

2018

YÜKSEK LİSANS TEZİ

A.D. ÇELİKÇEKEN

T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**



**TİROİD HORMON PROFİLİ VE KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS

Ayça Derya ÇELİKÇEKEN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özlem YAVUZ

BALIKESİR - 2018

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



TİROİD HORMON PROFİLİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ

YÜKSEK LİSANS

Ayça Derya ÇELİKÇEKEN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özlem YAVUZ

BALIKESİR - 2018

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TİROİD HORMON PROFİLİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayça Derya Çelikçeken

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi - Başkan

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Doç. Dr. Tuncay KÜME
Dokuz Eylül Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlem YAVUZ

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2012/77 nolu proje ile desteklenmiştir.

BALIKESİR - 2018



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan

**“TİROİD HORMON PROFİLİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ”**


başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29 / 06 / 2018

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Başkan


Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Tıncay KUME
Dokuz Eylül Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri komisyonu tarafından imzalanarak
20/07/2018 tarihinde teslim edilmiştir.


Doç. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI
Enstitü Müdürü V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim (20/07/2018).

Ayça Derya ÇELİKÇEKEN



TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden, kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren sevgili tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özlem YAVUZ'a, tezimin deney aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Adnan Adil HIŐMİOĞULLARI'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yer alan olguların tanısı ve yönlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen BAÜN Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tunay KARLIDERE ve Araş. Gör. Sayın Dr. Merve ŞAHİN CAN'a, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Bahar KEYİK'e, S.B. Balıkesir Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniğinde görevli Sayın Uzman Dr. Zeliha AYHAN'a teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar çalışmaları esnasında desteklerini gördüğüm biyokimya laboratuvarı çalışanı arkadaşlarıma ve teknik desteğini esirgemeyen diyetisyen arkadaşım Hayrettin KARA'ya ve yüksek lisans yoldaşım, Sevgili ablam Gökçen AVCI AYTAV'a teşekkür ederim.

Uzun zaman alan bu süreçte manevi desteklerini hiç esirgemeyen canım aileme, zorlandığım anlarda beni tekrar tekrar yüreklendiren sevgili eşim Şerafettin Ersen ÇELİKÇEKEN'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nörodegeneratif Hastalıklar: Tanım ve Sınıflandırma.....	3
2.2. Demans Sendromları: Tanım ve Sınıflandırma.....	5
2.2.1. Hafif Kognitif Bozukluk.....	6
2.2.2. Parkinson Hastalığı Demansı.....	8
2.2.3. Frontotemporal Demans.....	8
2.2.4. Lewy Cisimcikli Demans.....	9
2.3. Vasküler Demans.....	9
2.3.1. Epidemiyoloji.....	9
2.3.2. Patoloji ve Sınıflandırma.....	10
2.3.3. Radyolojik Bulgular.....	11
2.3.4. Klinik Tanı.....	11
2.3.5. Tanı Kriterleri.....	12
2.3.6. Ayırıcı Tanı.....	14
2.4. Alzheimer Hastalığı: Tanımı.....	14
2.4.1. Epidemiyoloji.....	14
2.4.2. Risk Faktörleri.....	14
2.4.3. Genetik.....	14
2.4.4. Patoloji.....	15
2.4.5. Klinik Belirtiler.....	16
2.4.6. Klinik Tanı.....	18
2.4.7. Tanı Kriterleri.....	20
2.5. Bilişsel Fonksiyonlara Etki Eden Faktörler.....	22
2.5.1. Bilişsel Fonksiyonlar ve Hormonlar Arasındaki İlişki.....	22

2.5.2. Bilişsel Fonksiyonlar ve Tiroid Hormonları Arasındaki İlişki.....	23
2.6. Tiroid Hormonları.....	23
2.6.1. Tiroid Bezi: Anatomi, Histoloji ve Tiroid Hormon Sentezi.....	23
2.6.2. Tiroid Hormonlarının Salgılanması ve Taşınması.....	25
2.6.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri.....	28
2.6.4. Tiroid Hormon Bozuklukları.....	29
2.6.5. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	32
3.2. Etik Açıklamalar.....	32
3.3. Araştırmada Örneklem.....	32
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	33
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması.....	33
3.6. Kullanılan Gereçler.....	33
3.7. Kan Analizleri.....	34
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	36
4. BULGULAR.....	38
4.1. Demografik Özellikler.....	38
4.2. Minimental Test (MMT).....	38
4.3. Tiroid Hormon Düzeyleri.....	40
4.3.1. Serum sT3 Düzeyleri.....	41
4.3.2 Serum sT4 Düzeyleri.....	41
4.3.3. Serum TSH Düzeyleri.....	42
4.4. Korelasyon ve Regresyon Analizleri.....	43
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	70
EK-2. HASTA BİLGİ FORMU.....	73
EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI GRUP)...	74
EK-4. ETİK KURUL RAPORU.....	78
EK-5. ÖZGEÇMİŞ.....	81

ÖZET

Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki

Dünyada görülme sıklığı giderek artan demans sendromları, hem ekonomik, hem de hasta bakımı konusunda zorlukların yaşandığı hastalıklar listesinde ilk sıralarda yer almaktadır. Alzheimer hastalığı (AH), yaşın ilerlemesiyle en sık karşılaşılan demans nedenlerinin başında gelmektedir. AH ve diğer demans çeşitlerinin patogenezinde tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerle ilgili giderek artan kanıtlar mevcuttur. Tiroid hormonlarının bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynadığı ve tiroid disfonksiyonunun yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte önceki çalışmalar, demanslı hastalarda tiroid hormon düzeyleri ve bilişsel performans arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar alındığını da göstermektedir. Bu çalışmada, demanslı ötiroid hastalarda, tiroid hormon düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya AH'li 24 hasta, VD'li 9 hasta ile yaş ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu, demansı olmayan 24 kontrol olgu dahil edildi. Tüm olgularda kranial MRG incelemesi yapıldı. Bilişsel performans, MMT ile değerlendirildi. Yirmidört puandan daha düşük bir MMT değeri bilişsel bozukluk olarak kabul edildi. Olası AH tanısı, NINCDS-ADRDA kriterlerine göre; olası VD tanısı ise NINDS-AIREN kriterlerine göre konuldu. Serum sT3, sT4, TSH, TPO Ab ve Tg Ab seviyeleri kemilüminesans immünoenzimatik yöntemle çalışıldı. Çalışmada elde edilen verilerin analizleri, SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. AH'li ötiroid hastalarda sT3, sT4 ve TSH düzeylerinin kontrol grubundakilerden çok farklı olmadığı; VD'li ötiroid hastalarda ise sT4 ve TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. AH grubunda, serum sT4 düzeylerinin bilişsel fonksiyonlar için önemli bir belirleyici olduğunu gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçları, Alzheimer'li ötiroid hastalarda, referans aralığındaki sT4 düzeylerindeki bir artışın MMT skorunu da artırdığı, dolayısı ile demans olasılığını azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak demanslı hastaların hipotiroidi subklinik hipotiroidi açısından değerlendirilmesinin, hastalığın önlenmesi, takibi ve tedavi sürecine önemli katkıları olacağı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, tiroid hormonları, vasküler demans.

ABSTRACT

Thyroid Hormone Profile and Its Relation with Cognitive Functions

Dementia syndromes which are increasingly incidence in the world, are in the first place on the list of illnesses where both economic and patient care difficulties are experienced. Alzheimer's Disease (AD) is one of the most common causes of dementia with the ageing process. There are increasing evidence on changes of thyroid function in the pathogenesis of AD and other dementia types. It is indicated that the thyroid hormones have a significant role in cognition and thyroid dysfunction increases with age. However, previous studies have also shown that conflicting results exist between thyroid hormone levels and cognitive performance in demented patients. In this study, we aimed to investigate the relationship between thyroid hormone levels and cognitive functions in patients with both dementia and euthyroid syndromes.

Twenty-four patients with AD, 9 patients with VD, and 24 non-demented controls with related-age and gender were included in the study. All cases were exposed to cranial MRI. Cognitive performance was evaluated on MMSE Test. A MMSE score of less than twenty-four points was considered cognitive impairment. Potential AD diagnosis according to NINCDS-ADRDA criterias; potential VD diagnosis was based on NINDS-AIREN criterias. Serum fT3, fT4, TSH, thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody levels were studied by chemiluminescence immunometric method. Analyzes of the data obtained in the study were made using the SPSS 15.0 statistical program. The levels of fT3, fT4 and TSH in euthyroid patients with Alzheimer were not significantly different from those in the control group; in euthyroid patients with VD, fT4 and TSH levels were found to be higher. In the AH group, serum fT4 levels were an important predictor of cognitive function. The results of our study suggest that an increase in fT4 levels in the reference range in Alzheimer's euthyroid patients also increases the mini mental test score and therefore reduces the likelihood of dementia. In conclusion, evaluation of dementia patients for subclinical hypothyroidism may be an important contribution to the treatment process of patients.

Keyword: Alzheimer's disease, thyroid hormones, vascular dementia.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Alzheimer's Disease
PH	: Parkinson Hastalığı
HH	: Huntington Hastalığı
AH	: Alzheimer Hastalığı
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
LCD	: Lewy Cisimcikli Demans
HKB	: Hafif Kognitif Bozukluk
FTD	: Frontotemporal Demans
LC	: Lewy Cisimcikleri
VD	: Vasküler Demans
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
HIS	: Hachinski İskemik Skoru
NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
ADDTC	: Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers
NINDS-AIREN	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NFY	: Nörofibriler Yumaklar
AP	: Amiloid Plaklar
A β	: Amiloid Beta
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
TSH	: Tirotropin Uyarıcı Hormon
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
IO3-	: İodat
I-	: İodid

MIT	: Mono-iyodotirozin
DIT	: Di-iyodotirozin
T4	: Tetra-iyodotironin
T3	: Tri-iyodotirozin
D1	: Tip 1 deiyonidaz
D2	: Tip 2 deiyonidaz
D3	: Tip 3 deiyonidaz
rT3	: Reverse Tri-iodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
fT3	: Free T3
fT4	: Free T4
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
BH	: Büyüme Hormonu
IGF-1	: İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
TH	: Tiroid Hormonları
THR	: Tiroid Hormon Reseptörleri
TPO Ab	: Tiroid Peroksidaz antikor
Tg Ab	: Tiroglobulin antikor
BMI	: Vücut Kütle İndeksi
MMT	: Mini Mental Test
ESR	: Sedimentasyon Hızı
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HPLC	: Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
SSS	: Santral Sinir Sistemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Alzheimer Hastalığının Klinik Evreleri.....	17
Şekil 2.2. Tiroid Folikülleri.....	24
Şekil 2.3. Tiroid Hormon Sentezi.....	25
Şekil 2.4. Tiroid Hormon Salgısının Uyarılma Mekanizması.....	26
Şekil 2.5. Tiroid Hormonlarının Kana Salınımı.....	27
Şekil 4.1. Ortalama Eğitim Süreleri (Yıl) Açısından Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması.....	39
Şekil 4.2. Ortalama MMT Açısından Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.3. Ortalama sT3 Düzeylerine Göre Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması..	41
Şekil 4.4. Ortalama sT4 Düzeylerine Göre Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması..	42
Şekil 4.5. Ortalama Serum TSH Düzeylerine Göre Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması.....	42

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Demans Sendromlarının Sınıflandırılması.....	6
Tablo 2.2. Demans Öncesi Kognitif Bozukluk İçin Farklı Tanımlar.....	7
Tablo 2.3. Muhtemel Vasküler Demans Tanısı İçin NINDS-AIREN Kriterleri.....	13
Tablo 2.4. Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri.....	21
Tablo 4.1. Grupların Demografik Özellikleri.....	39
Tablo 4.2. Çalışma Gruplarında Tiroid Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.3. Alzheimer Hastalığı Grubunda Korelasyon Analizi Sonuçları.....	43
Tablo 4.4. Kontrol Grubunda Korelasyon Analizi Sonuçları.....	44
Tablo 4.5. Alzheimer Hastalığı Grubunda Regresyon Analizi Sonuçları.....	45

1. GİRİŞ

Yaşam koşullarının düzeltilmesi, çeşitli salgın hastalıkların tedavisi veya kontrol edilebilir hale getirilmesi ile insan ömrü uzamıştır. Bu durum, yaşlılıkla ilgili hastalıkların prevalansında artışa neden olmaktadır (Selekler, 2009a). İlerleyen yaş ile birlikte yaşlılık çağı hastalıkları da önem kazanmış ve ülkeleri hem ekonomik, hem de sosyal yönden çözümler bulmaya yönlendirmiştir (Keskin ve ark., 2016). Uluslararası literatürde yaşlılık, 65 yaş ve üzeri olarak kabul edilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre; yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 2012 yılında %7.5 iken, 2016 yılında %8.3'e (yaklaşık 6 milyon 700 bin kişi) yükselmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni, 16 Mart 2017).

Yaşlılıkta en sık karşılaşılan hastalıklardan biri, demanstır. Demans ile karşılaşma, yaşın ilerlemesiyle artmasına rağmen bu durum normal yaşlanmanın bir özelliği değildir. En sık karşılaşılan demans tipi ise Alzheimer tipi demanstır (Kudiaki, 2010). Alzheimer Hastalığı (AH); beynin limbik sistem, neokorteks ve bazal ön beyin bölgelerinde nöritik plaklar, nörofibriler yumaklar ve tau proteinleri oluşumunun patolojik olarak eşlik ettiği, nöronların kaybı ile karakterize edilen merkezi sinir sisteminin (MSS) dejeneratif bir bozukluğudur (Zhang ve ark., 2012). AH, bellek kusurunun ön planda olduğu bir demans türüdür. Bu nedenle, bellek yakınması olan kişilerin AH olup olmadığını belirleyebilmek, oldukça önem taşımaktadır (Kudiaki, 2010). Bu da demansın yaşlı popülasyonda sık rastlanan bir hastalık olmasına rağmen hasta yakınları ve birinci basamak hekimleri tarafından sıkça gözden kaçırılmasına neden olmaktadır (Dugu ve ark., 2003). Hekimler açısından önemli olan, yaşlanmanın doğal sonucu niteliğindeki kognitif değişimlerin bittiği, demansın belirtilerinin başladığı noktayı tespit etmektir (Marquis ve ark., 2002). Bireyin normal yaşından ve eğitim durumundan beklenenin ilerisinde, ancak demans sınırına ulaşmamış bellek bozuklukları hafif kognitif bozukluk (HKB) olarak isimlendirilir (Cankurtaran ve Arıoğul, 2004). HKB, normal yaşlanmanın getirdiği bilişsel azalma ile hafif demans arasında yer alan bir klinik sendromdur ve çok erken evre demansların bir kısmının ortaya çıkmış şeklidir (Cankurtaran ve Arıoğul, 2004).

Gerek HKB ve gerekse demansın olabildiğince erken evrede teşhis edilmesi, hastalığın tedavi edilebilir ikincil nedenlerinin tespit edilip ortadan kaldırılabilmesi için önemlidir (Wimo ve Winblad, 2001).

AH'nin başlamasını geciktirecek ya da önleyecek yeni yöntemler bulunmadıkça, 65 yaşın üzerindeki birçok kişide demans gelişerek kişisel bir problem ve aile üyeleri için ciddi sorunlar yaratmasının yanı sıra, aşırı bir toplumsal ve ekonomik yük oluşturacaktır (Sevinçok, 2003).

Tiroid hormonları (TH), gebelik döneminde, MSS'nin normal fizyolojik ve morfolojik gelişimi için önemlidir (Kaba, 2013).

Subklinik ve aşikar tiroid hastalıklarının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri olduğuna dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; çalışmaya katılan hasta sayıları, hasta takip sürelerinin farklı olması ve çalışılan hasta grubunda hastalığın evresinin farklı olması gibi çeşitli nedenler bu çelişkilere neden olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; tiroid hormon düzeylerinin, çağımızın hastalığı olan Alzheimer tipi demansın gelişmesindeki rolünün ve erken tanıya katkılarının olup olmadığının araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nörodejeneratif Hastalıklar: Tanım ve Sınıflandırma

Nörodejeneratif hastalıklar, zihinsel işlevlerin alt yapısını oluşturan limbik ve asosiyasyon alanlarında, sıklıkla kendine özgü patolojik izi bırakarak [Örneğin; AH'da senil plak ve nörofibriler yumaklar, Lewy cisimcikli demans'da (LCD) Lewy cisimcikleri (LC)], bu bölgelerde nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açar ve işlevini bozar (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

Nörodejeneratif hastalıklar, aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

■ Demans Sendromları

İlerleyici demanslar

- Diffüz serebral atrofi
 - Alzheimer hastalığı
 - Non-Alzheimer
 - Lewy-body demans
- Kortikal atrofi
 - Picks hastalığı
 - Mesolimbokortikal demans (non-Alzheimer)
 - Thalamik dejenerasyon

Diğer nörolojik anomalilerle birlikte olan ilerleyici demanslar

- Huntington hastalığı
- Diğer demanslar & Chorea hastalıkları
- Kortiko-Striato-Spinal dejenerasyon & demans – Parkinson - ALS kompleks (Guam ALS/Parkinsonizm-Demans kompleksi)
- Kortiko-bazal-ganglionik dejenerasyon
- Dentato-rubro-pallido-luysian dejenerasyon
- Serebro-serebellar dejenerasyon
- Lewy-body hastalığı
- Polyglucosan body hastalığı

■ Denge Bozuklukları

- Parkinson hastalığı
- Striato-nigral dejenerasyon
- Striato-nigral dejenerasyon. & otonom yetmezlik
- Progressive supranükleer palsy
- Distoni muskularum deformans
- Restrikted Distoni (Spa-Torticollis & Meige)
- Gilles de la Tourette Sendromu
- Hallervorden-Spatz hastalığı
- Acanthosis chorea

■ İlerleyici Ataksi Sendromları

- Spinal ataksi (Freidrex ataxia, non-Freidrex ataxia)
- Serebellar ataksi (ailesel & geç başlangıçlı)
- Komplike serebellar ataksi (Olivo-ponto-cerebellar atrophy (MSA), Gertsman-Straussler-Sheinker hastalığı, Machado-Joseph hastalığı)
- Paraneoplastik & alkole bağlı ataksi

■ İlerleyici Güçsüzlük Atrofi Sendromları

- Duyusal değişiklikler olmadan (İlerleyici SMA, ALS, ilerleyici bulbar palsi, primer lateral skleroz, herediter ilerleyici atrofi & spastik parapleji)
- Duyusal değişiklikler ile birlikte [HSN, HMSN (CMT, Dejerene Sottas, Refsum Hastalığı)]

■ Amyotrofi olmayan Spastik Parapleji Sendromları

- Hereditary spastik parapleji
- Primer lateral skleroz

■ İlerleyici Körlük veya Oftalmopleji Sendromları

- Leber's optik atrofi
- Retinitis pigmentosa
- Karne-Sayer Sendromu
- Stanford Hastalığı

2.2. Demans Sendromları: Tanım ve Sınıflandırma

Demans, Türkçe sözlük karşılığı olarak 'bunama' anlamına gelmektedir. Ancak demans klinik olarak tanımlandığında, MSS'nin hasarlanması sonucu ortaya çıkan, birden çok bilişsel fonksiyon (konuşma, yemek yeme, öğrenilmiş beceriler, kendine bakım gibi) bozukluğunu içeren; günlük yaşam aktivitelerinde fark edilir gerilemeye neden olan, bilinç bulanıklığının bulunmadığı, kalıcı ve ilerleyici bir tablodur (Gürvit, 12 Mayıs 2010). Demansı normal yaşlanmadan ayıran en önemli özellik ise ilerleyici olmasıdır.; 65 yaş üzerindeki kişilerin %5'inde demans belirtileri izlenir. Yaş ile birlikte bu oran da artar; 80 yaş ve üzerinde bu oran %20'ye ulaşır (Rossor, 1991; Koçer, 1999).

Demansa neden olan çeşitli risk faktörleri şunlardır:

- ✓ İleri yaş
- ✓ Ailede diğer demanslı kişilerin varlığı
- ✓ Apolipoprotein E, ε4 allelinin varlığı
- ✓ 14. ve 21.kromozomdaki bazı otozomal dominant geçişli mutasyonlar
- ✓ Kafa travmaları
- ✓ Kişilik bozukluğu, depresyon
- ✓ Düşük sosyo-ekonomik düzey (Koçer, 1999)

Demans, öncelikle primer ve sekonder demanslar olarak 2 gruba ayrılır (Tablo 2.1.);

Primer Demans: En büyük bölümü oluşturan primer demanslar, demansa neden olan MSS'nin nörodejeneratif hastalıklarının alt grubunu oluşturur (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

Sekonder Demans: Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bazı hastalıklar, mutad klinik gösterilerinin yanı sıra demansa da neden olabilir. Sekonder demansların en sık nedeni, vasküler demanstır (VD) (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

Tablo 2.1. Demans sendromlarının sınıflandırılması (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

Primer (Dejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı Lewy cisimcikli demans Fronto-temporal demans FTD-davranışsal varyant İlerleyici tutuk afazi Semantik demans FTD-ALS Hareket bozukluğuyla birlikte Parkinson hastalığı demansı Kortiko-bazal dejenerasyon Progresif supranükleer paralizi Huntington hastalığı Multi-sistem atrofiler Wilson hastalığı Nöroakantositoz Prion hastalıkları Creutzfeldt-Jacob hastalığı Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı Fatal familyal insomni Çeşitli pediyatrik demanslar Kufs hastalığı Metakromatik lökodistrofi Gaucher hastalığı Niemann-Pick hastalığı Diğer ender demanslar Limbik demans Poliglukozan cisimcik hastalığı Arjirofilik tahıl hastalığı	Vasküler demans Multi-infarakt demans Binswanger hastalığı Stratejik infarakt demansı CADASIL Normal basınçlı hidrosefali Toksik-metabolik demanslar Wernicke-Korsakoff hastalığı B ₁₂ vitamin eksikliği Hipotiroidi Kronik karaciğer hastalığı Organik çözücülere maruz kalma İlaçlar İnfeksiyonlar Herpes simpleks ensefaliti Nörosifilis Kronik menenjitler HIV-demans kompleksi Whipple hastalığı Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar Neoplastik durumlar Subdural hematom Otoimmün-inflammatuvar hastalıklar Multipl skleroz Behçet hastalığı Paraneoplastik limbik ensefalit VGKC ve NMDAR kanalopatileri Granülatöz anjitis Primer sinir sistemi vaskülit NAIM sendromu

Demans sendromunu oluşturan hastalıklar, zihinsel işlevlerin alt yapısı olan bölgeleri (limbik ve asosiyasyon alanları) hasarlar. Dolayısıyla unutkanlık, konuşma bozukluğu, yön bulma güçlüğü, yargılama-problem çözme güçlükleri, tanıma bozukluğu, el becerilerinde bozukluk, kişilik değişiklikleri, anksiyete, disfori, hezeyan ve halüsinasyonlar gibi belirtiler ortaya çıkar (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

2.2.1. Hafif Kognitif Bozukluk

Hafif kognitif bozukluk (HKB); normal yaşlanma ile demans olarak tanımlanan nörodejeneratif hastalık arasında bir bölge oluşturan ve bilişsel anlamda yıkımların bulunduğu, ancak günlük aktivitelerde sorunların olmadığı klinik bir tablodur (Selekler, 2009b). Bu evrede kişi, yaşın ilerlemesiyle normal bir yaşlanma dönemine girmiş olabileceği gibi, ortaya çıkan belirtiler demansı işaret ediyor da

olabilir (Selekler, 2004). Aynı zamanda bu evre, demans gelişimi için riskin arttığı bir evredir (Chertkow, 2002; Petersen ve ark., 1997; Petersen ve ark. 1999). HKB kavramının tanımlanmasından önce, yaşlıların bellek ve diğer kognitif güçlükleriyle ilgili farklı terimler kullanılmıştır (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Demans öncesi kognitif bozukluk için farklı tanımlar (Selekler, 2009b).

Kavram	Tanım	Kaynak
Selim Yaşlılık Unutkanlığı (Bening Senescent Forgetfulness)	Bellek yakınmaları	Kral (1962)
Yaşa Bağlı Bellek Bozukluğu (Age-Associated Memory Impairment)	Kognitif testler ile gösterilebilen bellek bozukluğu	Crook ve ark. (1986)
Geç Unutkanlık (Late Life Forgetfulness)	Spesifik bir bataryanın %50'den fazla testlerinde bozulma	Blackford ve LaRue (1989)
Hafif Kognitif Bozulma (Mild Cognitive Decline)	Bellek, öğrenme ve konsantrasyonda testler ile gösterilebilen bozulma	ICD-10 (1992)
Yaşa Bağlı Kognitif Bozulma (Ageing Related Cognitive Decline)	Kognitif işlerde objektif bozulma	DSMIV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4 th Edition) Levy ve ark. (1994)
Hafif Nörokognitif Bozulma (Mild Neurocognitive Decline)	Bellek, öğrenme, algısal, motor, dilsel ve idari işlev bozuklukları	DSMIV (1994)
Demanssız Kognitif Bozulma (Cognitive Impairment No Dementia)	Bellek bozukluğu ve düşük MMT skoru	Graham ve ark. (1997)
Hafif Kognitif Bozukluk (Mild Cognitive impairment)	Bellek bozukluğu yakınması, testlerde bozulma ve genel entelektüel işlevlerin normal olması	Petersen ve ark. (1999)

Yaşamın ilerleyen dönemlerinde çoğu birey, yeni bilgiler öğrenme ve var olan bilgileri hatırlamada güçlük çekebilir. Standart hafıza testlerinde yaşlı bireylerin tümü belirgin bir düşüş göstermezken, bu oran yaş ile birlikte artmaktadır.

Çalışmalarda bir veya daha fazla standart sapma gösteren bireylerin oranları, genç bireylerin normlarına göre 50-59 yaş arasında %39, 60-69 yaş arasında %50, 70-79 yaş arasında %63 ve 80 yaş üzerinde de %82 olarak bildirilmiştir (Bakar, 2002; Ritchie ve ark., 2001). Uzun yıllar sürebilecek HKB süreci, ilk olarak günlük yaşamı etkilemeyebilir. Nöropsikolojik testler, klinik değerlendirme ve zaman içerisinde izleme ile tanı konabilir.

HKB terimini ilk ortaya atan Mayo Klinik'ten Ronald Petersen ve arkadaşlarının (1999) tanımladığı tanı kriterleri şu şekildedir:

- ✓ Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek bozukluğu yakınması,
- ✓ Yaşa ve eğitime göre objektif bellek bozukluğu,
- ✓ Genel kognitif fonksiyonların geniş oranda korunmuş olması,
- ✓ Günlük yaşam aktivitelerinin büyük miktarda sağlam olması,
- ✓ Demans bulunmaması (Seleker, 2004).

2.2.2. Parkinson Hastalığı Demansı

Parkinson hastalığı (PH), uzun yıllar saf bir motor bozukluk olarak tanımlanmış ancak yakın zaman içinde non-motor bozukluklar ve bunlar içinde ağırlıklı bir yeri olan kognitif bozukluklar kaydedilmeye başlamıştır (Gürvit, 12 Mayıs 2010). PH, 65 yaş üzeri popülasyonda %1'lik prevalansa sahip nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın devam ettiği süreç içerisinde parkinsonlu hastaların %10-30'unda demans gelişmektedir (Koçer, 1999). Kortikal Lewy cisimciklerinin demans şiddetiyle korelasyon gösterdiği ve ana patolojik bulgu olduğu saptanmıştır (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

2.2.3. Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans (FTD), klinik olarak bellek, algı, uzamsal yetiler ya da becerilerin kaybından sonra ortaya çıkan erken davranışsal değişikliklerle karakterizedir (Neary ve ark., 1998). Bilinen diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi başlangıç sinisi ve ilerleyicidir (Neary ve ark., 1998). Beynin dejeneratif hastalıklarının hemen hemen tümü son dönemlerinde frontal işlev bozukluklarına yol

açarlar. Bununla birlikte, bazı hastalıklar frontal lobları erken dönemde ve seçici olarak tutarlar. FTD'ler, prefrontal korteksin fokal dejenerasyonu ile giden bir grup hastalıktır. FTD histopatolojisi, AH'de görülen senil plaklar ve nörofibril yumaklarının gözlenmediği birden çok klinik tablodan oluşur. En bilineni ancak oldukça az görüleni Pick hastalığıdır (Erkol ve Karaali Savrun, 2002). Pick hastalığı, tüm demanslı vakaların % 5-6'sını oluşturmaktadır. Sıklıkla presenil dönemde oluşur (Koçer, 1999).

2.2.4. Lewy Cisimcikli Demans

Lewy Cisimcikli Demans (LCD), klinik olarak parkinsonizm, sanrılar, varsanılar (özellikle görsel), dalgalı bir uyanıklık ve nöroleptik ilaçlara duyarlılık ile seyreden bir demans sendromu şeklinde tanımlanmıştır (McKeith ve ark. 1996; Sevinçok, 2003). LCD'si olan hastalar AH'lı vakalarla karşılaştırıldığında, bellek AH'de oldukça bozukken, görsel uzamsal işlevler ve yürütücü yetiler LCD'de daha bozuktur (Salmon ve ark., 1996; Sevinçok, 2003). Diffüz Lewy hastalığı, kortikal nöronlarda Lewy cisimciklerinin (LC) yaygın olarak görüldüğü motor ve psikiyatrik belirtilerle seyreden demansiyel bir hastalıktır. AH'den sonra demansla beraber yaygın kortikal serebral atrofinin en sık görüldüğü hastalıktır (Koçer, 1999). LCD'de nöropatolojik olarak tabloya adını veren intraselüler LC'ler başlıca özelliktir. LC'ler intranöronal, sitoplazmik, eozinofilik, sferik ve filamantöz, inklüzyon cisimcikleridir. LC'lerin temel bileşeni α -sinüklein isimli proteindir. LC'ler, α -sinükleinin anormal katlanması ve fosforilasyonu sonrasında oluşurlar (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

2.3. Vasküler Demans (VD)

İskemik, hemorajik ve hipoksik beyin lezyonları sonucu ortaya çıkan demanslar, vasküler demans (VD) olarak adlandırılır (Selekler, 2009c). Demans; etiyojisi komplike ve heterojen bir sendrom olup epidemiyolojik çalışmalarda %15-35 oranı ile VD, AH'den sonra ikinci en sık demans nedeni olarak görülmektedir (Tarkowski ve ark., 1999).

2.3.1. Epidemiyoloji

VD, AH'nin %20-25'i oranında görülmektedir.

- i. Epidemiyolojik çalışmaların bir kısmında VD' nin erkeklerde daha sık geliştiği gösterilmiştir (Rutinberg, 2001; Selekler, 2009c).

- ii. Gerek tanı ölçütlerindeki farklılıklara, gerekse inmenin ortaya çıkışında gözlenen coğrafi farklılıklara bağlı olarak dünyanın farklı bölgelerinde farklı prevalans oranları elde edilmiştir (Selekler, 2009c).
- iii. Yaşla birlikte görülme sıklığı da artar (Rocca ve ark., 1991; Selekler, 2009c).

2.3.2. Patoloji ve Sınıflandırma

VD patolojisi oldukça değişkenlik göstermekle birlikte, geliştiği lezyonlara göre sınıflama yapılabilir (Ellison ve ark., 1998);

➤ *Küçük damar hastalıkları:*

- Beyaz cevherin iskemik dejenerasyonu,
- Beyaz cevherde kribriform atrofi,
- Subkortikal nükleus ve beyaz cevherde laküner enfarktüs,
- Korteksin granüler atrofisi.

➤ *Büyük damar hastalıkları:*

- Çok yaygın veya multifokal enfarktüs,
- Kritik yerleşimli enfarktüsler.

➤ *Hipoperfüzyon lezyonları:*

- Hipokampal sklerozis,
- Laminar kortikal nekrozis.

➤ *Nadir lokal vasküler bozukluklar:*

- CADASIL (Subkortikal infarktılar ve lökoensefalopati ile serebral otozomal dominant arteriyopati),
- Serebral amiloidozis,
- Serebral vaskülitis,
- Antifosfolipid antikor sendromu.

Bir başka sınıflama ise nedenlerine göre yapılmaktadır:

- Kortikal vasküler demans: Esas olarak serebral korteksi etkileyen enfarktüse bağlı gelişir,
- Subkortikal vasküler demans: İskemik beyaz cevher zedelenmesine bağlı gelişir,
- Laküner demans: Multifokal enfarktüse bağlı gelişir.

2.3.3. Radyolojik Bulgular

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile demanslı hastalarda saptanabilen 3 ana tip vasküler lezyon vardır:

-Enfarktüsler: Esas olarak gri cevheri etkileyen iskemik lezyonlardır,

-Lakünler: Esas olarak derin gri cevheri etkileyen küçük iskemik nekroz odaklarıdır,

-Lökoariozis: Derin hemisferik beyaz cevherdeki iskemiye gösteren sinyal değişiklikleridir (Erdem ve Memiş, 2001).

2.3.4. Klinik Tanı

Demansın ani başlaması ve klinik seyrinin epizodik ilerleme veya dalgalanmalar göstermesi,

- Hipertansiyon ve koroner veya serebrovasküler hastalık bulgularının olması,
- Önceden geçirilmiş felç ya da geçici iskemik atak öyküsü veya fokal nörolojik bulgular,
- Radyolojik olarak enfarktüs veya diffüz beyaz cevher (Erdem ve Memiş, 2001),
- Serebrovasküler hastalığa bağlı akut/subakut başlangıç,
- Tekrarlayan yeni vasküler süreçlere bağlı olarak geçici konfüzyon ve buna eşlik eden nörolojik bulgular gözlenir,
- Düşmeler,
- Psödobulber ve piramidal tutuluş bulguları,
- Ortostatik hipotansiyon sıklıkla görülür (Selekler, 2009c).
- Kendiliğinden hatırlama işlevindeki bozukluğuna karşın kayıt süreci, dolayısı ile tanıyarak hatırlama uzun süre sağlam kalabilir (Selekler, 2009c). Alzheimer hastalığından farklı olarak bellek bozukluğunun az olması. AH ile karşılaştırıldığında VD'li hastalarda hafıza kayıplarının daha az olduğu, buna karşılık frontal lob fonksiyon kaybının ve apati gibi subkortikal patolojiyi yansıttığı düşünülen semptomların daha fazla olduğunu söyleyen yayınlar vardır (Chui ve ark., 1992 ; Roman ve ark., 1993).
- Zihinsel yavaşlama ve amaç belirleme, başlatma, planlama, organize etme, sıralama ve soyutlamadır (Desmond ve ark., 1999).
- Duygu durumu değişimleri, depresyon, kişilik değişimleri ve duygusal dalgalanmalar da yaygın olarak görülmektedir (Rockwood, 2002).

- Vasküler etkilenmeye bağlı olarak sol perisilviyan bölgede gelişebilen afazi nedeniyle yaşanan iletişim güçlükleri, dil ifadesini ve formülasyonunu bozabilir,
- Subkortikal iskemik hasarı olan kişilerde ise dizartri, motor güçsüzlük, yürüme bozukluğu, yürütücü işlev bozulmaları, dilin melodisi, tizliği, artikülasyon hızında değişimlerle karşılaşılr (Bayles ve Tomoeda, 2007).

2.3.5. Tanı Kriterleri

VD için çok sayıda yayınlanmış tanı kriterleri mevcuttur:

- HIS (*Hachinski İskemik Skoru*)
- ADDTC (*Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers*) kriterleri
- NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*) kriterleri
- DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition*) (Erdem ve Memiş, 2001).

Tablo 2.3.'de sunulan NINDS-AIREN kriterleri, "Muhtemel VD" tanısı içindir. İçine alma ve dışlama kriterleri açısından oldukça katı, bu nedenle duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü oldukça yüksek bir kriterler dizisidir (Gürvit, 12 Mayıs 2010).

Tablo 2.3. Muhtemel VD tanısı için NINDS-AIREN kriterleri
(Gürvit, 12 Mayıs 2010).

<p>1) Aşağıdaki dışlama kriterleri bulunmaksızın demansın mevcudiyeti: Bilinç bozukluğu, delirium, psikoz, nöropsikolojik muayeneyi engelleyecek nitelikte ağır afazi veya sensoryal-motor değişiklikler, kognitif değişiklikleri açıklayabilecek nitelikte sistemik veya beyin (AH gibi) hastalıkları.</p> <p>2) Serebrovasküler Hastalık</p> <p>3) 1 ve 2 arasında aşağıdaki şekilde bir ilişki: a) Saptanabilen bir inmeyi izleyen üç ay içinde başlayan demans b) Kognitif işlevlerin ani bozulması veya kognitif bozuklukların dalgalanan tarzda basamaklı ilerleyişi.</p> <p>Muhtemel VD tanısıyla uyumlu klinik özellikler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erken dönemde yürüyüş bozukluğu.2. Dengesizlik veya kendiliğinden düşme öyküsü.3. Erken dönemde, ürolojik nedenlerle açıklanamayan idrara sık çıkma, acele etme veya diğer üriner belirtiler.4. Psödobulber paralizi.5. Kişilik veya duyu durum değişiklikleri, abuli, depresyon, emosyonel inkontinans veya psikomotor retardasyon ya da yürütücü işlevlerde bozuklukları da içerecek şekilde diğer subkortikal bozukluklar. <p>VD tanısı ihtimalini azaltan özellikler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Beyin görüntülemesinde karşılık gelecek lezyonlar olmaksızın, bellek bozukluğu ve kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmanın erken dönemde mevcudiyeti.2. Kognitif bozukluk dışında diğer fokal nörolojik bulguların bulunmaması.3. BT veya MRG’de serebrovasküler lezyonların bulunmaması.

VD tanısında en sık karşılaşılan problemler;

- Hem AH, hem de Levy cisimcikli demans (mikst demans) olan hastalarda klinik özelliklerin VD'yi taklit edebileceği unutulmamalıdır (Erdem ve Memiş, 2001).
- Klinik tanı kriterlerinin net olmaması,
- Görüntüleme yöntemlerinde karşılaşılan problemler (Dearmond ve Stanley, 1997)
- Sıklıkla VD'nin AH ile birlikte olması (Dearmond ve Stanley, 1997)
- VD'nin klinik şiddeti ile patolojisi arasında ilişki olmamasından dolayı patolojik olarak da kriterler belli değildir (Erdem ve Memiş, 2001).

2.3.6. Ayırıcı Tanı

Klinik tanıda bulunan tipik ve atipik özellikler göz önünde alınarak üç özellik üzerinde önemle durulmalıdır (Selekler, 2009c);

- ✓ Hastada demansın varlığı,
- ✓ Öykü, klinik muayene ve beyin görüntüleme çalışmaları ile serebrovasküler hastalığa ait kanıtların varlığı,
- ✓ İki hastalık nedensel olarak ilişkili olmalı (Kaleli ve İkeç, 1999).

2.4. Alzheimer Hastalığı (AH): Tanımı

Alzheimer hastalığı (AH), entelektüel gerileme ile birlikte çeşitli nöropsikiyatrik davranışsal bozukluklara ve günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) yetersizliklere neden olan progressif nörodejeneratif bir hastalıktır.

2.4.1. Epidemiyoloji

AH, demans çeşitlerinden biri olup tüm demansların %50- 70'ini oluşturur. AH, 65 yaş üzerindeki kişilerde %6-10, 85 yaş üzerindeki kişilerde ise %30-47 gibi yüksek bir sıklıkla görülmektedir (Selekler, 2009a). AH'nin 65 yaş sonrasında görülme sıklığının her beş yılda bir iki katına çıktığını bildiren yayınlar da vardır (Gao ve ark., 1998; Wang ve Ding, 2008; Hattori, 2009).

2.4.2. Risk Faktörleri

AH'ye neden olan olası risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü, cinsiyet, apolipoprotein E, inme, hipertansiyon, hipotansiyon, kolesterol yüksekliği, *Diabetes Mellitus*, inflammasyon, sigara, obezite, genetik yatkınlık, düşük eğitim seviyesi, down sendromu, bilinç kaybına neden olan kafa travmaları, aterosklerotik karotis arter hastalığı, miyokard infarktüsü öyküsü ve atriyal fibrilasyon bulunmaktadır.

2.4.3. Genetik

AH'nin çoğu, sporadik olarak geçer. Genetik geçişli AH, tüm olguların sadece %5 kadarını oluşturmaktadır. Presenilin 1 (kromozom 14), presenilin 2 (kromozom 1) ve amiloid prekürsor protein (kromozom 21) genlerindeki

mutasyonlar hastalığın dominant geçişinden sorumlu genlerdir (Yazıcı ve Şahin, 2010).

2.4.4. Patoloji

AH'nın makroskopik patolojik bulgularının beyinde atrofi, giruslarda daralma, sulkuslarda ve ventrikülerde genişleme olduğu bildirilmiştir (Baysal ve Yeşilbudak, 2003; Özkay ve ark., 2011). Temel mikroskopik değişiklikler olarak; nöron içerisinde birikim gösteren nörofibriller yumaklar (NFY), ekstrasellüler birikim gösteren amiloid plaklar (AP) ve nöron kayıpları kabul edilmektedir (Lopes ve ark., 2009). Hastalığın sebeplerinden birisinin beyinde nörofibriler dejenerasyon sonucu meydana gelen 'senil plak' oluşumları olduğu düşünülmektedir (Dickson, 1997). Amiloid, dejeneren nöron ve reaktif glia hücrelerinden teşekkül eden heterojen yapılar olan senil plaklar, normal yaşlanmada da görülebilmektedir. Ancak AH'de sayıları aşırı derecede artmaktadır (Namba ve ark., 1991; Poirier ve ark., 1993). AH'de NFY patolojisinin, beyinde klinik belirtilere paralel ilerleme gösterdiği, AP'nin ise klinik belirtiler ile direkt olarak ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (Duyckaerts ve ark., 2009).

AH'nin diğer bir sebebinin de, beyindeki kolinerjik kayıp olduğu gösterilmiştir. Kolinerjik sistem ve sinapslardan salınan asetilkolin miktarının AH'de azaldığının saptanması ile 1970'lerde asetilkolini hidroliz yoluyla parçalayan asetilkolinesteraz enziminin inhibe edilerek asetilkolin miktarının artırılması şeklinde bir yaklaşım ortaya çıkmıştır (Quinn, 1987; Francis ve ark., 1999).

Amiloid Plaklar (AP): AP'nin temel yapısını amiloid β ($A\beta$) peptidi oluşturur. $A\beta$ prekürsör proteini ($A\beta$ PP), hücre zarına enlemesine yerleşmiş olup bir ucu hücre dışında diğer ucu hücre içindedir. $A\beta$, $A\beta$ PP çözünür olmayan parçalarıdır. $A\beta$ PP metabolizması α , β , γ sekretaz olmak üzere üç enzim tarafından gerçekleştirilir. α -sekretazlar, $A\beta$ peptidini orta noktalarından keserler ve böylece hücre dışında, çözünebilir olan amiloid prekürsör protein (APP) parçası ortaya çıkarırlar. β ve γ sekretazlar tarafından ortaya çıkan ürünler ise çözünürlüğü olmayan, amiloid plakların oluşumunda rol oynayan hücre dışı parçalardır (Yazıcı ve Şahin, 2010). Senil plaklar; $A\beta$ adı verilen peptidin, hücre dışında amiloid birikimlerine dönüşmesi sonucu oluşur (Selekler, 2009a).

AP'nin, içerdikleri A β peptidinin yapısı ve toksisite potansiyeline göre bazı türleri vardır: Diffüz, kompakt ve nöritik plak.

Diffüz plak: Toksik etkisi az ya da olmayan plaklardır. Pre-amiloid plaklar olarak kabul edilir ve demansı olmayan yaşlı bireylerde sıklıkla bulunurlar.

Kompakt plaklar: Toksik etkilidir ve nöron dejenerasyonuna yol açarlar.

Nöritik plaklar: Dejenere olmuş A β peptid içeren dentrit ve akson parçalarından oluşan ve çoğu nörofibriller yumak da içeren oluşumlardır. Hem kompakt hem de nöritik plaklar AH'li hastalarda yaygın olarak bulunur (Yazıcı ve Şahin, 2010).

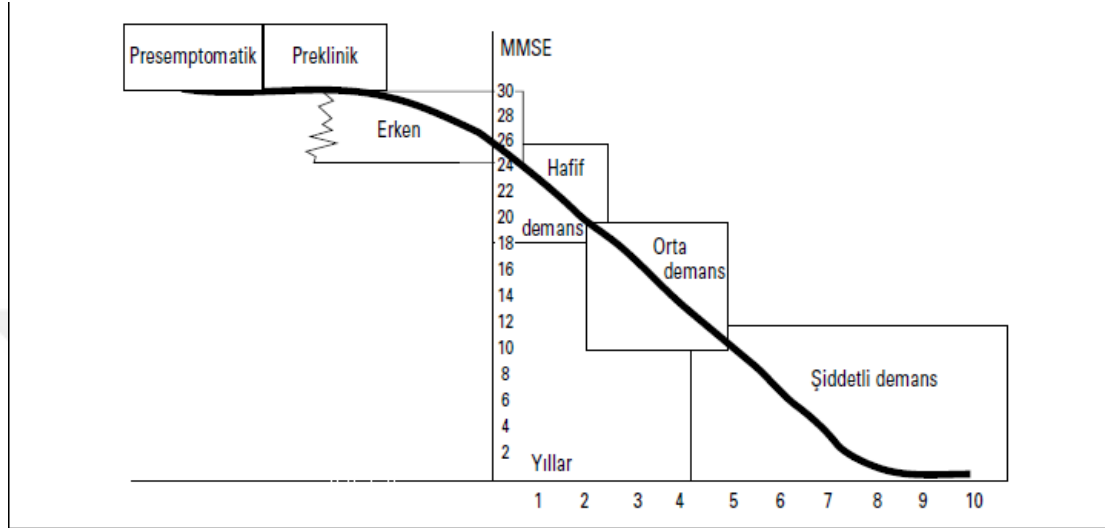
Nörofibriller Yumaklar (NFY): Kognitif bozukluğu olmayan, 60 yaşını geçmiş yaşlı bireylerde NFY bulunmaktadır. Aynı yaş grubunda, fakat demansı olan yaşlı popülasyonda ise NFY sayısı daima artmıştır. NFY'lerin temel yapısını fosforilize tau proteinleri oluşturmaktadır. Tau, mikrotübüllere bağlıdır ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda, hücre iskeletinin bütünlüğünün korunmasında, aksonal transportta önemli rol oynar. Mikrotübüllere bağlı bulunan tau proteinleri AH' de normalden fazla fosforile olur ve mikrotübüllere bağlanma kapasitesi azalır. Bağlanmayan tau proteini, çift sarmallı lifler halinde hücre içine çökerek NFY'leri oluştururlar. Akson ve denritik çıkıntılarda bulunan NFY'ler nöropil iplikler olarak adlandırılırlar. Bu lezyonlarda amiloid plaklar da yer aldığında nöritik plak ortaya çıkmış olur. Hücre içi oluşumlar olan NFY'ler, hücre içine artık sığmayacak derecede biriktiğinde hücreyi parçalarlar ve hücre dışına yayılırlar (Selko, 1991; Mesulam, 2000).

Kesin AH tanısı, ancak ilerleyici demansı bulunan hastadan alınacak biyopsi veya otopside alınan doku incelemesi ile patolojik olarak konabilir (Selekler, 2010).

2.4.5. Klinik Belirtiler

AH'nin erken dönemdeki başlıca klinik belirtisi, bellek bozukluğudur. Hastalık ilerledikçe dikkat ve yürütücü işlevler, düşünce ve davranış, lisan, apraksi ve görsel-uzamsal işlevler gibi diğer kognitif alanlarla ilgili işlev bozukluklar da klinik tabloya eklenmektedir (Gilman, 1997; Friedlander ve ark., 2006; Samanta ve ark., 2006).

AH, klinik olarak hafif, orta ve şiddetli dönem olarak 3 evreye ayrılır. Hastalığın başlangıç dönemleri de gözönüne alındığında, evre sayısı 6 olarak belirlenmiştir (Scinto, 2000) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Alzheimer Hastalığının Klinik Evreleri (Selekler, 2009a).

1. Preseptomatik Dönem: Bu dönemde mental veya davranışsal semptomlar, GYA'da ve nöropsikolojik değerlendirmelerde bozukluk yoktur.

2. Preklinik Dönem: Bellekte kolayca fark edilemeyen bozukluklar nöropsikolojik testlerle ortaya konabilir. Bu dönemde de GYA'da bir bozukluk yoktur.

3. Çok Erken (Olası) AH: Az da olsa kognitif bozuklukların semptomlarını göstermeye başlarlar. Düşük derecede unutkanlık başlar ve yeni bilgileri öğrenmede güçlük çekerler. Bu evredeki kişilerin Mini Mental Test skoru normal sınırlardadır.

4. Hafif Dönem AH: Yakın geçmişte olan olaylar ve konuşulanlar hatırlanamaz. Ancak hastalar hala adreslerini, hava durumu, çok önemli günlük olayları doğrulukla hatırlarlar. Kognitif bozukluklarına rağmen sosyal ilişkilerini bağımsız olarak sürdürebilirler. GYA'da ise kompleks aktiviteleri yapmakta zorluk çekerler.

5. Orta Dönem AH: Bu evrede GYA için başkasının yardımına ihtiyaç duyarlar. Yakın geçmişe ait önemli olaylar hatırlanmadığı gibi uzak bellekte de defisitler ortaya çıkar. Ayrıca hasta tek başına doğru düzgün giyinemez, banyo ve temizliğini yapamaz duruma gelir. Bu dönemin ilerlemesi ile önce üriner daha sonra fekal inkontinans gelişir. Bağırma, saldırganlık, tehdit gibi davranış bozuklukları gösterebilir ve yalnız kalmaktan korkabilirler.

6. Ağır Şiddetli AH: Yaşamlarını sürdürmek için devamlı bakıma ihtiyaç duyarlar. Bakıcılarını tanımazlar, kendilerini besleyemezler ve yardımsız yürüyemez hale gelirler. Konuşma ileri derecede kısıtlanır, tek bir kelimenin tekrarı ve mutizm ile sonlanır. Konuşmanın kaybolması ile hastanın bağımsız hareket yeteneği de kaybolur. Desteksiz oturamaz, en sonunda başını yataktan kaldıramaz duruma gelir. Bu evrede, bazı fizik ve nörolojik bulgular ortaya çıkar.

2.4.6. Klinik Tanı

Klinikte konulan tanı olası AH tanısıdır. Ancak, hasta öyküsü, fiziki ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile %85-90 doğrulukla klinik tanı koymak mümkündür (Selekler, 2010).

Öykü: Tanı konulmasında hastanın öyküsü önemlidir. Bu süreç aynı zamanda hasta yanı sıra güvenilir bir hasta yakınının da sorgulanmasını içermelidir. Hasta başlangıçta mevcut kognitif yıkımın farkında olmayabilir veya ileri dönemde defisitler kişinin öykü vermesini engelleyebilir. Hasta yakını hastanın kognitif ve fonksiyonel yeteneklerini geçmişiyile objektif olarak karşılaştırma avantajına sahiptir. Bu nedenle hasta yakınının da katılımını gerektiren anketler veya yapılandırılmış değerlendirme formları, en az nöropsikolojik testler kadar değerli sonuçlar verebilmektedir (Selekler, 2010).

Fizik ve nörolojik muayene: AH' nin fizik ve nörolojik muayenesi, mental muayene bulguları dışında, normal sınırlar içindedir. Ancak son evrelerde yürüme bozukluğu, miyoklonus gibi bulgular ortaya çıkar (Selekler, 2009a).

Mental Durum Muayenesi: Mental durum muayenesi ile oryantasyon, dikkat, yakın hafıza, uzak hafıza, lisan, yürütücü fonksiyonlar, yapılandırma, görsel-uzaysal işlevler, agnozi, praksi gibi kognitif fonksiyonlar kısaca araştırılır. Bu amaçla

klirikte kullanılan standardize tarama testleri arasında en yaygın olarak kullanılanı Mini Mental Testtir (MMT) (Selekler, 2010).

Laboratuvar Testleri: Günümüzde AH kesin tanısı için henüz geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir laboratuvar testi (belirteç) bulunmamaktadır. Ancak 2001 yılında, Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanan rehberde, hafıza ve dikkat durumunu etkileyebilecek diğer koşulların elenmesi amacı ile rutin olarak kullanılması önerilen laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, serum elektrolitleri, glukoz, üre, kreatinin, vitamin B₁₂, folat, homosistein düzeyleri karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri bulunmaktadır (Selekler, 2010).

AH'nin patogenezinin, klinik tanıdan yıllar önce başladığı bilindiğinden hastalığın erken fazda belirlenmesine büyük bir ihtiyaç vardır. Yaşlanma Ulusal Enstitüsü ve Alzheimer Birliği [The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA)] tarafından, prelinik AH için araştırma kriterleri yayınlanmıştır (Sperling ve ark., 2011). Bu kriterlere göre; Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında, ilk önce kanda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) amiloid β 42, β 40 ile tau proteinlerinin ölçümünün ve birbirlerine oranının hesaplanmasının yapılması gereklidir. Sonuçlara göre AH riski belirlenerek hasta, genetik testlere yönlendirilmelidir (Edmonds ve ark., 2015).

Apolipoprotein E (APOE) geni, geç başlangıçlı AH'nin gelişiminde iyi bilinen bir genetik risk faktörüdür ve keşfinden bu yana, AH patofizyolojisindeki rolünü açıklamak için geniş bir çalışma grubuyla araştırmalar yürütülmektedir (Harold ve ark., 2009). APOE geninin üç polimorfik alleli vardır; ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4. Doza bağımlı olarak AH riskini önemli ölçüde artırdığı bilinen bir genetik risk faktörü olan APOE ϵ 4 alleli, yüksek amiloid- β (A β) birikimi ile ilişkilidir (Jiang Q ve ark., 2008). APOE ϵ 4'ün hafıza performansı ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri, AH'li hastalarda ve bilişsel olarak normal bireylerde yaşa bağımlıdır. Bu nedenle, APOE ϵ 4 ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki potansiyel patojenik bağlantının anlaşılması, AH gelişme riski altındaki kişilerin daha önce tanımlanmasını sağlayabilir. Görüntüleme yöntemleri ve BOS'da ölçülen biyobelirteçlerle (A β ve tau) birlikte, APOE allel varlığının belirlenmesi klinik tanıya ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesine prediktif değer katabilir (Liu ve ark., 2013; Khan ve ark., 2017).

Tüm olguların küçük bir kısmını (<%1) oluşturan ve 65 yaşından önce görülen erken başlangıçlı ailesel AH tanısı için yapılabilecek genetik testler de bulunmaktadır. Ailesel olgular, öncelikle APP geninde veya presenilin 1 (PSEN1) veya presenilin 2'yi (PSEN2) kodlayan genlerde mutasyona bağlı olarak A β 'nin aşırı üretilmesinden kaynaklanır (Liu ve ark., 2013). Kalıtsal olguların ender görülmesi nedeniyle APP, PSEN1 veya PSEN2 mutasyonlarının incelenmesi öncesinde genetik uzmanı tarafından olgunun değerlendirilmesi ve uygun görüldüğü koşulda testin yapılması önerilmektedir (Lanoiselée ve ark., 2017).

Görüntüleme yöntemleri: Başka olası nedenleri dışlayabilmek ve Alzheimer tipi demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET) ya da tek foton emisyon tomografi (SPECT) gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (Kelley ve Petersen, 2007).

2.4.7. Tanı Kriterleri

AH'nin klinik tanısı için yayınlanan ve yaygın biçimde kullanılan 2 tanı kriteri bulunmaktadır;

1. Nörolojik, İletişim Hastalıkları, İnme-AH ve İlişkili Hastalıklar Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association-NINCDS- ADRDA) tarafından geliştirilen tanı ölçütü (Tablo 2.4.),

2. Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı- 4.baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IV) ölçütüdür (Gürvit, 12 Mayıs 2010; Özkay ve ark., 2011).

Tablo 2.4. Alzheimer hastalığı klinik tanı kriterleri (NINCDS-ADRDA)
(McKhann ve ark., 1984; Gürvit, 12 Mayıs 2010).

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri:

- 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.

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı aşağıdakilerle desteklenir:

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

III. Alzheimer Hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL AH tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler:

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

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

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

V. MÜMKÜN 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 AH klinik kriterleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

2.5. Bilişsel Fonksiyonlara Etki Eden Faktörler

Beslenme, çevresel faktörler, psikososyal ve sosyo-ekonomik durum, eğitim düzeyi, hastalıklar, vitamin B₁₂, folat konsantrasyonları, hormonlar ve daha sayılabilecek çok sayıda etmen, bilişsel fonksiyonları erken dönemde (bebeklik, çocukluk, ergenlik) ya da ileri yaşlarda olumlu veya olumsuz yönde etkilemektedir.

2.5.1. Bilişsel Fonksiyonlar ve Hormonlar Arasındaki İlişki

Over hormonlarının azalması sonucu, menopoz ve menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda AH riskinin arttığı klinik ve epidemiyolojik olarak kanıtlanmıştır. Buna engel olmak için östrojen esaslı hormon tedavisi ile tehlikenin hafifletilebileceği önerilmiştir (Pike ve ark., 2009). Östrojenin AH'de oluşan APP oluşumunu engellediği, bu şekilde A β proteini birikimi ve senil plak oluşumunu azaltarak koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Birge, 1997).

Androjenlerin, mekansal beceriler ve sözel akıcılık (Alexander ve ark., 1998) dahil bilişsel bazı yönleri etkilediği bilinmektedir (Gouchie ve Kimura, 1991; Janowsky ve ark., 1994). Androjen düzeyinin düşük olması yapılan çalışmaların tümünde olmasa da bazılarında bilişsel performans ile ilişkilendirilmiştir (Haren ve ark., 2005; Moffat ve ark., 2002).

Serbest testosteron düzeyleri düşük olan bireyler görsel bellek, görsel-motor tarama, sözel-bellek, görsel-uzamsal ve işleme dayalı görevlerde azalma gösterirken (Moffat ve ark., 2002), yüksek testosteron indeksine sahip bireyler nispeten görsel ve

sözel bellek gibi fonksiyonlarda daha iyi performans ve daha uzun süreli hafıza sergilemişlerdir (Barrett- Connor ve ark., 1999).

2.5.2. Bilişsel Fonksiyonlar ve Tiroid Hormonları Arasındaki İlişki

Tiroid hormonlarındaki bozuklukların bilişsel fonksiyonları etkilediğine dair yapılmış araştırmalar mevcuttur. Tiroid hastalıkları nöral gelişimi etkiler ve santral sinir sisteminin olgunlaşmasını ve normal fonksiyon görmesini sağlar (Aydın ve ark., 2008). Tiroid hastalıklarının kognitif fonksiyonlarda bozulma ve demans ile ilişkisi bilinmektedir (Selekler, 2009a). Hipotiroidi varlığında erken gelişim evresinde beynin maturasyonu bozulmakta, erişkin evrede ise yüksek kortikal fonksiyonlar giderek gerilemektedir (Gupta ve ark., 2005). Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda hipotiroidi ve AH arasında bir ilişki gösterilebilmişken bazı çalışmalarda ise bu bulguya rastlanmamıştır (Onuray ve ark., 2005). Daha önce yapılan bir meta-analiz çalışmasında, sekiz vaka kontrol çalışması incelenmiş, öyküde hipotiroidi varlığının AH için % 2,3 oranında relatif risk teşkil ettiği saptanmıştır (Al-Omran ve ark., 2003).

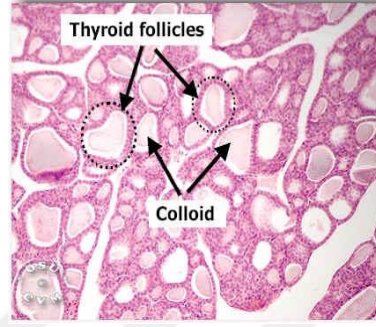
Cook ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada; yaşlı popülasyondan randomize seçilen bir grupta, vakalar tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeylerine göre iki gruba ayrıldığında, TSH düzeyleri yüksek olan bireylerin sözel hafızalarının ve global bilişsel yetilerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Nwomeh, 2006). Ancak bu durumun aksine hipertiroidiyi kognitif fonksiyonların bozulmasından sorumlu tutan yayınlar da bulunmaktadır. Önceki yıllarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında subklinik hipertiroidili hastaların, subklinik hipotiroidililerden daha yüksek AH riski taşıdığı gösterilmiştir (White ve ark., 1975; Aydın ve ark., 2008).

2.6. Tiroid Hormonları (TH)

2.6.1. Tiroid Bezi: Anatomi, Histoloji ve Tiroid Hormon Sentezi

İç salgı bezlerinin en büyüğü olan tiroid bezi, endoderm tabakasından köken almaktadır. Boynun ön bölümünde bulunan bez, dört loblu olması dolayısıyla (sağ lob, sol lob, isthmus ve piramidal lob) kelebek görünümündedir. Tiroid bezi histolojik olarak incelendiğinde foliküler yapıdadır. Foliküllerin ortası kolloid ile

doludur (folikül lumeni) ve etrafı tek sıra tiroid parankim hücrelerinden oluşur (Şekil 2.2.). Tiroid folikülleri hormonların sentezi, depolanması ve salgılanmasında rol alır. Bu sebeple hücre yüksekliği ön hipofiz bezinden salgılanan TSH uyarısı ile artarken, uyarı son bulduğunda yükseklik artan kolloid miktarından dolayı azalır (Kabalak, 2009).

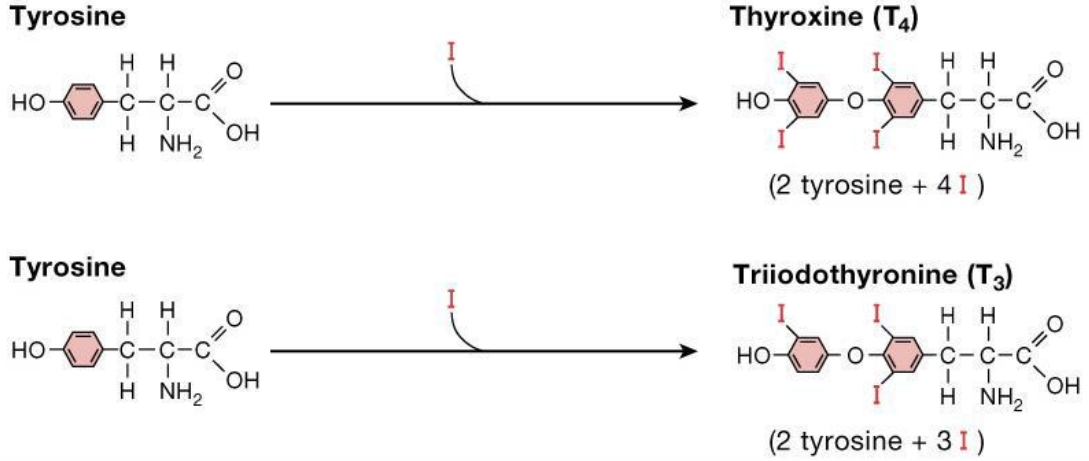


Şekil 2.2. Tiroid folikülleri (Ownby, 19 Ekim 2007).

Tiroid hormon (TH) sentezi; TSH tarafından negatif geri besleme mekanizmasıyla düzenlenir. TSH salgılanması, hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile kontrol edilir. Otoregülatör mekanizmalar da TH sentezinde önemli role sahiptir (Murkin, 1982; Burns ve Carlsın, 1992; Guerrero ve ark., 1997; Ermeç, 2005).

TH'nin sentezinde 2 ham madde vardır: Tiroglobulin ve iyot. TSH etkisi ile aminoasitler tiroid folliküler hücrelerine taşınır büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin sentezlenir. TH'nin temel bileşeni olan iyot (I_2); yiyecek ve içeceklerle çözülmüş olarak iodat (IO_3^-) veya iodid (I^-) şeklinde vücuda alınır. Ağız yoluyla alınan iyot, ince bağırsakta emilir; iodat (IO_3^-) midede iodid'e (I^-) çevrilir ve dolaşım ile kana geçer. Tiroid bezi, iodidi yakalar ve konsantre eder. Kana salınan iyot, tiroid epitel hücrelerinin bazolateral membranında bulunan ve integral bir membran proteini olan sodyum-iyot taşıyıcısı (iyot tuzağı) aracılığıyla dolaylı aktif transportla hücre içine alınır. İyot hücre içine alındıktan sonra follikül lümenine taşınır. I hücre içinde tiroid peroksidazın katalizlediği reaksiyonla hidrojen peroksit tarafından hızla okside edilir, aktif ara ürüne çevrilir ve tiroglobulin molekülündeki tirozil kalıntılarına bağlanır. Tiroglobulindeki tirozinlerin iyodinasyonu (tirozil

kalıntılarının organifikasyonu) ile tiroglobulin molekülünün üzerinde monoyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) sentezlenir (Kabalak, 2009). İki DIT molekülü birleşir ve tetraiyodotironin (tiroksin, T4) oluşur. Bir MIT ile bir DIT birleşir ve triiyodotirozin (T3) oluşur (Laurberg, 1984) (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Tiroid hormon sentezi (Altıntaş, 8 Ocak 2013).

T4'ün çoğu periferde T3'e deiyodine olur. T4, T3 için bir prohormondur. T3 ve biraz da T4 hücre içine girer. Çoğunlukla T3, T4'e göre reseptörlere birkaç kat daha hızlı bağlanır. TH gereksinimi arttığında T4' ten T3'e dönüşüm gerçekleşir. Bu dönüşümde deiyodinazlar görevlidir. Deiyodinazlar, hücrede membrana bitişik şekilde submembranöz bölümde yer alırlar (Kabalak, 2009).

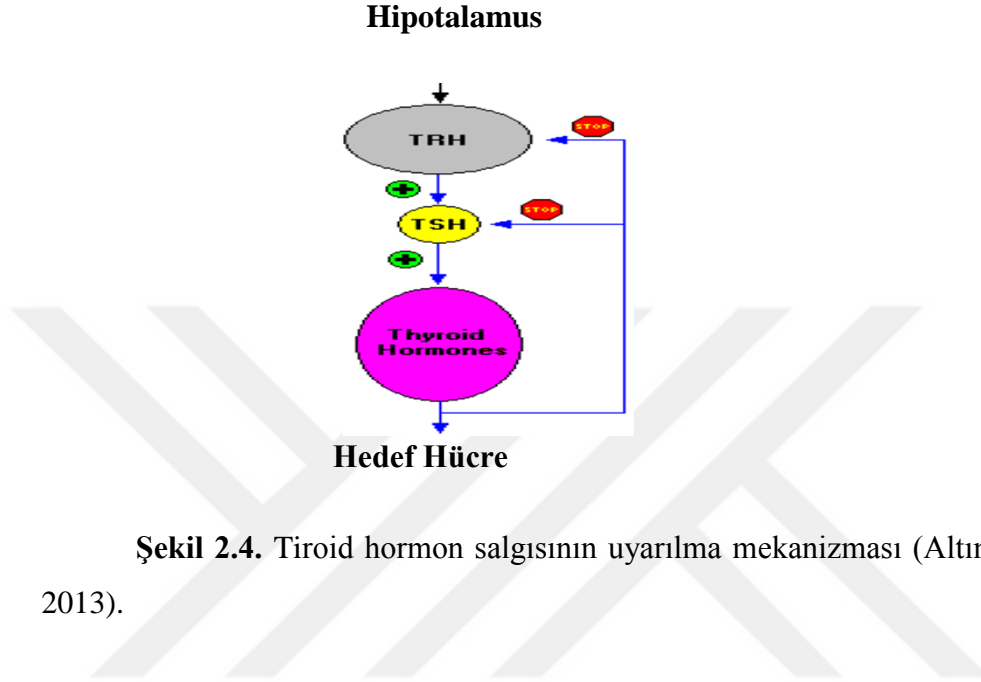
Tiroid bezi yaklaşık 100 nmol T4, 5 nmol T3 ve 5 nmol'den az rT3 salgılar. Plazmada bulunan T3'ün %80'den fazlası T4'ün T3'e 5' deiyodinasyonundan kaynaklanır (Saykı Arslan ve Emral, 2009). Biyolojik aktivitesi olmayan rT3'ün çoğu T4'ün 5 deiyodinasyonu ile oluşur (Fountoulakis ve ark., 2006).

2.6.2. Tiroid Hormonlarının Salgılanması ve Taşınması

TH'nin kana salgılanması, TSH etkisindedir. TSH, tiroid hormonlarının sentezini ve salgısını uyararak etki gösterir (Kabalak, 2009).

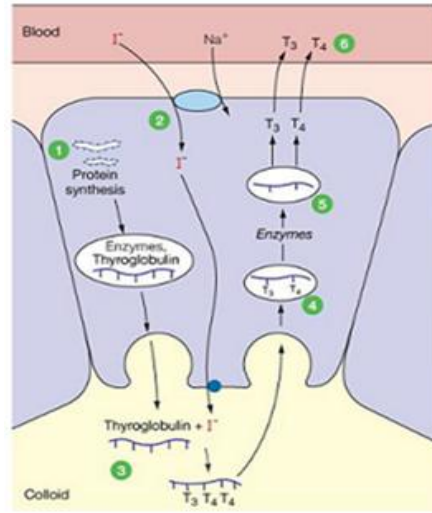
Organizmanın tiroid hormon ihtiyacı arttığında;

- 1) Hipotalamustaki paraventricüler nükleus uyarıyı alır ve TRH salgısını artırır,
- 2) TRH, hipofizden TSH salgısını uyarır,
- 3) TSH, tiroid hormon sentezi ve salgısını artırır (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Tiroid hormon salgısının uyarılma mekanizması (Altıntaş, 8 Ocak 2013).

TSH uyarısı; tiroid bezinde, tiroid hücrelerinin apikal yüzeyinde folikül lümenine doğru psödopotik çıkıntı oluşturur. Psödopotik çıkıntılar, kıskaç gibi kapanarak lumenden bir miktar kolloid koparırlar. Bunu hücre içine alarak vakuol oluştururlar. Vakuol içine alınan kolloid, tiroid hormonları yanı sıra MİT ve DİT de içermektedir. Vakuoller, apikal kenardan hücrenin bazo-lateral membranına doğru giderler. Vakuol içindeki tiroid hormonundan zengin kolloid lizozomal enzimler ve özellikle de endopeptidazlarla (katepsin D, B, L ve H) parçalanır. Tiroid hormonları (T3 ve T4) serbest hale geçer; membranın bazo-lateral kenarından, özel kanallarla interstisyel sıvıya atılır ve oradan da kana geçerler (Şekil 2.5.) (Kabalak, 2009).



1. Foliküler hücre; kolloid için tiroglobülin ve enzimleri sentezler.
2. İyot ile sodyum hücre içindeki kolloide birlikte taşınır.
3. Enzimler T_3 ve T_4 yapmak için tirolobulin' e iyot ekler.
4. Tiroglobulin hücre içine geri alınır.
5. Hücre içi enzimler T_3 ve T_4 ' ü proteinden ayırır.
6. Serbest T_3 ve T_4 dolaşıma girebilir.

Şekil 2.5. Tiroid hormonlarının kana salgılanması (Altıntaş, 8 Ocak 2013).

TH dolaşımında çeşitli yollarla taşınırlar: serbest veya taşıyıcı proteinlere bağlı olarak, çok az bir kısmı da lipoproteinlere bağlı olarak. T_4 'ün %99,96'u bağlanır, sadece %0,04'ü serbesttir. T_3 'ün %99,6'sı bağlanır, sadece %0,4'ü serbesttir (Kabalak, 2009).

Kanda TH'yi taşıyan üç protein mevcuttur. Bu proteinlerin T_3 ve T_4 bağlama kapasiteleri, bağlama tercihleri, bağlama güçleri ve bağlama hızları birbirinden farklıdır (Kabalak, 2009).

Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG): TH kanda, karaciğerde sentezlenen TBG'ye bağlı halde dolaşır. TBG T_4 'ün %70, T_3 'ün %50'sini bağlar. TH'yi en fazla bağlayan proteindir. Hormon bağlama kapasitesi diğerlerine oranla fazladır. TBG düzeylerinin değişmesi total T_3 ve T_4 düzeylerini değiştirir.

TTR (Transtiretin-Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA): TBG'ye göre kanda daha fazla bulunur. T3 bağlama kapasitesi T4 bağlama kapasitesine göre 10 kat fazladır.

Albümin: TBG'ye göre kanda fazla bulunur. TH'nin bağlanması zayıftır.

Tiroid fonksiyonunu belirlemede proteine bağlı hormonlar dışında, asıl önemli olan serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) hormonlarıdır. Bağlı form, plazmada hormon deposu olarak görev yapar. Bağlı hormonların yarı ömrü uzar, günler ile ifade edilir. Serbest hormonların yarı ömrü ise dakikalarla ifade edilir. Bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonlarının arttığı koşullarda plazma total hormon düzeyleri artar, serbest hormon düzeyleri normaldir ve tiroid normal sınırlar içindedir.

2.6.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

TH'nin metabolik işlevleri (lipid, karbonhidrat, protein metabolizması), total enerji kullanımını, hücre solunumu, dokuların büyümesini, gelişmesini, hormon, vitamin kullanımını, besin ve inorganik iyon metabolizmasını, termogenezi, sinirsel fonksiyonları, nükleik asit, diğer hormonların salgılanma, yıkılma hızlarını ve hücrelerin bu hormona duyarlılığını düzenler (Kayaalp ve ark., 2002; Kaba, 2013). TH'nin major etkileri nükleer T3 reseptörleri aracılığıyla; büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri ise büyüme faktör reseptörlerinin ve büyüme faktörü sentezinin ve uyarılması ile gerçekleşir (Fisher ve ark., 1996; Ergin, 2005).

Termogenik Etkiler

1. Mitokondrial enzim sentezinin uyarılması: (Sitoplazmik mRNA uyarısıyla oluşan mitokondrial enzim sentezi; kahverengi yağ dokusunda termogenin sentezi; mitokondriyel olarak şifrelenmiş protein sentezi),

2. Membran Na/K ATPaz pompası sentezinin uyarılması.

Metabolik Etkiler

1. Hepatik lipojenik enzimlerde artış (malik enzim, yağ asit sentetaz, G6PD),

2. Diğer hepatik enzim uyarısı: (Glutaminsentetaz, γ ALA sentaz, laktalbümin sentezinin prolaktin ile uyarılmasının artması vd.),

3. Plazma membranından glukoz transportunun uyarılması,

4. Plazma membran adrenerjik reseptör bağlanması uyarılması.

Büyüme ve Gelişme Üzerine Olan Etkileri

1. Hipofizer büyüme hormon (BH) sentezinde artma,

2. BH'nun insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sentezine etkisinde artma,

3. Epidermal büyüme faktörü (EGF) sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması,

4. Eritropoetin üretiminde artma (Fisher ve ark., 1996; Ergin, 2005).

2.6.4. Tiroid Hormon Bozuklukları

Hipotiroidizm: Tiroid hormon eksikliği iki nedene bağlıdır;

1. İyot eksikliği: İyot alımı yetersizse tiroid hormonları sentezlenemez.

2. Primer tiroid hastalıkları: Tiroid bezinin inflamatuvar hastalıkları bezin yapısını bozar. Primer hipotiroidi tanısını koymak için TSH düzeyleri ölçülür, Sekonder hipotiroidi, TSH yetersizliğinden; tersiyer hipotiroidi ise TRH yetersizliğinden kaynaklanır.

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezi yetmezliğinin en sık nedenidir. Tiroid bezine karşı TPO ve Tg antikorları üretilir. Bu antikorlar tiroid bezine bağlanarak tiroid hücrelerini harap ederler. Meydana gelen inflamatuvar reaksiyon sonucunda tiroit hücreleri azalır, bez küçülür ve hormon sentezleyecek hücre kalmaz. Sonuçta tiroit hormon yetmezliği ortaya çıkar.

Bu hastalarda yıllar içinde tiroid bezi gittikçe küçülür. Başlangıçta ufak bir guatr ve kanda TPO antikor yüksekliği varken TSH, T3 ve T4 hormonları normaldir. Daha sonra zaman içinde hastalık ilerledikçe önce subklinik hipotiroidi (sadece TSH

yüksek, T3 ve T4 normal), sonra aşikar hipotiroidi (TSH yüksek, T3 ve T4 hormonları düşük) gelişir.

Hipotiroidizmin en ciddi ve geri dönülmez şekli, çocuklarda görülen konjenital tiroid hormon eksikliğidir. En sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise en yaygın neden tiroid disgenezisidir. Annenin antitiroid ilaç kullanımı, iyot eksikliği veya diyetle guatrojen alımı nedenler arasında sayılabilir.

Subklinik Hipotiroidi: Serum TSH düzeylerinin normalden daha fazla yükseldiği, serum T3 ve T4 konsantrasyonlarının normal düzeylerde kaldığı, klinik hipotiroidi bulgularının gözlenmediği bir durumdur (Ross, 2001). Subklinik hipotiroidili olguların yılda %2-5'i aşikar hipotiroidiye gitmektedir (serum TSH yüksek, T4 düşük) (Parle ve ark., 1991). Hipotiroidiye ilerleme durumu, bazal TSH düzeyi yüksekliği ile orantılı olup, tiroid otoantikoru yüksek olanlar arasında daha fazladır.

Hipertiroidizm: Tiroid bezinin fazla miktarda hormon üretmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Tiroid bezinin fazla çalışması durumunda serumda T3 ve T4 düzeyleri yüksek iken TSH normalin altına iner. Hipotiroidizmden daha sık görülür. Hipotalamik TRH'a bağlı ise tersiyer hipertiroidizm; hipofiz tümörü varsa fazla TSH salgılar ve sekonder hipertiroidizm gelişir. Primer hipertiroidizmde büyük, hiperplastik tiroid bezi mevcuttur. En sık nedeni, Graves hastalığıdır (diffüz toksik guatr).

Graves hastalığında, folliküler hücre membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak aktive eden otoimmün antikorlar (tiroid-stimulating immunoglobulins – TSI) bulunur ve tiroid hormon sentezi sürekli uyarılır. Bu antikorlar, TSH'nin etkisini taklit eder, tiroid bezinin büyümesini ve T3/T4 sekresyonunu artırır. TSI'deki artışa bağlı olarak T3/T4 üretimi de artar ve TSH negatif geri besleme ile inhibe olur.

Subklinik Hipertiroidi: Düşük TSH değerine karşın, serum sT3 ve sT4 değerlerinin normal sınırlarda olduğu bir durum olarak tanımlanır (Kaba, 2013).

2.6.5. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde başlangıçta kullanılan en iyi test TSH ölçümüdür. Hipotalamus/hipofiz fonksiyonları normal olan ve tiroid yönünden önemli bir klinik patoloji düşünülmeyen hastalarda tiroid fonksiyonlarını araştırmak için yeterlidir.

TSH: Yüksek TSH, primer hipotiroidizmi; düşük TSH, hipertiroidizmi gösterir. TSH düzeyleri düşüğe hipofizer bir anormallik de olabilir (sekonder hipotiroidizm). Sağlıklı bireylerde TSH düzeyleri normal olarak saptandığında tiroid fonksiyonlarının normal olduğu düşünülür.

T4: T4 düzeyi hipertiroidizmde yükselir, hipotiroidizmde düşer. Dolaşımdaki T4'ün %99'u proteinlere bağlıdır. Total T4 fonksiyon bozukluğu olmamasına rağmen bağlı olduğu taşıyıcı proteinlerdeki değişikliklerden etkilenir.

T3: Taşıyıcı protein düzeylerindeki değişmeler total T3 düzeyini de etkiler. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. T3 düzeyi hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde yükselir. Bu sebeple T3/ T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyot eksikliğinde yükselir. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle serum T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Balıkesir Üniversitesi (BAÜN) Sağlık, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve S.B. Balıkesir Devlet Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Eylül 2012 - Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran ve araştırma kriterlerine uygun olan hastalar ile sağlıklı kontrol olguların kan örneklerinin analizleri, BAÜN Sağlık, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

3.2. Etik Açıklamalar

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 2012-3/10 karar no'lu etik kurulu onayı alındı. Çalışma olgulara ayrıntılı bir şekilde anlatılarak, kendilerinden alınan rızayı yazılı bir şekilde belgeleyen bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onaylatıldı.

3.3. Araştırmada Örneklem

Yapılan bu araştırma için 60 yaş ve üzerinde klinik olarak vasküler demans ve Alzheimer Hastalığı tanısı konan hastalar ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu sağlıklı olgular değerlendirmeye alındı. Hasta grubu standart, önceden belirlenmiş kriterler ve algoritmalara göre, klinik incelemeler, medikal kayıtlar, uygulanan tedavi ve kan testleri sonuçları dikkate alınarak belirlendi.

Olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, depressif semptomları, vücut kütle indeksi (BMI), sigara kullanım durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve diyabetes mellitus ve ilaç kullanım bilgileri -östrojen, tiroid hormon preparatları, tiroid supresanları, beta-blokerler, anti-aritmikler-) kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm olgular, kranial magnetik rezans görüntüleme (MRG) tekniği ile incelendi.

Klinik olarak olası demans tanısı Diagnostic and Statistic Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) kriterlerine göre ve AH tanısı ise NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriterlerine göre konuldu. Olası vasküler demans tanısı, NINDS-AIREN kriterlerine uygun olarak konuldu.

Çalışma grubundaki tüm olguların global kognitif performansı, standardize Mini Mental Test (MMT) ile değerlendirildi. MMT; yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmış 11 maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, 24 ve altı mini mental test skorları 'kognitif bozukluk' olarak kabul edildi.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Kognitif fonksiyonları etkileyecek beyin hastalıkları (kronik alkolizm, serebral tümör, SSS infeksiyonu) ve mental durumu etkileyecek psikiyatrik hastalıkları (majör depressif bozukluk, psikotik bozukluk ve bipolar afektif bozukluk) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında yer alan olgulardan, bir defaya mahsus olmak üzere en az 12 saatlik açlık sonrası sabah (08⁰⁰ 10⁰⁰ saatleri arasında) kan örnekleri alındı. Jelli kuru tüplere alınan kan örnekleri yarım saat bekletildikten sonra 4.000 g, +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Ependorf tüplere alınan serum örnekleri, toplu olarak aynı günde çalışılmak amacıyla analiz yapıncaya kadar -86°C derin dondurucuda saklandı.

3.6. Kullanılan Gereçler

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların serum TSH, sT4, sT3, TPO Ab ve TbAb testleri, kemilüminesans immünoenzimatik yöntem ile Beckman Coulter Unicel DxI 600 Access marka immün analiz cihazında çalışıldı.

3.7. Kan Analizleri

Serum TSH konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak (Access TSH 3rd IS, Lot no: 633075 Backman Coulter Inc, Brea, Kaliforniya, ABD) iki yönlü immunoenzimatik (sandwich) ölçüm yöntemiyle immün analiz cihazında (Beckman Coulter Unicel DxI 600 Access, Brea, Kaliforniya, ABD) ölçüldü. Bu yöntemde kısaca, serum örneği, mouse anti-hTSH-alkalin fosfataz konjugatı, tamponlanmış protein solüsyonu ve immobilize mouse monoklonal anti-hTSH antikoru kaplı pamagnetik partiküller içeren reaksiyon kabına eklenir. Örnekteki hTSH, solid fazda bulunan immobilize monoklonal anti-hTSH antikoru bağlanırken, mouse anti-hTSH-alkalin fosfataz konjugatı hTSH üzerindeki farklı bir antijenik bölge ile reaksiyona girer. Reaksiyon kabında inkübasyondan sonra, solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Daha sonra kemiluminesent substrat Lumi-Phos* 530 reaksiyon kabına eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık luminometre ile ölçülür. Işık oluşumu örnekteki TSH konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Testin referans aralıkları: 0.45 - 5.33 µIU/mL; total impresizyonu > 0.02 µIU/mL ve ≤ 0.02 µIU/mL konsantrasyonlarda ≤ 10% CV; total standard deviasyonu (SD) ≤ 0.0029 µIU/mL'dir.

Serum sT4 konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak (Access FT4, Lot no: 771120 Backman Coulter Inc, Brea, Kaliforniya, ABD) iki yönlü immunoenzimatik ("sandwich") ölçüm yöntemiyle immün analiz cihazında (Beckman Coulter Unicel DxI 600 Access, Brea, Kaliforniya, ABD) ölçüldü. Bu yöntemde kısaca, serum örneği, monoklonal anti-Tiroksin (T4) antikoru kaplı biotin, tamponlanmış protein solüsyonu, ve streptavidin kaplı solid faz reaksiyon kabına eklenir. İlk inkübasyon sırasında, anti-T4 antikoru kaplı biotin solid faz ve örnekteki serbest T4'e bağlanır. Reaksiyon kabında inkübasyondan sonra, solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Daha sonra tamponlanmış protein solüsyonu ve triiodotronin (T3)-alkalin fosfataz konjugatı reaksiyon kabına eklenir. T3-alkalin fosfataz konjugatı, boş anti-T4 antikor bölgelerine bağlanır. Reaksiyon kabında inkübasyondan sonra, solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Daha sonra kemiluminesent substrat Lumi-Phos* 530 reaksiyon kabına eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık luminometre ile ölçülür. Işık oluşumu örnekteki sT4 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisinden

belirlenir. Testin referans aralıkları: 0.61–1.12 ng/dL; total impresiyonu ≥ 0.61 ng/dL konsantrasyonlarda $\leq 10\%$ CV; < 0.61 ng/dL konsantrasyonlarda SD < 0.06 ng/dL'dir.

Serum sT3 konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak (ACCESS Free T3 Lot no: 771083 Reagent Packs, Beckman Coulter Inc., Brea, Kaliforniya, ABD) kompetitif immunoenzimatik ölçüm yöntemiyle immün analiz cihazında (Beckman Coulter Unicel DxI 600 Access, Brea, Kaliforniya, ABD) ölçüldü. Örnek, alkalın fosfataz ile konjuge anti-T3 monoklonal antikor içeren reaksiyon kabına eklenir. İnkübasyon sırasında örnekteki sT3, anti-T3 antikoruna ile reaksiyona girer. Daha sonra karışıma streptavidin kaplı partiküller ve biyotinlenmiş T3 analogu eklenir. Anti-T3 antikoruna üzerindeki boş bağlanma bölgelerine T3 analogu aracılığı ile partikül bağlanır. İnkübasyondan sonra, solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Kemiluminesent substrat Lumi-Phos* 530 reaksiyon kabına eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık luminometre ile ölçülür. Işık oluşumu örnekteki sT3 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisinden belirlenir. Testin referans aralıkları: 2.5-3.9 pg/mL; analitik sensitivitesi: 0.88 pg/mL; presizyonu $\leq 12\%$ konsantrasyonlarda > 2.0 pg/mL'dir.

Serum TPO Ab konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak (Access TPOAb, Lot no: 771109 Beckman Coulter Inc, Brea, Kaliforniya, ABD) iki yönlü immunoenzimatik ("sandwich") ölçüm yöntemiyle immün analiz cihazında (Beckman Coulter Unicel DxI 600 Access, Brea, Kaliforniya, ABD) ölçüldü. Serum örneği tiroperoksidaz proteini kaplı paramagnetik partiküller içeren reaksiyon kabına eklenir. Serum TPO antikoruna tiroperoksidaza bağlanır. Reaksiyon kabında inkübasyondan sonra, solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Protein A-alkalin fosfataz konjugatı eklenir ve TPO antikoruna bağlanır. İkinci inkübasyondan sonra solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Kemiluminesent substrat Lumi-Phos* 530 reaksiyon kabına eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık luminometre ile ölçülür. Işık oluşumu örnekteki TPO antikor konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı çok noktalı kalibrasyon

eğrisinden belirlenir. Testin referans aralıkları: < 9.0 IU/mL; sensitivitesi 0.25 IU/mL; presizyonu: $< 12\%$ konsantrasyonlarda ≥ 0.6 IU/mL'dir.

Serum Tg Ab konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak (Access TgAb II reagent, Lot no: 723772 Backman Coulter Inc, Brea, Kaliforniya, ABD) iki yönlü immunoenzimatik ("sandwich") ölçüm yöntemiyle immün analiz cihazında (Beckman Coulter Unicel DxI 600 Access, Brea, Kaliforniya, ABD) ölçüldü. Bu yöntemde kısaca, örnek tiroglobulin proteini kaplı paramagnetik partiküller içeren reaksiyon kabına eklenir. İnkübasyondan sonra, solid faza bağlı materyal magnetik alanda kalırken, bağlı olmayan materyal yıkama ile uzaklaştırılır. Tiroglobulin-alkalin fosfataz konjugat eklenir ve TgAb'ye bağlanır. İkinci inkübasyondan sonra, reaksiyon kabı yıkanarak bağlanmamış materyal uzaklaştırılır. Kemiluminesent substrat Lumi-Phos* 530 reaksiyon kabına eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık luminometre ile ölçülür. Işık oluşumu örnekteki TgAb konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisinden belirlenir. Testin referans aralıkları: 0-4.0 IU/mL; total presizyonu (%CV) 5.3'dir.

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen verilerin analizleri, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (15.0) istatistik programı ile yapıldı. Elde edilen tüm sayısal verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile; değişkenlerin varyanslarının homojen olup olmadığı Levene testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren veriler için ortalama \pm standart sapma; normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük değer ve en büyük değer); kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplardaki kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin çoklu grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı. İkili grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan verilere post-hoc Tukey testi, normal dağılıma uymayan verilere de Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Korelasyon analizleri için Pearson testi kullanıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin (yaş, eğitim süresi, tiroid hormonları) kognitif performans (MMT puanı) üzerindeki bağımsız etkileri

incelendi. Model uyumu, gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak değerlendirildi. p değerinin 0.05 (%5)'in altında olması anlamlı olarak yorumlandı.



4. BULGULAR

Eylül 2012 - Eylül 2013 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniği ile S.B. Balıkesir Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçilen, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, yaşları 65 ile 79 arasında değişen 11'i erkek, 13'ü kadın 24 olgu AH grubunu ve yaşları 66 ile 77 arasında değişen 1'i erkek 8'i kadın toplam 9 olgu ise VD grubunu oluşturdu. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla uyumlu 12 'si erkek, 12'si kadın 24 sağlıklı erişkin ise kontrol grubuna dahil edildi.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma gruplarının demografik özellikleri, Tablo 4.1.'de verildi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. AH ve VD gruplarında eğitim süresi, kontrol grubuna göre daha kısaydı ($p < 0.05$). AH ve VD grupları arasında eğitim süresi açısından anlamlı bir fark yoktu (Şekil 4.1).

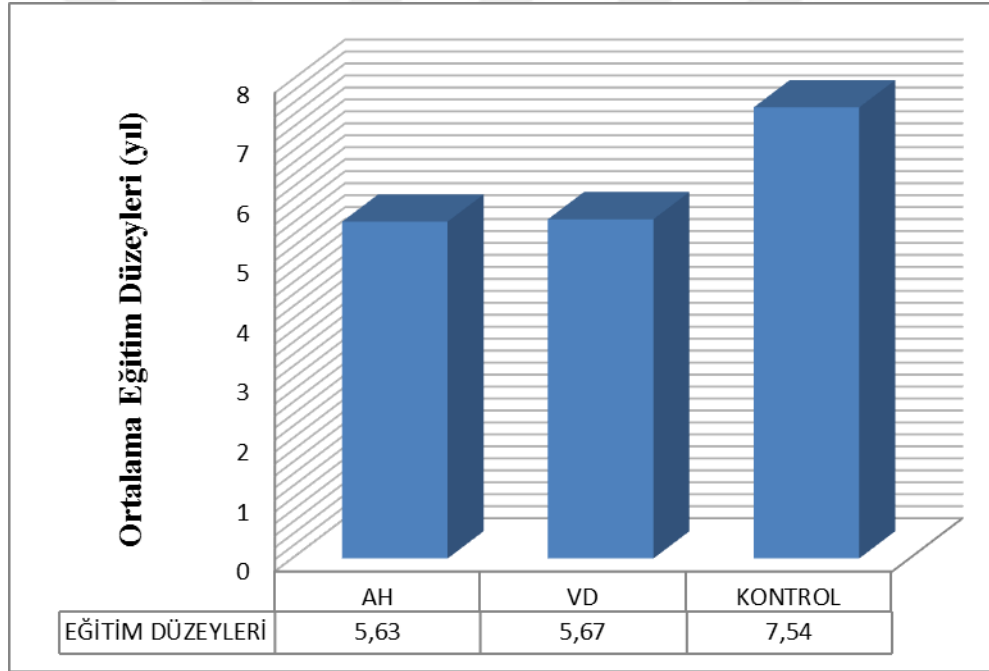
4.2. Minimental Test (MMT)

Çalışma gruplarının MMT sonuçları Tablo 4.1'de verildi. Çalışma gruplarının MMT değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). AH grubunun MMT skorunun VD ve kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p = 0.001$) (Şekil 4.2.).

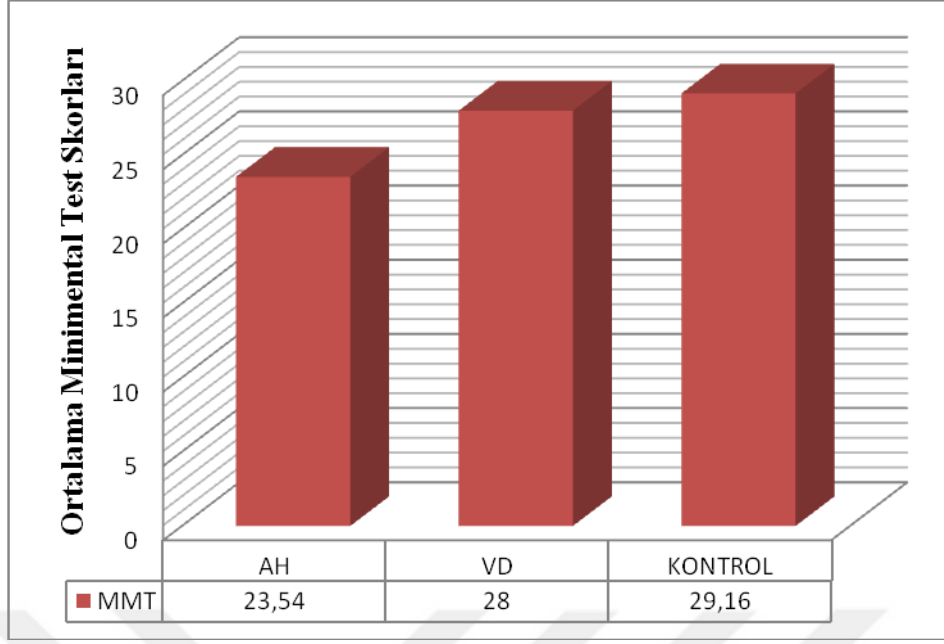
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri.

	AH	VD	Kontrol	p
N	24	9	24	
Yaş	72,63± 3,60	72,66 ± 3.16	70,75 ± 3,52	*0.136
Cinsiyet : Erkek n (%)	11(46)	1(11)	12 (50)	**0.117
Eğitim süresi (yıl)	5,63 ± 1,52	5.67 ± 1.32	7,54 ± 3,18	*0.015
MMT	23,54 ± 5,03	28.00 ± 1.32	29,16 ± 1,00	*0.001

Kısaltmalar: AH-Alzheimer hastalığı, VD-Vasküler demans, MMT-Mini Mental Test. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. p değerleri, *One way ANOVA varyans analizi ve **ki-kare (Chi-Square) testleri kullanılarak belirlendi.



Şekil 4.1. Ortalama eğitim süreleri (yıl) açısından çalışma gruplarının karşılaştırılması.



Şekil 4.2. Ortalama MMT açısından çalışma gruplarının karşılaştırılması.

4.3. Tiroid Hormon Düzeyleri

Çalışma gruplarının sT3, sT4, TSH, TPO Ab ve Tg Ab sonuçları karşılaştırmalı olarak Tablo 4.2.'de verildi. sT3, sT4 ve TSH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($p < 0.05$). Tiroid antikoru açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

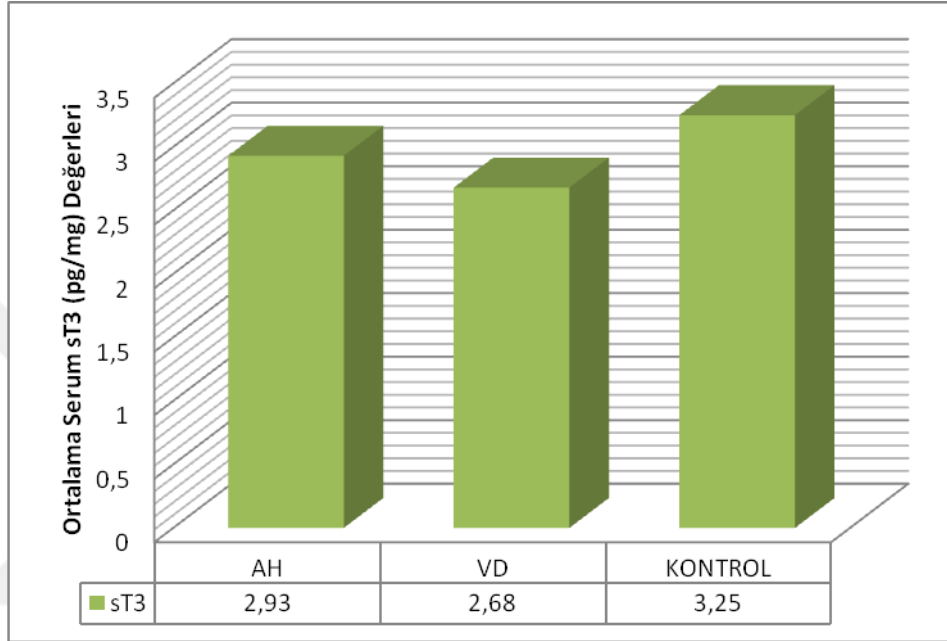
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

	AD	VD	Kontrol	p
sT3 (pg/ml)*	2.93 ± 0.54	2.68 ± 0.54	3.25 ± 0.33	#0.005
sT4 (ng/dl)*	1,17 ± 0,22	1.38 ± 0.35	1,16 ± 0,13	#0.036
TSH (µIU/MI)*	1.66 ± 0.95	2.87 ± 1.38	1.67 ± 1.01	#0.010
TPO Ab (IU/ml)**	24.81(0.20-250.90)	47.49(0,60-232,60)	36.20 (0,10-306,90)	##0.691
Tg Ab,*9 (IU/ml)**	18.74(0,90-46,29)	77.35 (10,95-440,80)	157(10,95-2330,00)	##0.590

Kısaltmalar: AH-Alzheimer hastalığı, VD- Vasküler demans
 Sonuçlar *ortalama ± SD veya **ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi. p değerleri #One way ANOVA veya ##Kruskal Wallis varyans analizi testleri kullanılarak belirlendi.

4.3.1. Serum sT3 Düzeyleri

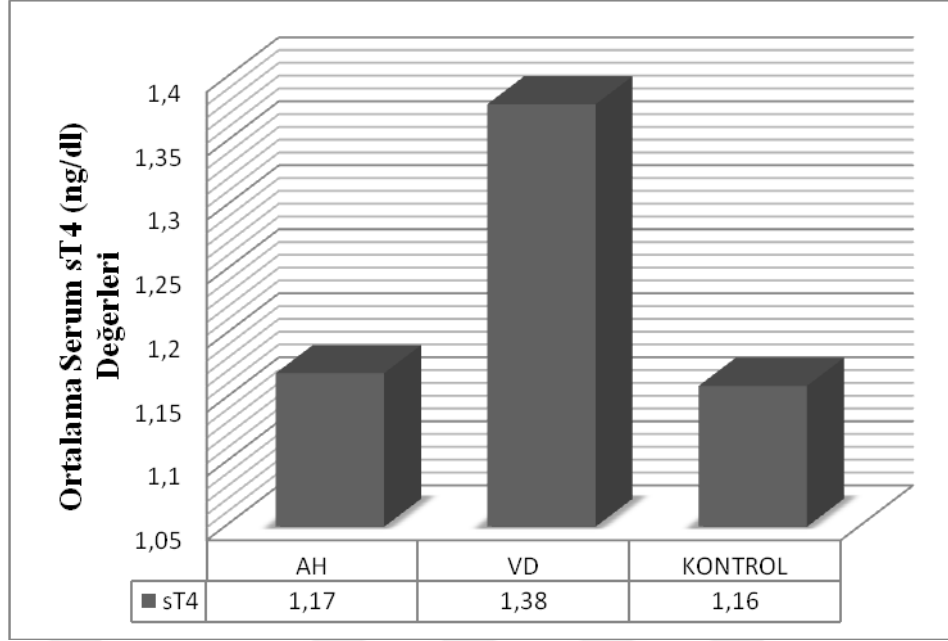
İkili grup karşılaştırmalarında, AH'li ve vasküler demanslı ötiroid hastaların sT3 düzeyleri, kontrol grubunda yer alan olgulara göre daha düşük bulundu. sT3 düzeyleri açısından sadece VD ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Ortalama sT3 düzeylerine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.

4.3.2. Serum sT4 Düzeyleri

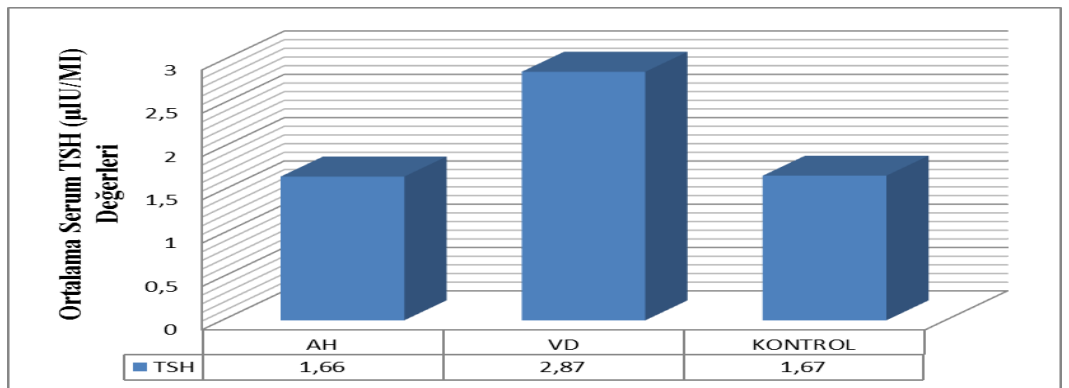
İkili grup karşılaştırmalarında, VD grubunun sT4 düzeyleri AH ve kontrol grubundakilere göre daha yüksek bulundu (Şekil 4.4.). sT4 düzeyleri açısından VD ve AH grupları arasındaki fark anlamlı bulunmazken ($p= 0.058$); VD ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.044$).



Şekil 4.4. Ortalama sT4 düzeylerine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.

4.3.3. Serum TSH Düzeyleri

İkili grup karşıştırmalarında, VD grubundaki ötiroid hastaların TSH seviyeleri, AH ve kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Kontrol ve AH grupları arasında serum TSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. VD grubu ile kontrol ve AH grupları arasında TSH düzeylerine göre anlamlı bir fark saptandı ($p= 0,015$, $p= 0,014$) (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Ortalama serum TSH düzeylerine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.

4.4. Korelasyon ve Regresyon Analizleri

AH grubunda sT3 ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif korelasyon varken, sT4 ile TSH arasında pozitif korelasyon bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda ise sT3 ve sT4 ile TSH arasında negatif korelasyon vardı. AH grubunun MMT skorları ile sT4 düzeyleri arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon ($r=0.420$, $p=0.021$) bulundu. Kontrol grubunda MMT skorları ile sT3 ($r=0,356$ $p=0,044$) ve sT4 ($r=0,397$, $p=0,027$) değerleri arasında zayıf derecede pozitif yönlü bir korelasyon vardı. (Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.)

Tablo 4.3. Alzheimer Hastalığı grubunda korelasyon analizi sonuçları.

		MMT	sT3	sT4	TSH	Yaş	Eğt.düzeyi
Pearson Correlation	MMT	1,000	,032	,420	,139	-,129	,090
	FT3	,032	1,000	,259	-,302	,120	,283
	FT4	,420	,259	1,000	,361	,094	-,198
	TSH	,139	-,302	,361	1,000	-,031	-,074
	Yaş	-,129	,120	,094	-,031	1,000	,300
	Eğt. düzeyi	,090	,283	-,198	-,074	,300	1,000
	Sig. (1-tailed)	MMT	.	,441	,021	,259	,275
sT3		,441	.	,111	,076	,288	,090
sT4		,021	,111	.	,041	,331	,177
TSH		,259	,076	,041	.	,442	,366
Yaş		,275	,288	,331	,442	.	,077
Egt.duzeyi		,338	,090	,177	,366	,077	.
N		MMT	24	24	24	24	24
	sT3	24	24	24	24	24	24
	sT4	24	24	24	24	24	24
	TSH	24	24	24	24	24	24
	Yaş	24	24	24	24	24	24
	Eğt.düzeyi	24	24	24	24	24	24

a Selecting only cases for which Grup = **Alzheimer Demans**

Tablo 4.4. Kontrol grubunda korelasyon analizi sonuçları.

		MMT	sT3	sT4	TSH	Yas	Eğt.düzeyi
Pearson Correlation	MMT	1,000	,356	,397	,135	-,037	,025
	FT3	,356	1,000	,020	-,021	,016	,261
	FT4	,397	,020	1,000	-,149	-,261	-,038
	TSH	,135	-,021	-,149	1,000	-,339	,053
	Yas	-,037	,016	-,261	-,339	1,000	,082
	Eğt.düzeyi	,025	,261	-,038	,053	,082	1,000
Sig. (1-tailed)	MMT	.	,044	,027	,265	,432	,454
	sT3	,044	.	,462	,462	,470	,109
	sT4	,027	,462	.	,243	,109	,430
	TSH	,265	,462	,243	.	,053	,403
	Yas	,432	,470	,109	,053	.	,351
	Eğt.düzeyi	,454	,109	,430	,403	,351	.
N	MMT	24	24	24	24	24	24
	sT3	24	24	24	24	24	24
	sT4	24	24	24	24	24	24
	TSH	24	24	24	24	24	24
	Yaş	24	24	24	24	24	24
	Eğt.düzeyi	24	24	24	24	24	24

a Selecting only cases for which Grup = Kontrol

AH grubunda, MMT skoru bağımlı değişken; yaş, eğitim süresi, hastalık süresi, ortalama serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri bağımsız değişken olarak kabul edilerek yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda, serum sT4 düzeylerinin MMT skoru için önemli bir belirleyici olduğu bulundu ($\beta= 0,554$, $p=0.034$). sT4 değeri için elde edilen regresyon katsayısı (B) 0.554, sT4 düzeylerindeki artışın MMT skorunu da artırdığını, dolayısı ile demans olasılığını azalttığını göstermektedir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Alzheimer Hastalığı grubunda regresyon analizi sonuçları.

		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
Model		B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	40,368	19,718		2,047	,056	
	sT3	-1,502	2,195	-,162	-,684	,503	
	sT4	12,285	5,333	,554	2,304	,034	
	TSH	-,418	1,210	-,079	-,346	,734	
	YAS	-,417	,277	-,299	-1,507	,150	
	Eğt.düzeyi	1,471	,736	,446	1,998	,062	
	Hst.süresi	-1,508	,836	-,364	-1,803	,089	

a Dependent Variable: MMT

b Selecting only cases for which GRUP = Alzheimer Demans

5. TARTIŞMA

Tiroid fonksiyon bozuklukları ve demans yaşlı popülasyonda sık rastlanan hastalıklar arasındadır (Bensenor ve ark., 2010). Yapılan çok sayıda prelinik ve klinik çalışmanın sonuçları, tiroid hormonları ile SSS gelişimi ve fonksiyonları arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Tognini ve ark., 2014). Aynı zamanda tiroid fonksiyonlarının bilişsel bozukluğun eşlik ettiği nörodejeneratif süreçle de bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Beydoun ve ark., 2013).

Bu çalışmada kognitif performansın derecelendirilmesinde sık kullanılan bir ölçek olan MMT skorları, beklenildiği gibi demans gruplarında düşük saptandı. AH grubunun MMT skorunun VD ve kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Kontrol ve demans gruplarında yer alan ötiroid yaşlı bireylerde, MMT skorları ile sT4 ve sT3 düzeyleri arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. Ancak TSH düzeyleri ile MMT skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Alzheimer'li hastalarda serum sT4 düzeyleri MMT skoru için önemli bir belirleyiciydi. sT4 düzeylerindeki artışın MMT skorunu da artırdığı, dolayısı ile demans olasılığını azalttığı saptandı. Bu sonuç referans aralıkları içindeki sT4 düzeylerinin Alzheimer'li ötiroid hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerine bağımsız bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Alzheimer'li ötiroid hastalarda, Stern ve ark.'nın (2004) yaptıkları prelinier kesitsel bir çalışmada, sT4 konsantrasyonlarının bilişsel performansla değil, duygu durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zhang ve ark.'nın (2012) Alzheimer'li ötiroid hastalarda yaptıkları diğer bir çalışmada ise TH düzeyleri ile bilişsel performans arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tiroid disfonksiyonunun bilişsel bozuklukların gelişmesinde bir risk faktörü olup olmadığının araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Rotterdam çalışmasında, 1893 vaka takip edilmiş, sublinik hipotiroidizmin demans ve AH riskini üç kat artırdığı bulunmuştur (Kalmijn ve ark., 2000). Wahlin ve ark.'nın

(2005) çalışmasında 6 yıl boyunca takip edilen vakalarda, TSH düzeylerinde azalma ile hafıza kaybında artış arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. De Jong ve ark.'nın çalışmasında (2006) TSH, tiroid hormonları ile demans ya da AH arasında bir ilişki gösterilmemekle birlikte, daha yüksek sT4 düzeylerine sahip demanslı olmayan bireylerin MR görüntülerinde daha büyük hipokampal ve amigdalar atrofi saptanmıştır. De Jong ve ark. (2009)'nın yaptıkları başka bir çalışmada ise daha yüksek total ve serbest T4 düzeylerinin demans, AH ve nöropatoloji ile sürekli birlikte olduğu belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda elde edilen veriler hipotiroidizmin bilişsel bozukluklar için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (Munte ve ark., 2001; Miller ve ark., 2006; Correia ve ark., 2009). Ancak yapılan başka çalışmalarda ise böyle bir riskin olmadığı bildirilmiştir (Almeida ve ark., 2007; Samuels ve ark., 2007; Ceresini ve ark., 2009; Kramer ve ark., 2009; Parle ve ark., 2010; de Jongh ve ark., 2011).

Bu çalışmada, Alzheimer'lı ($p=0.061$) ve VD'li ($p=0.008$) ötiroid hastalarda sT3 düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğunu saptadık. AH ve VD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, sT4 düzeyleri sadece VD'li hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı Alzheimer'lı hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde anormallikler olduğu rapor edilmiştir. Bu anormallikler arasında Alzheimer'lı hastalarda TRH'ya anormal tirotropin cevabı (Sunderland ve ark., 1985; Molchan ve ark., 1991) sT3 ve yaşlanma arasında negatif yönde bir korelasyon (Mariotti ve ark., 1993) ve düşük sT3 düzeyleri (Thomas ve ark., 1987) sayılabilir.

Tiroid disfonksiyonunun bilişsel performansı azalttığı ve kognitif bozukluğun AH'nin önemli bir klinik özelliği olduğu ile ilgili daha önceki çalışmalarda elde edilen veriler, tiroid durumunun AH'nin klinik bulgularının en az bir bölümüne katkıda bulunduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan çok sayıda laboratuvar ve epidemiyolojik çalışma sonucunda sunulan raporlar, TH ve AH'nin patofizyolojisi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (Whybrow ve ark., 1969; Hayashi ve Patel, 1987; Dugbartey, 1998; Latasa ve ark., 1998; Merched ve ark., 1998; Luo ve ark., 2002; van der Cammen ve ark., 2003). Ayrıca bireyler hangi yaşta olursa olsun tiroid hipofonksiyonunun bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceği bildirilmiştir. Çünkü hipotiroidizm sinir iletimi, hafıza ve diğer yüksek beyin

fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli yeterli enerjinin beyine sağlanmasını engeller. Beyin dokusuna glukoz alımının düşük olması, sıklıkla bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve AH ile ilişkilidir. AH'nin klinik bulguları ortaya çıkmadan on yıllar önce mevcut olabilir (Reiman ve ark., 2004; Freemantle ve ark., 2006).

Ancak daha önce yapılan bütün çalışmaların aksine; Chaker ve ark. (2016), 1997 yılında başlamış olan Rotterdam çalışmasında yer alan olguları (ortalama yaşları 64.9 olan, ötiroid 9446 katılımcı) 2016 yılına kadar değerlendirmişler ve tiroid fonksiyonu ile demans riski arasındaki ilişkiyi belirlemişlerdir. Uzun süreli ve geniş örnek hacmine sahip bu değerli çalışmanın sonunda, yüksek ve normalin üst sınırındaki tiroid fonksiyonunun demans riskini artırdığı, düşük ve normalin alt sınırındaki tiroid fonksiyonunun ise koruyucu olduğu bulunmuştur. Yüksek sT4 düzeylerinin yüksek demans riski ile ilişkili olduğu da belirlenmiştir.

Chaker ve ark. (2016)'nın yılında yaptıkları çalışmaya kadar bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bu konuda yapılan bütün çalışmalarda, hangi tiroid fonksiyonunun spesifik bilişsel performansın en iyi belirleyicisi olduğu ile ilgili olarak farklı ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlardaki farklılıkların, yapılan çalışmalarda örnek sayısında, örnek seçiminde, yaş aralıklarında ve kullanılan bilişsel fonksiyon testlerindeki farklılıklara bağlı olabileceğini düşünebiliriz. Ayrıca bugüne kadar bu konuda yapılan çalışmaların kesitsel olduğu ve bizim çalışmamızda olduğu gibi örnek sayısının azlığı gibi bazı limitasyonlarının bulunduğu bir gerçektir. Bizim çalışmamızın sonuçları da referans aralıkları içindeki sT4 düzeylerinin Alzheimer'li ötiroid hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerine bağımsız bir etkisi olduğunu göstermektedir Ancak Chaker ve ark'nın (2016) yüksek T4 düzeylerinin demans riskini artırdığını gösteren sonuçlarının aksine, bizim çalışmamızda sT4 düzeylerindeki artışın bilişsel fonksiyonları artırdığı, dolayısı ile demans olasılığını azalttığı saptandı.

Demanslı olmayan yaşlı yetişkinlerde tiroid hormon profili ve bilişsel performans arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunluğunda T4 ve bilişsel fonksiyon arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Örneğin, Prinz ve ark. (1999); fiziksel ve mental hastalığı olmayan 65-78 yaş aralığındaki ötiroid erkeklerde total T3 ve TSH değil ama total T4 ve sT4 düzeyleri arttıkça bilişsel performansın da

anlamli derecede arttığını bildirmişlerdir. Volpato ve ark. (2002) fiziksel hastalığı olan 75-80 yaşlarındaki ötiroid kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, TSH'nın değil, referans aralığı içinde fakat daha düşük total T4 düzeylerinin epizodik hafıza bileşenlerinde azalma riskini artırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada bazal TSH düzeyleri ile bilişsel fonksiyon arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır.

Yaşlılarda tiroid hipofonksiyonu veya subklinik hipotiroidi prevalansının erişkinlere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tiroid hormon konsantrasyonları yaşla birlikte değiştiği ve bilişsel azalma yaşlanmaya eşlik ettiği için, tiroid fonksiyonlarındaki fizyolojik değişikliklerin normal yaşlanma sırasındaki bilişsel değişikliklere neden olabileceği de bildirilmiştir (Begin ve ark., 2008). Ancak Chaker ve ark. (2016), bugüne kadar yapılan bütün bu değerlendirmelerin aksine, tiroid hipofonksiyonunun demansa karşı koruyucu olduğunu ileri sürmektedir.

Normal yaşlanma sırasında tiroid hormon üretiminde ve metabolizmasında çok sayıda fizyolojik değişiklik meydana geldiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (Mariotti ve ark., 1995; Davis ve ark., 2003). Yaşlanma ve tiroid fonksiyonları ile ilgili yapılan araştırmaların sonuçları, sağlıklı yaşlılarda (61-90 yaş) T4 ve T3 sekresyonunun azaldığını, rT3 konsantrasyonunun arttığını, ileri yaşta serum T3 düzeylerinin azaldığını, ancak serum total ve serbest T4 konsantrasyonlarının göreceli olarak değişmeden kaldığını göstermiştir (Van den Beld ve ark., 2005; Boucai and Surks, 2009; Surks and Boucai, 2010). Yaşlanma ile T4'ün T3'e dönüşümünden sorumlu enzim 5' deiyodinaz (Tip I deiyodinaz) aktivitesindeki bozulmaya bağlı olarak T4'ün parçalanması azalmaktadır. Dolaşımdaki total ve serbest T3 konsantrasyonları hem azalan sekresyon, hem de T4'den azalan periferik dönüşüm nedeniyle yaşa bağımlı düşüş gösterir. Bu durum, T4 düzeylerinin neden daha uzun süre normal sınırlar içinde kaldığını açıklayabilir.

Bizim çalışmamızda da VD'li hastalarda sT4 düzeyleri, sT3 düzeylerinden farklı olarak kontrollere göre daha yüksekti. Bu durumu, özellikle demanslı yaşlılarda, T4'ün T3'e dönüşümünün azalmasına bağlı olarak parçalanmasının da gecikmesi nedeni ile daha uzun süre normal sınırlar içinde kalmasına bağlayabiliriz.

Yaşlanma ile hipotalamusta TRH sentezi ve salgılanmasının azaldığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak serum TSH düzeyleri de normal kalmakta veya

normal değerlerin altına inmektedir (Begin ve ark., 2008). Ancak daha önce yapılan çalışmalarda, sağlıklı yaşlanma sırasında TSH konsantrasyonları ile ilgili veriler de belirsizdir. Bazı çalışmalarda yaşlanma ile TSH düzeylerinin değişmediği rapor edilirken, diğerlerinde orta derecede artış olduğu gösterilmiştir (Hermann ve ark., 1981; Mariotti ve ark., 1995). Bizim çalışmamızda ise AH grubunda TSH düzeyleri kontrollerden farklı değildi. Ancak VD'li ötiroid hastalarda AH ve kontrol gruplarına göre TSH düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gözledik (sırasıyla $p=0.014$, $p=0.05$). Demansın etiyolojik tiplendirmesi yapılmadan 194 demanslı hastanın dahil edildiği bir çalışmada (Ganguli ve ark., 1996) demans varlığı ve TSH yüksekliği arasında güçlü ve sabit bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak van Osch ve ark. (2004); Alzheimer'li hastalarda TSH düzeylerinin kontrollerden önemli derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca aynı araştırmacılar referans aralıkları içindeki düşük TSH'ın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak AH riskini iki kat artırdığını ileri sürmüşlerdir. Yine bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan farklı olarak başka bir çalışmada (Agarwal ve ark., 2013) Alzheimer'li hastalarda TSH düzeyleri kontrollerden önemli derecede düşük bulunmuş ve TSH'daki her birim artışın demans riskini %37,1 oranında artırdığı ileri sürülmüştür. VD grubunda ise böyle bir ilişki bulunamamıştır. Ancak yine daha önceki yıllarda yapılan bütün bu değerlendirmelerin aksine, Chaker ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada, yaşlı kadınlarda mutlak 10 yıllık demans gelişme riskinin, TSH düzeylerinin artması ile %5'e kadar düştüğü; erkeklerde ise değişmediği gösterilmiştir. Ayrıca tiroid fonksiyonu, MRG'de vasküler hasara bağlı beyin özellikleriyle ilişkili değilken, daha yüksek TSH düzeyleri daha iyi kognitif fonksiyon ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada VD'li olgularda sT4 ve TSH düzeylerinin kontrol grubundaki olgulara göre daha yüksek olduğunu saptandı. VD grubunda olgu sayısının çok düşük olması nedeniyle geçerli bir korelasyon analizi yapılamadı. Alzheimer'li hastalarda TSH'nın sT4 ile anlamlı derecede pozitif, sT3 ile ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif yönde korele olduğu bulundu. Ayrıca sağlıklı kontrol grubunda sT3 ve sT4 ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif korelasyon vardı. Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, Yong-Hong ve ark. (2013) çalışmalarında Alzheimer'li hastalarda TSH ile sT3 ve sT4 arasında anlamlı korelasyonlar bulunmamıştır. Araştırmacılar bu sonuçların hipotalamik-

pitüiter-tiroid aksında biofeedback regülasyonlarda ciddi dejenerasyonu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Tiroid hipofonksiyon prevalansının diğer erişkinlere göre daha yüksek olduğu yaşlı bireylerde, demans bulunmadığında düşük düzeylerdeki sT4'e yüksek TSH eşlik etmektedir. Bu durum da AH bulunmayan yaşlılarda hipotalamik-pitüiter-tiroid aksındaki biyofeedback regülasyonların normal ya da en azından fonksiyonel olduğunu göstermektedir (Khanam ve ark., 2011 ; Lazarus, 2011).

Çalışmamızda ayrıca AH ve VD gruplarının eğitim süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu bulundu. Stern ve ark. (2004)'nın yaptığı bir çalışmada; düşük eğitim düzeyinin AH ve VD riskini artırdığı, yüksek eğitim düzeyinin ise demans riskini azalttığı kaydedildi. Bir başka araştırmada da düşük eğitim ve gelir düzeyi, demans riski ile ilişkilendirilmiştir (Sczufca ve ark., 2008). Bu durum sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu toplumlarda bireylerin beyin fonksiyonlarının işlevselliğinin daha az olmasından dolayı, demans ile karşılaşılma olasılığının fazla olduğunu açıklamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada Alzheimer'li ötiroid hastalarda sT3, sT4 ve TSH düzeylerinin kontrol grubundakilerden çok farklı olmadığını saptandı. VD'li ötiroid hastalarda ise sT4 ve TSH düzeyleri hem kontrol hem de AH grubuna göre daha yüksekti. AH grubunda, serum sT4 düzeylerinin bilişsel fonksiyonlar için önemli bir belirleyici olduğu gözlemlendi. Alzheimer'li ötiroid hastalarda, tiroid fonksiyon testlerinde bir değişiklik olmadığı ve sT4 düzeylerindeki bir artışın MMT skorunu da artırdığı, dolayısı ile demans olasılığını azalttığı sonucuna varıldı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir indeks olan MMT skorları, beklenildiği gibi, demans gruplarında düşük saptandı. AH grubunun MMT skoru, VD ve kontrol gruplarına göre daha düşüktü. Kontrol ve demans gruplarında yer alan ötiroid yaşlı bireylerde, MMT skorları ile sT4 ve sT3 düzeyleri arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. Ancak TSH düzeyleri ile MMT skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Alzheimer'li hastalarda serum sT4 düzeyleri, MMT skoru için önemli bir belirleyiciydi. sT4 düzeylerindeki artışın MMT skorunu da artırdığı, dolayısı ile demans olasılığını azalttığı saptandı. Bu sonuç referans aralıkları içindeki sT4 düzeylerinin Alzheimer'li ötiroid hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerine bağımsız bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca AH ve VD gruplarının eğitim süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu bulundu. Bu sonuçlar, düşük eğitim düzeyinin AH ve VD riskini artırdığını; yüksek eğitim düzeyinin ise demans riskini azalttığını göstermektedir. Toplumlarda sosyokültürel düzeyin yükseltilerek bireylerin beyin fonksiyonlarının işlevselliğinin artırılmasıyla demans ile karşılaşılma olasılığının azaltılabileceği düşünülebilir.

AH ve VD, yaşlılık ile beraber görülme sıklığı giderek artan, kişileri fiziksel ve mental açıdan yetersizliğe sürükleyerek yardıma muhtaç kılan ve ekonomik olarak ülkeleri çözüm bulmaya zorlayan hastalıklardandır. İlerleyen yaş ile birlikte olumsuz etkilenen yaşam kalitesini iyi hale getirmek için demansa neden olan risk faktörlerinin araştırılması önemlidir. AH ve VD'de tanıya olanak sağlayan belirteçlerin belirlenmesi hem ekonomik olarak kolay ulaşılabilir olmalı hem de tanının konması için geçen zamanı azaltarak kişiyi daha rahat bir tedavi sürecine sokmalıdır.

Serum sT4 düzeylerinin bilişsel fonksiyonlar için önemli bir belirleyici olduğunun gözlemlendiği bu çalışmada, Alzheimer'li ötiroid hastalarda, tiroid fonksiyon testlerinde bir değişiklik olmadığı ve sT4 düzeylerindeki bir artışın MMT skorunu da artırdığı, dolayısı ile demans olasılığını azalttığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; demanslı hastaların aşikar hipotiroidi veya subklinik hipotiroidizm açısından da değerlendirilmesinin hastalığın önlenmesi, takibi ve tedavi sürecine önemli katkılarının olabileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

Agarwal R, Kushwaha S, Chhillar N, Kumar A, Dubey DK, Tripathi CB. A cross-sectional study on thyroid status in North Indian elderly outpatients with dementia. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16:333-337.

Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hines M. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive Abilities. *Horm Behav*, 1998, 33:85-94.

Almeida C, Vaisman M, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Teixeira LB, Araújo GR, Brasil MA. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51:606-611.

Al-Omran M, Mamdani M, McLeod RS. Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Can J Surg*, 2003, 46:263-268.

Alltıntaş A. Tiroid fonksiyon testleri ve fizyopatolojisi.

https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/1046/mod_resource/content/1/9.%20Tiroid%20Fzyptlji.pdf. 8 Ocak 2013.

Aydın K, Tezcan ME, Yavuz BB, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran M, Arıoğul S. Hipotiroidi yaşlılarda bilişsel yetileri gerçekten bozuyor mu? *Dirim Tıp Gazetesi*, 2008, 83:77-80.

Bakar M. Hafif kognitif bozukluk. *Demans Dergisi*, 2002, 2:97-104.

Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:3681-3685.

Bayles K, Tomoeda C. Cognitive-Communication Disorders of Dementia. 2nd ed., San Diego, Plural Publishing Inc., 2007:86-87.

Baysal AY, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığının Klinik Bulguları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2003, 1:1-5.

Begin ME, Langlois MF, Lorrain D, Cunnane SC. Thyroid function and cognition during aging. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2008, doi: 10.1155/2008/474868.

Bensenor IM, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: The Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *BMC Public Health*, 2010, 10:298.

Beydoun MA, Beydoun HA, Kitner-Triolo MH, Kaufman JS, Evans MK, Zonderman AB. Thyroid hormones are associated with cognitive function: Moderation by sex, race and depressive symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:3470-3481.

Birge S.J. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997, 48:36-41.

Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clinical Endocrinol*, 2009, 70:788-793.

Burns TW, Carlsın HE. *Fizyopatoloji*, 1.baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri Kitabevi, 1992:1092-1148.

Cankurtaran M, Arnoğul S. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta risk faktörleri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2004.

Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, Chezzi C, Valcavi R, Bandinelli S, Guralnik JM, Cappola AR, Valenti G, Ferrucci L. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: Results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57:89-93.

Chaker L, Wolters FJ, Bos D, Korevaar TI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Franco OH, Dehghan A, Vernooij MW, Peeters RP, Ikram MA. Thyroid function and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 2016, 87:1688-1695.

Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15:401-407.

Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D et al. Criteria for the diagnosis of ischaemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 1992, 42:473-480.

Cook SE, Nebes RD, Halligan EM. Memory impairment in elderly individuals with a mildly elevated serum TSH: the role of processing resources, depression and cerebrovascular disease. *Aging Neuropsychol. Cogn.*, 2002, 9(3): 175-183.

Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, Fitzgibbon M, Boran G, O'Mara S, Gibney J. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:3789–3797.

Davis JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: Significance in the elderly. *Current Psychiatry Reports*, 2003, 5:384-390.

Dearmond SJ, Stanley BP. Vascular dementia. *In: Greenfield's Neuropathology*. 1997, 6:204-213.

De Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, Breteler MMB. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:2569-2573.

De Jong FJ, Masaki K, Hepe C, Remaley AT, Breteler MMB, Petrovitch H, White LR, Launer LJ. Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:600-606.

De Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, Kramer MH, Vandenbroucke JP, Dekkers OM. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165:545–554.

Dickson D. The Pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56:321-339.

Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, Cummings JL, Bowler JV, Pasquier F, Moroney JT, Ferris SH, Stern Y, Sachdev PS, Hachinski VC. The cognitive syndrome of vascular dementia: Implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999, 3:21-29.

Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Internal Med*, 1998, 158:1413-1418.

Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. *Mt Sinai J Med*, 2003, 70:45-53.

Duyckaerts C, Panchal M, Delatour B, Potier MC. Morphologic and molecular neuropathology of Alzheimer's disease. *Ann Pharm Fr*. 2009, 67(2):127-135.

Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, Salmon DP, Bondi MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47:231-242.

Ellison VD, Love S, Cardao Chimelli LM, Harding B. Vascular dementia. *In: Neuropathology: A Reference Text of CNS Pathology*. 1st ed., USA, Mosby, 1998, 31:30-34.

Erdem Ö, Memiş L. Vasküler demans. *Demans Dergisi*, 2001;1:90-100.

Ergin F.T. Demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkisi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.

Erkol G, Karaali Savrun F. Frontotemporal dementia. *Cerrahpaşa J Med*, 2002, 33:256-260.

Ermeç E.D. Sevofluran, Desfluran ve Propofol'ün tiroid fonksiyonlarına etkisi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.

Fisher DA, Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. The Thyroid. 20th ed., New York, Rudolph's Pediatrics, 1996:1750-1755.

Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, Kaprinis G. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *The World J Biological Psychiatry*, 2006, 7:131-137.

Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66:137-147.

Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Tremblay S, Blachère JC, Bégin ME, Brenna JT, Windust A, Cunnane SC. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2006, 75:213-220.

Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM, Yagiela JA. Alzheimer's disease: Psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*, 2006, 137:1240-51.

Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: A community-based study. *Biol Psychiatry*, 1996, 40:714-725.

Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55:809-815.

Gilman S. Alzheimers disease. *Perspect Biol Med*, 1997, 40:230-245.

Gouchie C, Kimura D. The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology*, 1991, 16:323-334.

Guerrero EB, Kramer DC, Schwinn DA. Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. *Anesth Analg*, 1997, 85:30-36.

Gupta S, Sharma R, Kaushik R. Left-sided Amyand's hernia. *Singapore Med J*, 2005, 46:424-425.

Gürvit İH. Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. E:\16.03.2017 MASAÜSTÜNDEKİLER\ALZHEIMER DOSYALARI\DEMANS SENDROMU, ALZHEIMER HASTALIĞI ve ALZHEIMER DIŞI DEMANSLAR.htm. 12 Mayıs 2010.

Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, Coates P, Morley JE. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas*, 2005, 50:124–133.

Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan AR, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schürmann B, Heun R, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Hüll M, Rujescu D, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Holmans PA, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2009, 41:1088-1093.

Hattori H. Elderly depression and depressive state with Alzheimer's disease. *Nippon Rinsho*, 2009, 67:835-844.

Hayashi M, Patel AJ. An interaction between thyroid hormone and nerve growth factor in the regulation of choline acetyltransferase activity in neuronal cultures, derived from the septal-diagonal band region of the embryonic rat brain. *Brain Research*, 1987, 433:109-120.

Hermann J, Heinen E, Kröll HJ, Rudorff KH, Krüskemper HL, Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people. *Klin Wochenschr*, 1981, 59:315–323.
Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci*, 1994, 108:325–332.

Jiang Q, Lee CYD, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, Mann K, Lamb B, Willson TM, Collins JL, Richardson JC, Smith JD, Comery TA, Riddell D, Holtzman DM, Tontonoz P, Landreth GE. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron*, 2008, 58:681–693.

Kaba M. Gebelik ve Tiroid Hormonları. *Kocatepe Medical Journal*, 2013, 14:160-166.

Kabalak T. Tiroid El Kitabı. 1.baskı, İzmir, Güven Kitabevi, 2009: 1-47.

Kaleli E, İrkeç C. Vasküler demans. Demans Dizisi. 1999, 4:135-140.

Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MB. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol*, 2000, 53:733-737.

Kayaalp SO, Gürlek A. Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tirotropin ve tirotropin salıverici hormon. *İçinde: Kayaalp SO (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 10.baskı, Ankara, Hacettepe-TAŞ Yayınevi, 2002:1252-1271.

Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*, 2007, 25(3):577- 609.

Keskin AO, Uncu G, Tanburoğlu A, Adapınar DÖ. Yaşlanma ve yaşlılıkla ilgili nörolojik hastalıklar. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016, 38 (Özel Sayı 1): 75-82.

Khanam MA, Streatfield PK, Kabir ZN, Qiu C, Cornelius C, Wahlin Å. Prevalence and patterns of multimorbidity among elderly people in rural Bangladesh: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr*, 2011, 29:406-414.

Khan W, Giampietro V, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde AL, Büchel C, Conrod P, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Lemaitre H, Nees F, Paus T, Pausova Z, Rietschel M, Smolka MN, Ströhle A, Gallinat J, Vellas B, Soininen H, Kloszewka I, Tsolaki M, Mecocci P, Spenger C, Villemagne VL, Masters CL, Muehlboeck JS, Backman L, Fratiglioni L, Kalpouzog G, Wahlund LO, Schumann G, Lovestone S, Williams SC, Westman E, Simmons A. A Multi-Cohort study of ApoE ϵ 4 and Amyloid- β effects on the Hippocampus in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56:1159–1174.

Koçer B. Demans epidemiyolojisi. *Demans dizisi*, 1999, 1:41-44.

Kramer CK, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Treated hypothyroidism, cognitive function and depressed mood in old age: The Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161:917–921.

Kudiaki Ç. Alzheimer hastalığı, vasküler demans ve Lewy cisimcikli demansta öne çıkan bilişsel bozulmalar. *Turkish J Geriatrics*, 2010, 3:47-51.

Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, Richard AC, Pasquier F, Rollin-Sillaire A, Martinaud O, Quillard-Muraine M, de la Sayette V, Boutoleau-Bretonniere C, Etcharry-Bouyx F, Chauvire V, Sarazin M, le Ber I, Epelbaum S, Jonveaux T, Rouaud O, Ceccaldi M, Felician O, Godefroy O, Formaglio M, Croisile B, Auriacombe S, Chamard L, Vincent JL, Sauvee M, Marelli-Tosi C, Gabelle A, Ozsanak C, Pariente J, Paquet C, Hannequin D, Campion D. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*, 2017, doi: 10.1371/journal.pmed.1002270. eCollection.

Latasa MJ, Belandia B, Pascual A. Thyroid hormones regulate β -amyloid gene splicing and protein secretion in neuroblastoma cells. *Endocrinology*, 1998, 139:2692-2698.

Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metabolism*, 1984, 33:379-392.

Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *J Thyroid Res*, 2011, doi: 10.4061/2011/397012.

Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:106–118.

Lopes JP, Oliveira CR, Agostinho P. Cell cycle re-entry in Alzheimer's disease: A major neuropathological characteristic? *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6:205-212.

Luo L, Yano N, Mao Q, Jackson IM, Stopa EG. Thyrotropin releasing hormone (TRH) in the hippocampus of Alzheimer patients. *J Alzheimer's Disease*, 2002, 4:97-103.

Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:1130–1134.

Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocrine Reviews*, 1995, 16:686-715.

Marquis S, Moore MM, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye JA, Camicioli R. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*. 2002, 59:601-606.

Merched A, Serot JM, Visvikis S, Aguilon D, Faure G, Siest G. Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *FEBS Letters*, 1998, 425:225-228.

Mesulam MM. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia: Clinical and Neurobiological Perspectives. *In: Principles of Cognitive and Behavioral Neurology*. 2nd ed., (ed. Mesulam, MM), Oxford University Press, New York, 2000:439-522.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K ve ark. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 1996, 47:1113-1124.

McKhann G, Drachmann D, Folstein M ve ark. Muhtemel ve mümkün AH (PRAD ve PosAD) kriterleri. *Neurology*, 1984, 34(7):939-944.

Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, van Herle K, Rasgon N, van Herle A, Martinez D, Silverman DH, Bauer M. Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *Int J Neurosci*, 2006, 116:895–906.

Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol. Metab*, 2002, 87:5001–5007.

Molchan SE, Lawlor BA, Hill JL, Mellow AM, Davis CL, Martinez R, Sunderland T. The TRH stimulation test in Alzheimer's disease and major depression: Relationship to clinical and CSF measures. *Biol Psychiatry*, 1991, 30:567–576.

Murkin JM. Anesthesia and hypothyroidism: A review of thyroxine physiology, pharmacology and anesthetic implications. *Anest Analg*, 1982, 6:371-383.

Münte TF, Radamm C, Johannes S, Brabant G. Alterations of cognitive functions induced by exogenous application of thyroid hormones in healthy men: A double-blind cross-over study using event-related brain potentials. *Thyroid*, 2001, 11:385–391.

Namba Y, Tomonoga M., Otomo E. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1991, 541:163-166.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998; 51:1546-1554.

Nwomeh BC, Chisolm DJ, Caniano DA, Kelleher KJ. Racial and socioeconomic disparity in perforated appendicitis among children: Where is the problem?, *Pediatrics*, 2006, 117:870-875.

Onuray F, Vural S, Tüzün B, Tunçay E, Dalkılıç G, Akın T. Negatif apendektomilerdeki jinekolojik patoloji oranımız. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005, 31:21-23.

Ownby CL. Endocrine system.

<https://instruction.cvhs.okstate.edu/Histology/HistologyReference/HREndoframe.htm>
m 19 Ekim 2007.

Özkay ÜD, Öztürk Y, Can ÖD. Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 2011, 18:35-42.

Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:3623–3632.

Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrothropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 34:77-83.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC. Aging Memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 1997, 349:1793-1796.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC. Mild cognitive impairment clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56:303-308.

Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30:239–258.

Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D.: Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 1993, 342:697-699.

Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, Moe KE, Borson S, Toivola B, Merriam GR, Larsen LH, Reed HL. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1999, 54:111-116.

Quinn D.M. Acetylcholinesterase: Enzyme structure, reaction dynamics and virtual transition states. *Chem Rev*, 1987, 87:955-979.

Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, Saunders AM, Hardy J. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:284-289.

Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: A population based validation study. *Neurology*, 2001, 56:37-42.

Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, Dartigues JF, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*, 1991, 30:817-24.

Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2002, 15; 203-204:23-27.

Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30:245- 64.

Rossor M. Primary degenerative Dementia. *In: Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders.* Bradley WG (ed), 2nd ed., Boston, Butterworth- Heinemann, 1991:1416-1418.

Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: Does gender make a difference?, *Neurobiol Aging*, 2001, 22:575-580.

Salmon DP, Galasko D, Hansen LA et al. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn.* 1996, 31:148-165.

Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: A review. *Am J Ther*, 2006, 13:516-526.

Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*, 2007, 17:249-258.

Sayk1 Arslan M, Emral R. Tiroid ve Beyin. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2009, 29:215-220.

Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LM, Di Rienzo VD, Almeida OP. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatrics*, 2008, 20:394-405.

Scinto LFM. Alzheimer hastalığının erken tanısı. *İçinde: Alzheimer Hastalığının Erken Tanısı. Early Diagnosis of Alzheimer's Disease.* Daffner KR, Scinto LFM. Ertaş M (çeviri editörü). 1st ed, Totowa-New Jersey, Humana Press, 2000:1-27.

Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi: Hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004, 35:199-206.

Selekler K. Nörolojide Yeni Ufuklar - Alzheimer ve Diğer Demanslar, 1.baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009a:1-28.

Selekler K. Nörolojide Yeni Ufuklar Serisi. Sayı 1: Alzheimer ve Diğer Demanslar. *İçinde: Kaptanoğlu G (editör). Hafif Kognitif Bozukluk*, 2.baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009b:83-91.

Selekler K. Nörolojide Yeni Ufuklar Serisi. Sayı 1: Alzheimer ve Diğer Demanslar. *İçinde: Özeren A (editör). Vasküler Demans ve Vasküler Kognitif Bozukluk*. 2.baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009c:109-138.

Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığı. *Türk Geriatri Dergisi*, 2010, 3:9-14.

Selko DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 1991, 6:487-498.

Sevinçok L. Demans Tanısı ve Tedavisi: Bir güncelleştirme. *Demans Dergisi*, 2003, 1:21-29.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:280–292.

Stern RA, Davis JD, Rogers BL, Smith KE, Harrington CJ, Ott BR, Jackson IM, Prange AJ Jr. Preliminary study of the relationship between thyroid status and cognitive and neuropsychiatric functioning in euthyroid patients with Alzheimer dementia. *Cogn Behav Neurol*, 2004, 17:219-223.

Sunderland T, Tariot PN, Mueller EA, Newhouse PA, Murphy DL, Cohen RM. TRH stimulation test in dementia of the Alzheimer type and elderly controls. *Psychiatry Res*, 1985, 16:269–275.

Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:496-502.

Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol*, 1999, 19:223-230.

Thomas DR, Hailwood R, Harris B, Williams PA, Scanlon MF, John R. Thyroid status in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Acta Psychiat Scand*, 1987, 76:158–163.

Tognini S, Pasqualetti G, Calsolaro V, Polini A, Monzani F. Cognitive function and quality of life in mild thyroid hormone deficiency. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2014, 8:124-134.

Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni, Sayı: 24644,
<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>. 16 Mart 2017.

Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:6403-6409.

Van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, van Harskamp F, de Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51:884.

Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*, 2004, 62:1967-1971.

Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology*, 2002, 58:1055-1061.

Wahlin A, Bunce D, Wahlin TB. Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30:625-637.

Wang XP, Ding HL. Alzheimer's disease: Epidemiology, genetics and beyond. *Neurosci Bul*, 2008, 24:105-109.

White JJ, Santillana M, Haller JA. Intensive in-hospital observation: A safe way to decrease unnecessary appendectomy. *Am Surg*, 1975, 41:793-798.

Whybrow PC, Prange AJ Jr, Treadway CR. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. A reappraisal using objective psychological measurement. *Arch Gen Psychiatry*, 1969, 20:48-63.

Wimo A, Winblad B. Health economical aspects of Alzheimer Disease and its treatment. *Psychogeriatrics*, 2001, 1:189-193.


Yazıcı TG, Şahin HA. Alzheimer hastalığı. *Klinik Gelişim Dergisi*, 2010, 23:48-52.

Yong-Hong L, Xiao-Dong P, Chang-Quan H, Bo Y, Qing-Xiu L. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with Alzheimer disease (AD). *J Investig Med*, 2013, 61:578-581.


Zhang N, Du HJ, Wang JH, Cheng Y. A pilot study on the relationship between thyroid status and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125:3211-3216.



EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Dok.Kodu : FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 1 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Dok.Kodu : FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 2 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

kişilerde; hafıza, düşünme, mantık yürütme, yer ve zaman tayini, okuduğunu anlama, konuşma, günlük basit işleri yapma gibi işlevlerde bozukluklar görülür, O gün yapılacak işler, kısa süre önce yapılan konuşmalar, çarşıdan alınacaklar gibi günlük işler unutulmaya başlanır. Zamanla geçmişe ait anılar da silinmeye başlayabilir. Zihinsel işlevlerdeki aksaklıklar zamanla kişinin günlük yaşamını sürdürmesini olanaksız hale getirir. Bu durum, kişinin yıkanma, yemek yeme gibi günlük tüm ihtiyaçlarının bir başkası tarafından karşılanmasını zorunlu kılar.

Yaşlılık unutkanlığı ile bunamanın ortaya çıkışı arasında bir geçiş dönemi (ılımlı bilişsel bozukluk) vardır. Bu dönemde kişilerin düşünme ve muhakeme yetenekleri salimdır ve gündelik yaşamda herhangi bir aşikâr sorunları yoktur. Yine bu dönemde, unutkanlığın % 50 oranında bunamaya dönüşme riski vardır ama hepsinde de Alzheimer hastalığı gelişmediği bilinmektedir. Sözünü ettiğimiz bu geçiş dönemi, bunamanın en erken belirti ve bulgularının doktorlar tarafından daha doğru tanınmasına yardımcı olabilir. İşte bu dönemde kanda yapılacak bazı tahlillerin sonuçlarına göre erken teşhis yöntemleri geliştirilebilir. Yine bu sonuçlara göre uygulanacak tedaviler bunamanın başlangıcının geciktirilmesine yardımcı olabilir ve böylece hafızalarında bozukluklar başlamış olan kişilerin daha uzun bir süre rahat, huzurlu ve bağımsız olarak yaşamaları sağlanabilir.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Sizi davet ettiğimiz bu çalışmamızda, sizden gece saat 9.00'dan sonra bir şey yememenizi isteyeceğiz. Sabah 8.00-10.00 saatleri arasında psikiyatri polikliniğimize geldiğinizde sizden rahatsızlığınız ile ilgili hikâyenizi anlatmanızı isteyeceğiz.

Boyunuzu, kilonuzu ve tansiyonunuzu ölçeceğiz.

Sinir sisteminizi muayene edeceğiz.

Dağa sonra, bir defaya mahsus olmak üzere kolunuzdan bir tüpe 7 mililitre (2 yemek kaşığı) kan alacağız.

Bundan sonra size kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan gibi konularla ilgili sorular içeren, soru-cevap şeklinde bir test uygulayacağız. Sizin verdığınız cevaplara göre size bir puan vereceğiz.

Sizden aldığımız kanda yapacağımız bazı testlerin sonuçlarının sizdeki unutkanlık gibi bazı belirtilerle arasında bir ilişki olup olmadığını inceleyeceğiz. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, sizin yaş grubunuzdaki kişilerde, yaşlılığa bağlı unutkanlığın bunamaya dönüşüp dönüşmeyeceğini araştıracağız. Eğer anlamlı sonuçlar elde edersek, hafızalarında bozukluklar başlamış olan kişilerin daha uzun bir süre rahat, huzurlu ve bağımsız olarak yaşamaları sağlamak için erken teşhis yöntemleri ve etkili tedaviler önereceğiz.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:

Prof.Dr. Özlem YAVUZ

Ayça Derya AKÇAER

Doç.Dr. Tunay KARLIDERE

Dr. Merve Şahin


Araştırmanın Süresi: 18 ay (1,5 yıl)

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 30

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/10

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (DEVAMI)

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Dok.Kodu : FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 3 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Bu çalışmada sizin muayeneniz ve kan tahlilleriniz yapılacağından rahatsızlığınız ile genel bir kontrolden geçmiş olacaksınız.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

(Gönüllünün başına gelebilecek, makul olarak öngörülebilir her türlü risk ve rahatsızlık (örneğin ağrı, enfeksiyon riski, tedavideki olası başarısızlık vb) açıkça belirtilmelidir. Minimal riskten fazla bir riski bulunan araştırmalarda bunun nasıl giderileceği veya tedavi edileceği açıkça belirtilmelidir.)

Sizi davet ettiğimiz bu araştırma, sadece kolunuzdan bir tüpe kan alacağımız için, size ek bir risk ve rahatsızlık getirmeyecektir.

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Masraflar:

Çalışmamızın masrafları üniversitemizin araştırma fonunun ödeneğinden karşılanacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi(ler): (Çalışma ile ilgili olarak bilgi alma veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda günün 24 saatinde ulaşılabilir kişilerin isim ve telefon numaraları belirtilmelidir)

Çalışma ile ilgili olarak bilgi almak veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda Özlem YAVUZ'a 0532 4177535 numaralı telefondan ve Ayça Derya AKÇAER'e, 0539 649 7239 numaralı telefondan günün 24 saatinde ulaşabilirsiniz.


Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/10

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (DEVAMI)

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Dok.Kodu : FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 4 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırmadan dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/10

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

EK-2. HASTA BİLGİ FORMU


HASTA BİLGİ FORMU

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ

Bu form, hastadan alınan bilgiler, fiziki muayene bulguları, tetkik sonuçları ve poliklinik kayıtlarındaki bilgiler doğrultusunda eksiksiz ve tam olarak doldurulmalıdır.

BİLGİLER	HASTA
Adı	
Soyadı	
Cinsiyeti	<input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
T.C. Kimlik No	
Baba Adı	
Anne Adı	
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Yaş (Yıl)	
Ev Telefonu	
Cep Telefonu	
Adresi	
Sosyal Güvencesi	<input type="checkbox"/> SGK (Bağ-Kur, E.S, S.S.K) <input type="checkbox"/> Yeşil Kart <input type="checkbox"/> Kamu Çalışanı (aktif çalışan ve aile fertleri) <input type="checkbox"/> Ücretli <input type="checkbox"/> Diğer.....
Eğitim Düzeyi	<input type="checkbox"/> İlkokul: <input type="checkbox"/> Ortaokul: <input type="checkbox"/> Lise: <input type="checkbox"/> Lisans: <input type="checkbox"/> Y.Lisans: <input type="checkbox"/> Doktora:
Vücut Kütle İndeksi (BMI)	<input type="checkbox"/> Boy: <input type="checkbox"/> Tartı:
Sigara Kullanımı	<input type="checkbox"/> Şu anda kullanıyor: <input type="checkbox"/> Önceki sigara kullanımı: (>10/gün):
Alkol Kullanımı	<input type="checkbox"/> Var: <input type="checkbox"/> Miktar: <input type="checkbox"/> Yok :
Hipertansiyon Hipertansiyon tanısı: 1) Hipertansiyon veya antihipertansif tedavi öyküsü 2) Kan basıncı > 140/90 mmHg (en az üç ölçümde).	<input type="checkbox"/> Var: <input type="checkbox"/> Yok:

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU SAĞLIKLI GRUP

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)		
	Dok.Kodu : FR-HYH-21	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 1 / 4
	Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011	

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ


Sayın

Sizi Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yürütülen "**Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki**" başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Siz bu araştırmanın **sağlıklı kontrol grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmanın diğer grubundan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın sağlıklı gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Özlem YAVUZ, Prof.Dr.



Araştırmanın Amacı:


Sizi davet ettiğimiz bu çalışma tamamen araştırma amaçlıdır. Sizin yaş grubunuzda bunama sık görülen bir rahatsızlık olduğu için, hafıza bozuklukları olan hastalarla, sizin gibi hafıza bozukluğu bulunmayan kişilerin kan tahlili sonuçlarını karşılaştırarak, yaşlılıkta ortaya çıkan hafıza bozukluklarının bunamaya dönüşme riskini araştıracağız. Size yapacağımız çalışmanın konusu ile ilgili bilgi vermek istiyoruz.

Normal yaşlanma ile beyinin çalışması bir miktar yavaşlar ama her yaşta bunama (demans) belirtileri bulunmaz. Yaşlı kişilerin çoğu hafızalarının eskisi kadar iyi olmadığından şikayet ederler. Tanıdıklarının isimlerini, yapacakları işleri hatırlamakta güçlük çekerler, daha önce edindikleri bilgiler sağlam kalır ve yeni öğrendikleri bilgiler çabuk unutulur. Yaşlanmayla birlikte gelen unutkanlık yaşın ilerlemesiyle birlikte yavaş yavaş ortaya çıkar ve kendini 70-75 yaşlarından sonra iyice hissettirir. Fakat her unutkanlık bir bunama belirtisi değildir. Bu

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/102

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU SAĞLIKLI GRUP (DEVAMI)

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)		
	Dok.Kodu : FR-HYH-21	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 2 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

unutkanlık, sadece yaşlılık unutkanlığı aşamasında kalabileceği gibi; bir süreklilik göstererek bunama düzeyine ulaşabilir.

Fiziksel bir hastalığı olmadığı halde, günlük işlerini yapmak (yemek yeme, giyinme, temizlenme vb.) için bile yardıma ihtiyaç duyan kişilerde bunama (demans) düşünülür. Bunama, kişinin zihinsel ve sosyal yeteneklerinin, günlük işlerini sürdürmesini etkileyecek derecede ve ilerleyici biçimde kaybına neden olan bir rahatsızlıktır. Bu rahatsızlığı olan kişilerde; hafıza, düşünme, mantık yürütme, yer ve zaman tayini, okuduğunu anlama, konuşma, günlük basit işleri yapma gibi işlevlerde bozukluklar görülür. O gün yapılacak işler, kısa süre önce yapılan konuşmalar, çarşıdan alınacaklar gibi günlük işler unutulmaya başlanır. Zamanla geçmişe ait anılar da silinmeye başlayabilir. Zihinsel işlevlerdeki aksaklıklar zamanla kişinin günlük yaşamını sürdürmesini olanaksız hale getirir. Bu durum, kişinin yıkanma, yemek yeme gibi günlük tüm ihtiyaçlarının bir başkası tarafından karşılanmasını zorunlu kılar.

Yaşlılık unutkanlığı ile bunamanın ortaya çıkışı arasında bir geçiş dönemi (ılımlı bilişsel bozukluk) vardır. Bu dönemde kişilerin düşünme ve muhakeme yetenekleri salimdir ve gündelik yaşamda herhangi bir aşikâr sorunları yoktur. Yine bu dönemde, unutkanlığın % 50 oranında bunamaya dönüşme riski vardır ama hepsinde de Alzheimer hastalığı gelişmediği bilinmektedir. Sözü ettiğimiz bu geçiş dönemi, bunamanın en erken belirti ve bulgularının doktorlar tarafından daha doğru tanınmasına yardımcı olabilir.

İşte bu dönemde kanda yapılacak bazı tahlillerin sonuçlarına göre, erken teşhis yöntemleri geliştirilebilir, uygulanacak tedaviler bunamanın başlangıcının geciktirilmesine yardımcı olabilir ve böylece hafızalarında bozukluklar başlamış olan kişilerin daha uzun bir süre rahat, huzurlu ve bağımsız olarak yaşamaları sağlanabilir. Sizin hafızanızda herhangi bir anormallik gözlemediğimiz için hafızalarında ciddi bozukluklar olan ve hatta bu bozukluklar bunamaya dönüşmüş olan hastaların kan değerleri ile sizinkini karşılaştırarak bir fark olup olmadığını araştıracağız. Sonuçta eğer anlamlı veriler elde edebilirsek bunamanın başlangıcının erken dönemde tanınmasına ve etki tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik öneriler ileri sürebileceğiz.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Sizi davet ettiğimiz bu çalışmamızda, sizden gece saat 9.⁰⁰'dan sonra bir şey yememenizi isteyeceğiz. Sabah 8.⁰⁰-10.⁰⁰ saatleri arasında psikiyatri polikliniğimize geldiğinizde aşağıdaki tetkikleri yapacağız:

Boyunuzu, kilonuzu ve tansiyonunuzu ölçeceğiz.

Sinir sisteminizi muayene edeceğiz.

Daha sonra bir defaya mahsus olmak üzere kolunuzdan bir tüpe 7 mililitre (2 yemek kaşığı) kan alacağız.


Bundan sonra, size kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan gibi konularla ilgili sorular içeren, soru-cevap şeklinde bir test uygulayacağız. Sizin verdiğiniz cevaplara göre size bir puan vereceğiz.

Sizden aldığımız kanda yapacağımız bazı testlerin sonuçları ile ileri derecede unutkanlığı ve hatta bunama belirtileri olan hastaların sonuçlarını karşılaştıracağız. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, sizin yaş grubunuzdaki kişilerde, yaşlılığa bağlı unutkanlığın bunamaya dönüşüp dönüşmeyeceğini araştıracağız. Eğer anlamlı sonuçlar elde edersek, hafızalarında bozukluklar başlamış olan kişilerin daha uzun bir süre rahat, huzurlu ve bağımsız olarak yaşamaları sağlamak için erken teşhis yöntemleri ve etkili tedaviler önereceğiz.

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/10 2

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU SAĞLIKLI GRUP (DEVAMI)

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)		
	Dok.Kodu : FR-HYH-21	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 3 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

Araştırmanın Süresi: 18 ay (1,5 yıl)

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 30

Size Getirebileceği Olası faydalar:

(Gönüllülerin çalışmaya katılmasını teşvik edecek veya yönlendirecek ifadelerden kaçınılmalıdır)

Bu çalışmada sizin muayeneniz ve kan tahlilleriniz yapılacağından sinir sisteminiz ile genel bir kontrolden geçmiş olacaksınız

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

Sizi davet ettiğimiz bu araştırma, sadece kolunuzdan bir tüpe kan alacağımız için size ek bir risk ve rahatsızlık getirmeyecektir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği, Klinik Biyokimya Laboratuvarı

Araştırmalara Katılan Araştırmacılar:

Prof.Dr. Özlem YAVUZ
Ayça Derya AKÇAER
Doç.Dr. Tunay KARLIDERE
Dr. Merve Şahin

Katılma ve Çıkma:

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Masraflar:

Çalışmamızın masrafları üniversitemizin araştırma fonunun ödeneğinden karşılanacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi(ler): (Çalışma ile ilgili olarak bilgi alma veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda günün 24 saatinde ulaşılabilir kişilerin isim ve telefon numaraları belirtilmelidir)

Çalışma ile ilgili olarak bilgi almak veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda Özlem YAVUZ'a 0532 4177535 numaralı telefonda ve Ayça Derya AKÇAER'e, 0539 649 7239 numaralı telefonda günün 24 saatinde ulaşabilirsiniz.


Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/10

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU SAĞLIKLI GRUP (DEVAMI)

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)		
	Dok.Kodu : FR-HYH-21	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2010	Sayfa : 4 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Çalışmanın adı: Tiroid Hormon Profili ve Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki
Tarih: 06.01.2012

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/10

EK-4. ETİK KURUL RAPORU



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.ULU.0.20.70.02-050.99/ 2115
Konu : Etik Kurul karar

14.02/2012

Sayın Prof.Dr.Özlem YAVUZ
Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan "Tiroid hormon profili ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki" adlı çalışmamızla ilgili UÜ.Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 31 Ocak 2012 tarih ve 2012-3/10 nolu karar ekte gönderilmektedir.

Gereği için bilgilerinize sunulur.

Prof.Dr.Mine Sibel GÜRÜN
Kurul Başkanı

EKLER:
1-Karar (1 adet)
2- BGO formu (2 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası, Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA
Tel: 0-224-2950020 Fax: 0-224-2950029
e-posta: uukaek@uludag.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.uludag.edu.tr

EK-4. ETİK KURUL RAPORU(DEVAMI)

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Tiroid hormon profili ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki
	SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Özlem Yavuz
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI	YL Öğr. Ayça Derya Akçaeer, Doç. Dr. Tunay Karlıdere, Dr. Merve Şahin
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ KATILACAK GÖNÜLLÜ SAYISI	1,5 yıl 60
	DESTEKLEYİCİ	Balıkesir Üniversitesi BAP
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ / NİTELİĞİ	İnsanlardan elde edilen materyallerin kullanıldığı prospektif araştırma / Yüksek Lisans Tez çalışması

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Dili
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU		09.01.2012	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (hasta grubu)		06.01.2012	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (sağlıklı kontrol grubu)		06.01.2012	Türkçe
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHUTNAME FORMU		09.01.2012	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2012-3/10	Tarih : 31 Ocak 2012
	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özlem Yavuz'un sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; 1- Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna. 2- Etik Kurul kağıdı bulunan "Onam" formunun kullanılması ve bu formun gönüllüye çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına. 3- Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine. 4- Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof. Dr. Mine Sibel GÖRÜN

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Mine Sibel GÖRÜN Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan Yardımcısı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Görevli
Prof. Dr. Elif BAŞAĞAN MOÇÇOL Üye	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İznil
Doç. Dr. Necdet KARLI Raportör	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İznil
Doç. Dr. Emel İRGİL Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mehtap BULUT Üye	Acil Tıp	Bursa Şevket Yılmaz EAH Acil Tıp Kliniği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İznil
Doç. Dr. Murat CİVANER Üye	Dermatoloji	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Görevli

EK-4. ETİK KURUL RAPORU(DEVAMI)

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR FORMU

Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞÖLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uz.Dr.Serhat YALÇINKAYA Üye	Göğüs Cerrahisi	Bursa Yüksek İhtisas EAH Göğüs Cerrahisi Kliniği	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izini
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz.Zeynep Gözde TUNCER Üye	Eczacı	UÜ.SUAM	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbet Meslek	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

EK-5. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Ayça Derya ÇELİKÇEKEN
Doğum tarihi	: 01.08.1987
Doğum yeri	: Balıkesir
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çağış Yerleşkesi Altıeylül / Balıkesir
Tel	: 0539 6497239
E-mail	: aycacelikceken20@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Balıkesir Lisesi (2004)
Lisans	: Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi (2005-2010)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2011-devam ediyor)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta (YDS, 2015)