Assessing the Impact of Applications of Digital Health Records on Alzheimer's Disease Research: Workshop Summary*: National Academies Press.
2. Prince, M. J. (2015). *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends*.
3. Heppner, F. L., Ransohoff, R. M. & Becher, B. *Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease*. Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(6): p. 358-372.
4. Gong, C., Wei, D., Wang, Y., Ma, J., Yuan, C., Zhang, W., . . . Zhao, Y. *A Meta-Analysis of C-Reactive Protein in Patients With Alzheimer's Disease*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2016. **31**(3): p. 194-200.
5. Dede, D. S., Yavuz, B., Yavuz, B. B., Cankurtaran, M., Halil, M., Ulger, Z., . . . Ariogul, S. *Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease?* Journal of the American Geriatrics Society, 2007. **55**(10): p. 1613-1617.
6. Cankurtaran, M., Yesil, Y., Kuyumcu, M. E., Oztürk, Z. A., Yavuz, B. B., Halil, M., . . . Ariogul, S. *Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2013. **33**(4): p. 1051-1058.
7. Hugo, J. & Ganguli, M. *Dementia and cognitive impairment: Epidemiology, diagnosis, and treatment*. Clinics in geriatric medicine, 2014. **30**(3): p. 421-442.
8. Khan, T. K. & Alkon, D. L. *Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2015. **44**(3): p. 729-744.
9. Zheng, C., Zhou, X.-W. & Wang, J.-Z. *The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF- α , TGF- β and IFN- γ* . Translational Neurodegeneration, 2016. **5**(1): p. 1.
10. Zabel, B. A., Kwitniewski, M., Banas, M., Zabieglo, K., Murzyn, K. & Cichy, J. *Chemerin regulation and role in host defense*. Am J Clin Exp Immunol, 2014. **3**(1): p. 1-19.
11. Mattern, A., Zellmann, T. & Beck - Sickinger, A. G. *Processing, signaling, and physiological function of chemerin*. IUBMB life, 2014. **66**(1): p. 19-26.
12. Migeotte, I., Franssen, J. D., Goriely, S., Willems, F. & Parmentier, M. *Distribution and regulation of expression of the putative human chemokine receptor HCR in leukocyte populations*. European journal of immunology, 2002. **32**(2): p. 494-501.
13. Wittamer, V., Franssen, J.-D., Vulcano, M., Mirjolet, J.-F., Le Poul, E., Migeotte, I., . . . Detheux, M. *Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids*. The Journal of experimental medicine, 2003. **198**(7): p. 977-985.
14. Herenius, M. M., Oliveira, A. S., Wijbrandts, C. A., Gerlag, D. M., Tak, P. P. & Lebre, M. C. *Anti-TNF therapy reduces serum levels of chemerin in rheumatoid arthritis: a new mechanism by which anti-TNF might reduce inflammation*. PLoS One, 2013. **8**(2).

15. Aksan, G., İnci, S., Nar, G., Soyulu, K., Gedikli, Ö., Yüksel, S., . . . Şahin, M. *Association of serum chemerin levels with the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome*. International journal of clinical and experimental medicine, 2014. **7**(12): p. 5461.
16. Ernst, M. C., Haidl, I. D., Zúñiga, L. A., Dranse, H. J., Rourke, J. L., Zabel, B. A., . . . Sinal, C. J. *Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance*. Endocrinology, 2011. **153**(2): p. 672-682.
17. Barrett, T., Troup, D. B., Wilhite, S. E., Ledoux, P., Evangelista, C., Kim, I. F., . . . Sherman, P. M. *NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—10 years on*. Nucleic acids research, 2011. **39**(suppl 1): p. D1005-D1010.
18. Peng, L., Yu, Y., Liu, J., Li, S., He, H., Cheng, N. & Ye, R. D. *The chemerin receptor CMKLR1 is a functional receptor for amyloid- β peptide*. Journal of Alzheimer's Disease, 2015. **43**(1): p. 227-242.
19. Hippus, H. & Neundorfer, G. *The discovery of Alzheimer's disease*. Dialogues in clinical neuroscience, 2003. **5**: p. 101-108.
20. Cankurtaran, M. & Arıoğul, S. *Alzheimer Hastalığı ve Demans Tedavisinde Yenilikler*. Türkiye Tıp Dergisi, 2002. **9**(3): p. 128-136.
21. Cornuti, G. *The Epidemiological Scale of Alzheimer's Disease*. Journal of clinical medicine research, 2015. **7**(9): p. 657.
22. Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I. & Prince, M. J. *Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease*. Archives of medical research, 2012. **43**(8): p. 600-608.
23. Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H., . . . Harmanci, H. *The prevalence of dementia in an urban Turkish population*. American journal of Alzheimer's disease and other dementias, 2008. **23**(1): p. 67-76.
24. Chakrabarti, S., Khemka, V. K., Banerjee, A., Chatterjee, G., Ganguly, A. & Biswas, A. *Metabolic Risk Factors of Sporadic Alzheimer's Disease: Implications in the Pathology, Pathogenesis and Treatment*. Aging and disease, 2015. **6**(4): p. 282.
25. Gürvit, H. İ., Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı Ve Alzheimer Dışı Demanslar, <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm> (Son Güncelleştirme Tarihi: 12.05.2010)
26. Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H. & Johns, H. *Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective*. Alzheimer's & Dementia, 2015. **11**(6): p. 718-726.
27. Armstrong, R. A. *What causes Alzheimer's disease?* Folia neuropathologica/Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, 2012. **51**(3): p. 169-188.
28. Imhof, A., Kövari, E., von Gunten, A., Gold, G., Rivara, C.-B., Herrmann, F. R., . . . Giannakopoulos, P. *Morphological substrates of cognitive decline in nonagenarians and centenarians: a new paradigm?* Journal of the neurological sciences, 2007. **257**(1): p. 72-79.

29. Bowen, D. M., Francis, P. & Palmer, A. *The biochemistry of cortical and subcortical neurons in Alzheimer's disease*. Advancing Frontiers in Alzheimer's Disease Research. University of Texas Press, Austin, TX, 1987.
30. Giunta, B., Obregon, D., Velisetty, R., Sanberg, P. R., Borlongan, C. V. & Tan, J. *The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention*. J Neuroinflammation, 2012. **9**(1): p. 185.
31. Abalan, F. *Alzheimer's disease and malnutrition: a new etiological hypothesis*. Medical hypotheses, 1984. **15**(4): p. 385-393.
32. Sparks, D. L., Scheff, S. W., Hunsaker, J. C., Liu, H., Landers, T. & Gross, D. R. *Induction of Alzheimer-like β -amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol*. Experimental neurology, 1994. **126**(1): p. 88-94.
33. Zhang, H., Ma, Q., Zhang, Y. w. & Xu, H. *Proteolytic processing of Alzheimer's β - amyloid precursor protein*. Journal of neurochemistry, 2012. **120**(s1): p. 9-21.
34. Saka, E. *Alzheimer hastalığı patofizyolojisi: Deneysel ve genetik bulgular*. Türk Geriatri Dergisi, 2010. **13**(Özel sayı 3): p. 21-26.
35. Zheng, H. & Koo, E. H. *The amyloid precursor protein: beyond amyloid*. Molecular neurodegeneration, 2006. **1**(1): p. 5.
36. Cheng, X., Zhang, L. & Lian, Y.-J. *Molecular Targets in Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutics*. BioMed research international, 2015. **2015**.
37. Strittmatter, W. J., Weisgraber, K. H., Huang, D. Y., Dong, L.-M., Salvesen, G. S., Pericak-Vance, M., . . . Roses, A. D. *Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993. **90**(17): p. 8098-8102.
38. Lambert, J.-C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., . . . Beecham, G. W. *Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease*. Nature genetics, 2013. **45**(12): p. 1452-1458.
39. Ridge, P. G., Maxwell, T. J., Corcoran, C. D., Norton, M. C., Tschanz, J. T., O'Brien, E., . . . Kauwe, J. S. *Mitochondrial genomic analysis of late onset Alzheimer's disease reveals protective haplogroups H6A1A/H6A1B: the Cache County Study on Memory in Aging*. PLoS One, 2012. **7**(9): p. e45134.
40. Attems, J., Lintner, F. & Jellinger, K. A. *Amyloid β peptide 1-42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology*. Acta neuropathologica, 2004. **107**(4): p. 283-291.
41. Perlmutter, L. S., Chui, H. C., Saperia, D. & Athanikar, J. *Microangiopathy and the colocalization of heparan sulfate proteoglycan with amyloid in senile plaques of Alzheimer's disease*. Brain research, 1990. **508**(1): p. 13-19.
42. Perlmutter, L. S. & Chui, H. C. *Microangiopathy, the vascular basement membrane and Alzheimer's disease: a review*. Brain research bulletin, 1990. **24**(5): p. 677-686.
43. Tian, J., Shi, J., Smallman, R., Iwatsubo, T. & Mann, D. *Relationships in Alzheimer's disease between the extent of A β deposition in cerebral blood vessel walls, as cerebral amyloid angiopathy, and the amount of*

- cerebrovascular smooth muscle cells and collagen*. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2006. **32**(3): p. 332-340.
44. Schultheiss, C., Blechert, B., Gaertner, F., Drecoll, E., Mueller, J., Weber, G., . . . Essler, M. *Angiogenesis in a transgenic animal model of Alzheimer's disease*. *Journal of Vascular Research*, 2006. **43**(6): p. 568-568.
 45. Libikova, H., Pogady, J., Wiedermann, V. & Breier, S. *Search for herpetic antibodies in the cerebrospinal fluid in senile dementia and mental retardation*. *Acta virologica*, 1975. **19**(6): p. 493-495.
 46. Mann, D., Tucker, C. & Yates, P. *The topographic distribution of senile plaques and neurofibrillary tangles in the brains of non - demented persons OF different ages*. *Neuropathology and applied neurobiology*, 1987. **13**(2): p. 123-139.
 47. Salazar, A., Brown, P., Gajdusek, D. & Gibbs, C. *Relation to Creutzfeldt-Jakob disease and other unconventional virus diseases*. *Alzheimer's Disease: The Standard Reference*, 1983: p. 311-318.
 48. Steiner, J., Angot, E. & Brundin, P. *A deadly spread: cellular mechanisms of α -synuclein transfer*. *Cell Death & Differentiation*, 2011. **18**(9): p. 1425-1433.
 49. Goedert, M., Clavaguera, F. & Tolnay, M. *The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases*. *Trends in neurosciences*, 2010. **33**(7): p. 317-325.
 50. Koenigsnecht-Talboo, J. & Landreth, G. E. *Microglial phagocytosis induced by fibrillar β -amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines*. *The Journal of neuroscience*, 2005. **25**(36): p. 8240-8249.
 51. Gandy, S. & Heppner, F. L. *Microglia as dynamic and essential components of the amyloid hypothesis*. *Neuron*, 2013. **78**(4): p. 575-577.
 52. Schwartz, M. & Shechter, R. *Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease*. *Nature Reviews Neurology*, 2010. **6**(7): p. 405-410.
 53. Hickman, S. E. & El Khoury, J. *TREM2 and the neuroimmunology of Alzheimer's disease*. *Biochemical pharmacology*, 2014. **88**(4): p. 495-498.
 54. Abuabara, K., Azfar, R., Shin, D., Neimann, A., Troxel, A. & Gelfand, J. *Cause - specific mortality in patients with severe psoriasis: a population - based cohort study in the UK*. *British Journal of Dermatology*, 2010. **163**(3): p. 586-592.
 55. Prinz, M. & Priller, J. *Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014. **15**(5): p. 300-312.
 56. Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., . . . Ransohoff, R. M. *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. *The Lancet Neurology*, 2015. **14**(4): p. 388-405.
 57. Lee, C. D. & Landreth, G. E. *The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain*. *Journal of neural transmission*, 2010. **117**(8): p. 949-960.
 58. Furman, J. L., Sama, D. M., Gant, J. C., Beckett, T. L., Murphy, M. P., Bachstetter, A. D., . . . Norris, C. M. *Targeting astrocytes ameliorates neurologic changes in a mouse model of Alzheimer's disease*. *The Journal of neuroscience*, 2012. **32**(46): p. 16129-16140.

59. Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., . . . Goldman, S. A. *A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β* . *Science translational medicine*, 2012. **4**(147): p. 147ra111-147ra111.
60. Aki, Ö. E. *Alzheimer demansı için yeni tanı ölçütleri ve biyobelirteçler*. *Psikiyatride Güncel*, 2013. **3**(3): p. 194-206.
61. Kızıl, E. T. Ö. *Alzheimer Hastalığında klinik seyir ve değerlendirme*. *Psikiyatride Güncel*, 2013. **3**(3): p. 207-215.
62. Yavuz, B. B. *Geriatrik Değerlendirme ve Testler*. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2007. **14**(1): p. 5-17.
63. Birliği, A. P. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013: p. 291-327.*
64. Öztürk, M. O. & Uluşahin, N. A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 2015: p. 485-510.
65. Wippold, F. J., Brown, D. C., Broderick, D. F., Burns, J., Corey, A. S., Deshmukh, T. K., . . . Jurgens, J. S. *ACR appropriateness criteria dementia and movement disorders*. *Journal of the American College of Radiology*, 2015. **12**(1): p. 19-28.
66. Tihan, A. K. *Alzheimer Hastalığı tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin kullanımı*. *Psikiyatride Güncel*, 2013. **3**(3): p. 224-232.
67. Schneider, L. S. *Antidementia drugs*. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9. Baskı, 2009: p. 4119-4130.
68. Cankurtaran, E. Ş. *Demans Tedavisi*. *Temel Psikofarmakoloji'de, Türkiye Psikiyatri Derneği yayınları*, 2010: p. 905-916.
69. Waite, L. M. *Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed?* *Australian prescriber*, 2015. **38**(2): p. 60.
70. Stahl, S. M. *Donepezil*. *Psikofarmakolojinin Temelleri, Reçete Rehberi.*, Güncellenmiş Baskı, Cambridge University Press; 2006: p. 77-81.
71. Stahl, S. M. *Rivastigmin*. *Psikofarmakolojinin Temelleri, Reçete Rehberi*. Güncellenmiş Baskı, Cambridge University Press; 2006: p. 405-408.
72. Winblad, B., Cummings, J., Andreasen, N., Grossberg, G., Onofrj, M., Sadowsky, C., . . . Lane, R. *A six - month double - blind, randomized, placebo - controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule*. *International journal of geriatric psychiatry*, 2007. **22**(5): p. 456-467.
73. Stahl, S. M. *Rivastigmin*. *Psikofarmakolojinin Temelleri, Reçete Rehberi*. Güncellenmiş Baskı, Cambridge University Press; 2006: p. 157-161.
74. Stahl, S. M. *Dementia and it's treatment*. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, 3. Baskı, Cambridge Medicine; 2008: p. 899-944.
75. Farlow, M. R. *NMDA receptor antagonists. A new therapeutic approach for Alzheimer's disease*. *Geriatrics*, 2004. **59**(6): p. 22-27.
76. Stahl, S. M. *Memantin*. *Psikofarmakolojinin Temelleri, Reçete Rehberi*. Güncellenmiş Baskı, Cambridge University Press; 2006: p. 281-284.
77. Behl, C. (2005). *Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy* *Alzheimer's Disease* (pp. 65-78): Springer.

78. Karran, E. & Hardy, J. *Anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease—are we on the right road?* New England Journal of Medicine, 2014. **370**(4): p. 377-378.
79. Çelik, M. & Aki, Ö. E. *Demans hastalarında antipsikotik kullanımı nasıl olmalıdır?* Psikiyatride Güncel, 2013. **3**(3): p. 233-243.
80. Seitz, D. P., Adunuri, N., Gill, S. S., Gruneir, A., Herrmann, N. & Rochon, P. *Antidepressants for agitation and psychosis in dementia.* Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2**.
81. Banerjee, S. *The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action.* London: Department of Health, 2009.
82. Lonergan, E., Luxenberg, J., Colford, J. & Birks, J. *Haloperidol for agitation in dementia.* Cochrane Database Syst Rev, 2002. **2**(2).
83. Lyketsos, C. G. & Olin, J. *Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment.* Biological psychiatry, 2002. **52**(3): p. 243-252.
84. Çakır, S. *Alzheimer Hastalığında depresyon ve antidepresanların kullanımı.* Psikiyatride Güncel, 2013. **3**(3): p. 244-250.
85. Nyth, A. L. & Gottfries, C. G. *The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study.* The British Journal of Psychiatry, 1990. **157**(6): p. 894-901.
86. Sultzer, D. L., Gray, K. F., Gunay, I., Berisford, M. A. & Mahler, M. E. *A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia.* The American Journal of Geriatric Psychiatry, 1998. **5**(1): p. 60-69.
87. Cakir, S. & Kulaksizoglu, I. B. *The efficacy of mirtazapine in agitated patients with Alzheimer's disease: A 12-week open-label pilot study.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2008. **4**(5): p. 963-966.
88. Roh, S.-G., Suzuki, Y., Gotoh, T., Tatsumi, R. & Katoh, K. *Physiological roles of adipokines, hepatokines, and myokines in ruminants.* Asian-Australasian journal of animal sciences, 2016. **29**(1): p. 1.
89. Parlee, S. D., Ernst, M. C., Muruganandan, S., Sinal, C. J. & Goralski, K. B. *Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α .* Endocrinology, 2010. **151**(6): p. 2590-2602.
90. Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., . . . Sinal, C. J. *Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism.* Journal of Biological Chemistry, 2007. **282**(38): p. 28175-28188.
91. Kaur, J., Adya, R., Tan, B. K., Chen, J. & Randeve, H. S. *Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis.* Biochemical and biophysical research communications, 2010. **391**(4): p. 1762-1768.
92. Chakaroun, R., Raschpichler, M., Klötting, N., Oberbach, A., Flehmig, G., Kern, M., . . . Dreßler, M. *Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity.* Metabolism, 2012. **61**(5): p. 706-714.
93. Pachynski, R. K., Zabel, B. A., Kohrt, H. E., Tejeda, N. M., Monnier, J., Swanson, C. D., . . . Edalati, A. *The chemoattractant chemerin suppresses melanoma by recruiting natural killer cell antitumor defenses.* The Journal of experimental medicine, 2012. **209**(8): p. 1427-1435.

94. Banas, M., Zabieglo, K., Kasetty, G., Kapinska-Mrowiecka, M., Borowczyk, J., Drukala, J., . . . Schroeder, J. M. *Chemerin is an antimicrobial agent in human epidermis*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e58709.
95. Monnier, J., Lewén, S., O'Hara, E., Huang, K., Tu, H., Butcher, E. C. & Zabel, B. A. *Expression, regulation, and function of atypical chemerin receptor CCRL2 on endothelial cells*. The Journal of Immunology, 2012. **189**(2): p. 956-967.
96. Öktem, Ö., Mental Durum Muayenesi, <http://www.itfnoroloji.org/semi2/mentalmuayene.htm> (Son Güncelleştirme Tarihi: 20.02.2009)
97. Gaudino, E. A., Geisler, M. W. & Squires, N. K. *Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder?* Journal of clinical and experimental neuropsychology, 1995. **17**(4): p. 529-535.
98. Patel, S., Shah, R. J., Coleman, P. & Sabbagh, M. *Potential peripheral biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease*. International Journal of Alzheimer's Disease, 2011.
99. Butcher, J. *Urine tests for Alzheimer's disease—are they fool's gold?* The Lancet Neurology, 2007. **6**(2): p. 106-107.
100. Lieberman, J., Schleissner, L., Tachiki, K. H. & Kling, A. S. *Serum α 1-antichymotrypsin level as a marker for Alzheimer-type dementia*. Neurobiology of aging, 1995. **16**(5): p. 747-753.
101. Kızıllarlanoğlu, M. C., Kara, Ö., Yeşil, Y., Kuyumcu, M. E., ÖZTÜRK, Z. A., Cankurtaran, M., . . . Halil, M. G. *Alzheimer disease, inflammation, and novel inflammatory marker: resistin*. Turkish journal of medical sciences, 2015. **45**(5): p. 1040-1046.
102. Mayeux, R. *Biomarkers: potential uses and limitations*. NeuroRx, 2004. **1**(2): p. 182-188.
103. Radebaugh, T. & Khachaturian, Z. *Consensus report of the Working Group on: molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease*. Neurobiology of aging, 1998. **19**(2): p. 109-116.

EK-1: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

Etkinlikler	Bağımsız (1 Puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK.	Bağımlı (0 puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR.
Banyo yapma	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sırt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremiteler gibi) yıkanması için yardım alıyor.	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor.
Giyinme	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
Tuvalet yapma	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor.	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor.
Transfer	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor.	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı.
Kontinans	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut.	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut.
Beslenme	Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç.

EK-2: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

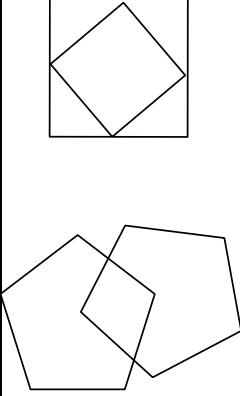
Telefonu Kullanabilme	Puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
Alışveriş	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
Yemek Hazırlama	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
Ev Temizliği	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
Çamaşır	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
Yolculuk	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İlaçlarını Kullanabilme Sorumluluğu	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
Mali İşler	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
Toplam Puan	/17

EK-3: Mini Nütrisyonel Değerlendirme

	0	1	2	3	Puan
BMI	<19	19-21	21-23	>23	
Kilo kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	Yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (Sindirim problemi, çiğneme veya yutma problemi)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
Toplam Puan					

EK-4: Mini Mental Test

	Soru	Cevap	Puan	
Oryantasyon	Tarih		1	
	Gün		1	
	Ay		1	
	Mevsim		1	
	Yıl		1	
	Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1	
	Kaçıncı kattayız		1	
	Bulduğunuz şehrin adı		1	
	Ülkenin adı		1	
	Cumhurbaşkanımızın adı		1	
Hafıza (Kayıt Etme)	Şu kelimeleri tekrarlayın Mavi, şahin, lale			
	Hemen hatırlama		3	
	Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın. Kaç tekrarda öğrendi? (Skor yok)			
Dikkat ve Hesaplama	100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93 86 79 72 65 veya Dünya kelimesini hecele Şimdi geriden başlayarak hecele (Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır)		5	
Hatırlama	Daha önce verilen üç kelimeyi hatırlama		3	
Lisan	Gösterilen cisimlerin adları Kalem Saat		1 1	
	Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste "Sen gidersen, ben de giderim"		1	
Motor Fonksiyon ve Algılama	Verilen direktifleri izleme Kağıdı sağ elinle al İkiye katla Masaya koy		1 1 1	
	Alttaki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste Eğitimsiz ise testi yapan okur, hasta söyleneni yapar Gözlerini kapa		1	
	Alttaki bölüme bir cümle yazmasını iste, Eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler		1	

	Alttağı şekli kopye etmesini iste, Eğitimsiz ise, içiçe iki kare şekli çizdirilir		1	
Toplam Puan			30	

EK-5: Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Aşğıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.			
1.	Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	Hayır	1 Puan
2.	Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	Evet	1 Puan
3.	Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	1 Puan
4.	Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	Evet	1 Puan
5.	Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	Hayır	1 Puan
6.	Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	Evet	1 Puan
7.	Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	Hayır	1 Puan
8.	Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	Evet	1 Puan
9.	Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	Evet	1 Puan
10.	Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	Evet	1 Puan
11.	Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	Hayır	1 Puan
12.	Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	Evet	1 Puan
13.	Enerji dolu musunuz?	Hayır	1 Puan
14.	Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	Evet	1 Puan
15.	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	Evet	1 Puan
Toplam			

EK-6: Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Gündelik problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmeye, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür.

Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir .	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans görülür.



EK-7: Global Detoriasyon Skalası (GDS)

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

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

EK-8: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

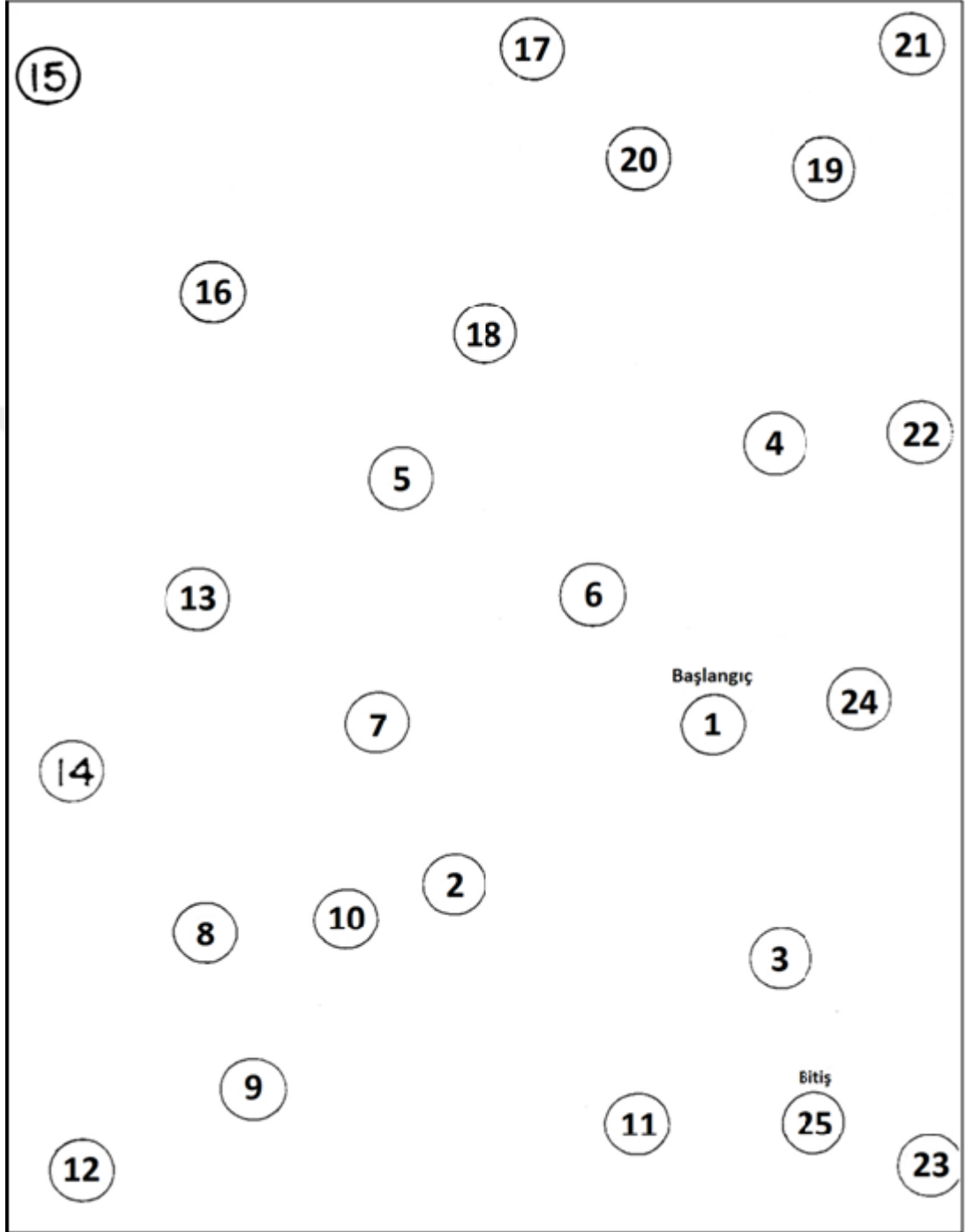
İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

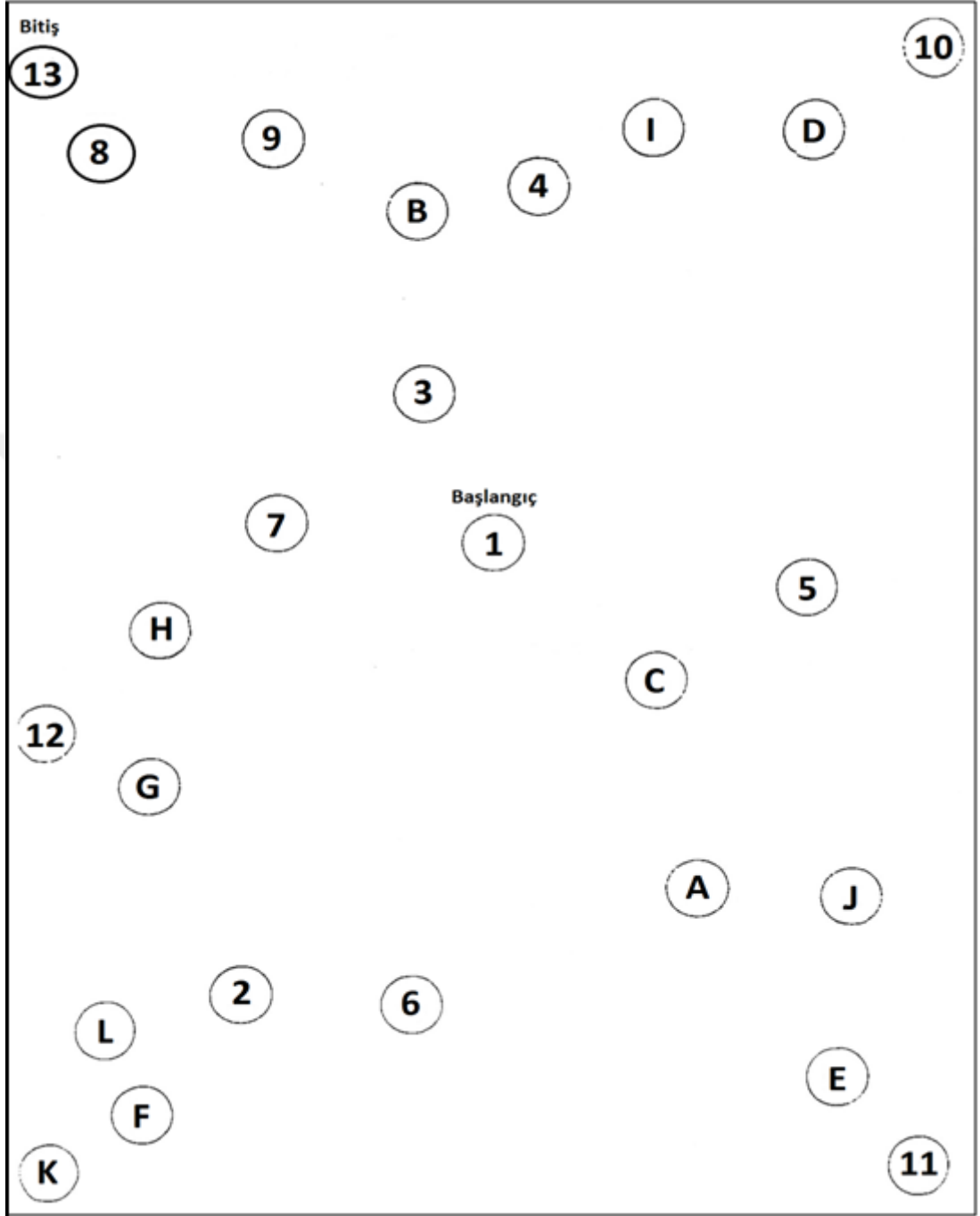
GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)					PUAN
<p>Küp Kopyalama</p>		<p>Çevresi Rakamlar Kollar</p> <p>[] [] []</p>					___/5
ADLANDIRMA							
<p>[]</p>		<p>[]</p>		<p>[]</p>		___/3	
BELLEK							
<p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p>		BURUN	KADIFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Puan yok
1. deneme							
2. deneme							
DİKKAT							
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[] 2 1 8 5 4					___/2
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[] 7 4 2					
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.							
LİSAN							
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]					___/2
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[] _____ N ≥ 11 kelime					___/1
SOYUT DÜŞÜNME							
Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.		[] tren - bisiklet	[] saat - cetvel				___/2
GEÇİKMELİ HATIRLAMA							
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADIFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
Kategori ipucu		[]	[]	[]	[]	[]	
Çoklu seçmeli ipucu							
YÖNELİM							
[] Gün		[] Ay	[] Yıl	[] Gün adı	[] Yer	[] Şehir	___/6
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						TOPLAM	___/30
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz							

EK-9: İz Sürme Testi

A



EK-10: İz Sürme Testi B



EK-11: Sayı Menzili Testi

	Ileri		Geri
2-5-1		5-2	
7-1-3		3-8	
3-9-2-7		6-2-9	
1-5-3-9		3-8-4	
4-8-5-7-3		2-6-1-9	
9-6-4-7-1		3-7-4-2	
7-6-8-5-9-3		9-1-3-5-7	
9-1-7-3-8-2		2-7-3-8-1	
7-1-9-4-6-3-5		4-7-5-1-8-6	
3-9-8-2-5-1-6		2-5-3-9-1-4	

(Normali: ileri doğru 7-8, geriye doğru bundan 2 eksik)

EK-12: Kategorik Akıcılık Testi

Kategorik Akıcılık Testi (Hayvan Adlandırma): (1 dakika içinde aklınıza gelen tüm hayvanları sayınız)

Hayvanlar			
İlk 15 saniye		Üçüncü 15 saniye	
İkinci 15 saniye		Dördüncü 15 saniye	