

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

DEMANS HASTALARINDA SERUM AKUT FAZ
PROTEİNLERİNİN ve IL-6 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökçen AVCİ AYTAV

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özlem YAVUZ

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2012/78 no'lu proje ile desteklenmiştir.

BALIKESİR-2015



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan
“Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27 /01 / 2015

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Bahar YANIK KEYİK
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Adnan Adil Hişmioğulları
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun
30.../.../2015 tarih ve 2015/03 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından ve 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 bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 16.01.2015.

Gökçen AVCİ AYTAV



TEŐEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm; çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Özlem YAVUZ'a, tezimin deney aşamasında bilgi ve deneyimleriyle yardım ve desteklerini esirgemeyen hocam Sayın Doç.Dr.Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI'na, eğitimimde bilgi ve deneyimlerini aktaran hocam Sayın Prof.Dr.Kamil SEYREK'e müteőekkirim.

Çalışma boyunca her türlü katkı ve desteklerinden dolayı hocalarım Dr.Merve ŞAHİN CAN, Prof.Dr.Mehmet Tevfik YAVUZ, Prof.Dr.Tunay KARLIDERE, Prof.Dr.Bahar YANIK KEYİK, Uzman Dr.Bahri KEYİK ve Uzman Dr.Zeliha AYHAN'a sonsuz őükran ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, tezin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan tüm biyokimya laboratuvarı çalışanı arkadaşlarıma, diyetisyen arkadaşım Hayrettin KARA'ya ve bu yolda beraber çaba harcadığımız sevgili yol arkadaşım Ayça Derya ELİKEKEN'e teőekkür ederim.

Her konuda sabırla yardımcı olan ve beni hiç yalnız bırakmayan eşim Emre AYTAV'a, bu aşamada annesini hiç üzmeyen minik oğlum Kayra AYTAV'a ve beni her zaman destekleyip yanımda olan aileme desteklerinden dolayı teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nörodejeneratif Hastalıklar	4
2.2. Nörodejeneratif Hastalıkların Sınıflandırılması	4
2.3. Demans	5
2.3.1. Demansın Sınıflandırılması	6
2.4. Alzheimer Hastalığı	7
2.4.1. Tanımı	7
2.4.2. Epidemiyoloji	7
2.4.3. Tarihçe	8
2.4.4. Etiyoloji	9
2.4.4.1. Genetik	9
2.4.4.2 Çevresel Risk Faktörleri	10
2.4.5. Klinik	11
2.4.6. Tanı Kriterleri	13
2.4.6.1 NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri	14
2.4.6.2 DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	15
2.4.7. Nöropatoloji	16
2.4.7.1. Amiloid Kaskad Hipotezi	17
2.4.7.2. Nörofibriler Yumaklar	18
2.4.7.3. Amiloid Plaklar	18
2.5. AH'nin İnflamasyonla İlişkisi	19
2.6. AH'de Genetik ve Biyokimyasal Belirteçler	20
2.6.1. BOS Biyobelirteçleri	20

2.6.1.1. BOS A β 42.....	20
2.6.1.2. BOS Tau Protein.....	21
2.6.1.3. BOS Total Tau Protein.....	21
2.6.1.4. BOS Fosfo-Tau (P-tau).....	21
2.7. İnflamasyon Biyobelirteçleri.....	21
2.7.1 Aktive mikroglia ve komplemanlar.....	22
2.7.2.Proinflamatuvar sitokinler.....	22
2.7.3. Akut faz proteinleri.....	23
2.7.3.1. C-Reaktif Protein.....	24
2.7.3.2. α 1-Antitripsin (α 1-antiproteinaz).....	25
2.7.3.4. α 1-Asitglikoprotein (Orosomukoid).....	26
2.8.1.4. Haptoglobulin.....	26
2.8.1.5. Fibrinojen.....	26
2.8.1.6. Seruloplazmin.....	26
2.8.1.7. Kompleman (C3, C4).....	26
2.8.1.7. Serum Amiloid A (SAA).....	27
2.8.1.8. Ferritin.....	27
2.8.1.9. α 1-Antikimotripsin.....	27
2.9.Akut Faz Proteinlerinin Ölçüm Yöntemleri.....	28
2.9.1. Spektrofotometre.....	28
2.9.2. Nefelometre ve Turbidimetre.....	29
2.9.3. Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).....	29
2.9.4. Elektroforez.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Denek Seçimi.....	33
3.1.1.Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	33
3.1.2.Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	33
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması.....	35
3.3. Kan Analizleri.....	35
3.3.1.Serum Akut Faz Protein Düzeyinin Ölçümü.....	35
3.3.2.Serum IL-6 Düzeyinin Ölçümü.....	37
3.3.3.Serum CRP Düzeyinin Ölçümü.....	37
3.4.İstatistiksel Analizler.....	37
4. BULGULAR.....	39

4.1.Demografik ve Klinik Bulgular	39
4.1.1. Mini Mental Test Sonuçları	40
4.1.2.Hipokampal Hacim Ölçüm Sonuçları.....	40
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	41
4.2.1. İnflamatuar Belirteçler.....	41
4.2.2. Serum CRP düzeyleri.....	42
4.2.3. Serum IL-6 Düzeyleri.....	43
4.2.4. Serum α 1- ve α 2- Globulin Düzeyleri.....	44
4.2.5. Korelasyon Analizi Sonuçları.....	45
4.2.6. Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analiz Sonuçları.....	46
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	58
EKLER	
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	68
EK-2. HASTA BİLGİ FORMU	71
EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI GRUP).....	72
EK-4. ETİK KURUL RAPORU	75
EK-5. ÖZGEÇMİŞ.....	78

ÖZET

Demans, tüm dünyada giderek yaygınlaşan ve sağlık giderlerinde oldukça büyük yer tutan bir hastalık grubudur. Alzheimer Hastalığı (AH), yaşlılarda en sık görülen demans nedenidir. AH'li beyin dokularının postmortem çalışmalarının sonuçları, AH'nin en önemli patolojik işaretleri olan senil plaklar ve nörofibriler yumaklarda, akut-faz inflamatuvar reaktanlarının varlığını göstermiştir. Bu çalışmada, AH'li hastalar ve sağlıklı kontrol olgularının serum örneklerinde ölçülen periferik inflamatuvar belirteç düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar ve hipokampal hacimler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

AH tanısı alan 65 yaş ve üstünde 24 hasta ve kontrol grubu olarak da yaş grubu uyumlu 24 kişi, prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Kognitif bozukluğun derecesi Standardize Mini Mental Test (MMT) ile değerlendirildi. 24 ve altındaki mini mental skorlar, kognitif bozukluk olarak kabul edildi. Serum C-Reaktif Protein (CRP) konsantrasyonları, spektrofotometrik yöntem ile klinik kimya cihazında ölçüldü. α -1 ve α -2 globulin düzeyleri, kapiller elektroforez tekniği ile serum İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri ise ELISA ile analiz edildi. İncelenen inflamatuvar belirteçlerden (IL-6, α 1, α 2-globulinler, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı [ESR] ve lökosit sayısı [WBC]) sadece IL-6 ve CRP düzeyleri açısından, iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AH grubunun serum CRP düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.05$); IL-6 seviyelerinin ise sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$). Çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda, serum CRP düzeylerinin MMT puanı için önemli bir belirleyici olduğu bulundu ($\beta = -0.958$, $p<0.001$).

Çalışmamızın sonuçları, Alzheimer'lı hastalarda düşük CRP düzeyleri saptayan önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir. Sonuç olarak; serum CRP düzeylerinin bilişsel bozulmanın tespitinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için çok daha kapsamlı çeşitli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Kanda ölçülebilen duyarlı ve efektif biyobelirteçlerin saptanması, erken tanının yanı sıra, hastalık progresyonunun veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından da yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut faz proteinleri, Alzheimer Hastalığı, biyobelirteç, CRP, IL-6.

ABSTRACT

Dementia is a group of diseases widespread all over the world and maintains a fairly large place in health care costs. Alzheimer Disease (AD) is the most common cause of dementia among older people. The results of postmortem studies of brain tissues with AD demonstrated that the presence of acute-phase inflammatory reactants in the senile plaques and neurofibrillary tangles that are the most important pathologic hallmarks of AD.

24 patients with AD who are 65 years and over age and 24 age-matched healthy controls were included in this prospective study. The degree of cognitive impairment were assessed by the Mini-mental State Examination (MMSE) test. 24 and below mini mental scores are evaluated as cognitive disorder. Serum C-Reactive Protein (CRP) concentrations were measured by spectrophotometric method on the clinical chemistry analyzer. α 1- and α 2-globulin levels were analyzed by capillary electrophoresis technique. Serum Interleukin- 6 (IL-6) levels were quantified by ELISA. Only in terms of IL-6 and CRP levels of the inflammatory markers analyzed (IL-6, α 1, α -2 globulins, CRP, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and White Blood Cell (WBC)), the differences between the two groups was statistically significant. Serum CRP levels of patients with AD were significantly decreased compared to healthy controls ($p < 0.05$) whereas IL-6 values of patients with AD were significantly higher than control subjects ($p < 0.05$). Multivariable linear regression models in AD patients showed that serum CRP was a significant predictor of MMSE score ($\beta = -0.869$, $p < 0.01$)

The current results support previous findings that decreased serum CRP levels in patients with AD. As a result; in order to serum CRP levels as a biomarker for the detection of cognitive impairment more detailed studies are required. The detection of sensitive and effective peripheral blood biomarkers will be beneficial for early diagnosis, for evaluation of response to disease progression or the treatment.

Keywords: Acute phase proteins, Alzheimer's disease, biomarker, CRP, IL-6.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AH	: Alzheimer Hastalığı
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
AFC	: Akut Faz Cevabı
AFP	: Akut Faz Proteini
Apo-E4	: Apolipoprotein E'nin e4 alleli
DSM- IV	: Diagnostic and Statistic Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition
DM	: Diyabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EF	: Elektroforez
HKB	: Hafif Kognitif Bozukluk
HIS	: Hachinski İskemi Skalası
IL-1	: Interlökin-1
IL-6	: Interlökin-6
IL-8	: Interlökin-8
IL-18	: Interlökin-18
KE	: Kapiller Elektroforez
MAP	: Mikrotubul Asosiye Proteinler
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MIP-1 α ve MIP-1 β	: Makrofaj İnflamasyon Protein-1 α ve β
MMT	: Mini Mental Test
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NFY	: NöroFibriler Yumaklar
NINCDS-ADRDA	: Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme - Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association)
OD	: Otozomal Dominant
PS	: Presenilin
SP	: Senil amiloid Plaklar
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

SPE	: Serum Protein Elektroforezi
TNF- α	: Tumor Nekroz Faktör- α
VD	: Vasküler Demans
WHO/DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. AH'nin Klinik Seyri.....	11
Şekil 2.2. Amiloid Beta Proteinini Oluşum Mekanizması.....	18
Şekil 2.3. Akut Faz Protein Düzeyleri.....	28
Şekil 2.4. ELISA Testi.....	30
Şekil 2.5. Normal SPE Örnek Sonucu	31
Şekil 2.6. SPE'de Bantlara Ait Proteinler	32
Şekil 3.1. Örnek Kaplarının Yüklenmesi	35
Şekil 3.2. Örneklerin Yerleştirildiği Raklar	35
Şekil 3.3. Kapiller Elektrophorez Tekniği	35
Şekil 4.1. AH ve Kontrol Grup Arasındaki MMT Puanları	40
Şekil 4.2. AH ve Kontrol Grup Arasındaki Hipokampal Hacimler	41
Şekil 4.3. AH ve Kontrol Grup Arası CRP Düzeyleri.....	43
Şekil 4.4. AH ve Kontrol Gruplarında IL-6 Düzeyleri	44
Şekil 4.5. AH ve Kontrol Gruplarında $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ Globulin Düzeyleri	45
Şekil 4.6. Seçilen Vakalar Grafiği	48
Şekil 4.7. Seçilen Vakalar İçin Standart Residual Alan Grafiği	48

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. AH'de Genetik Faktörler	10
Tablo 2.2. AH'de Genetik ve Biyokimyasal belirteçler	20
Tablo 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	39
Tablo 4.2. MMT Puanları (ortalama \pm SD)	40
Tablo 4.3. Hipokampal Ölçümler (ortalama \pm SD)	41
Tablo 4.4. İnflamatuvar Belirteçler	42
Tablo 4.5. Serum CRP Düzeyleri (ortalama \pm SD)	42
Tablo 4.6. Serum IL-6 Düzeyleri (ortalama \pm SD)	43
Tablo 4.7. α 1 ve α 2 Globulin Düzeyleri	44
Tablo 4.8. Korelasyon Analizi	46
Tablo 4.9. Girilen/Kaldırılan Değişkenler (b, c)	46
Tablo 4.10. Katsayılar (a, b)	47
Tablo 4.11. Residual İstatistikler (a, b)	47

1. GİRİŞ

Teknolojinin gelişmesine paralel olarak sağlık hizmetlerinin de gelişmesi, yaşam koşullarını kolaylaştırmasının yanı sıra, yaşlı nüfusun genel nüfusa oranının da tüm dünyada giderek artmasına sebep olmaktadır (Jarvik ve ark., 2000). Yaşlı nüfusun artması ise daha kaliteli ve daha sağlıklı yaşam koşullarının oluşturulmasını gündeme getirirken, bu grupta önemli bir sağlık sorunu olan demans gelişme riskini de arttırmıştır (Regier ve ark., 1993).

Bellek bozukluğundaki ilerleme, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edildiğinden, demansın erken evrede teşhis edilmesini son derece güçleştirmektedir. (Pinsky, 2001). Bu nedenle demans, yaşlı popülasyonda sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, hasta yakınları ve birinci basamak hekimleri tarafından gözden kaçırılmaktadır (Dugu ve ark., 2003). Önümüzdeki yıllarda demans prevelansındaki artış ve yapılması gerekli olacak sağlık harcamaları dikkate alındığında, demansa olan bakış açısı, tanı ve tedavisi için kullanılan metotlar ve ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi, hastalığın teşhisi için son derece büyük önem arz etmektedir (Wimo ve ark., 2001).

Yaşlı popülasyonda demansın en sık nedeni, AH'dir. Dünya üzerinde 18 milyondan fazla insanı etkileyen AH; hafıza, konuşma, yön bulma, insanları tanıma, problem çözme gibi çeşitli zihinsel işlevlerin zamanla zayıflaması, günlük işleri yerine getirme yeteneğinde azalma ve davranış bozuklukları ile karakterize olan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (O'Brien ve ark., 2000). AH'nin histopatolojik incelemeleri; beyin volümünde azalma, ventriküler genişleme ile beraber kortikal nöronal atrofi, ekstrasellüler amiloid plaklar ve nöronal stoplazma içinde nörofibriler yumakların olduğunu göstermektedir (Burns, 2000; Yamada ve ark., 1999).

AH'de ortaya çıkan nörodejenerasyonun, hipoksi veya iskemi gibi, beyine yönelik bir saldırıya karşı immun veya inflamatuvar bir yanıt olduğuna ilişkin önemli

kanıtlar vardır (Clarkson ve ark., 2005). AH'de, beyindeki dejenerasyona bağılı olarak akut faz cevabı oluşmaktadır. Bu durum, sitokin adı verilen ve bedenın savunma düzeneklerini uyaran proteinlerde hızlı bir artışa sebep olmaktadır (Ramirez ve ark., 2003). İnflamasyonun farklı demans türlerinde, özellikle de AH'de, anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir (Mrak ve Griffin, 2001) .

Epidemiyolojik veriler, inflamasyonun, sporadik geç başlangıçlı AH'nin multifaktoriyal etiyojisi ile ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir (Engelhart ve ark., 2004).

İnflamasyonun, AH'nin patolojisinin erken dönemindeki ve özellikle A β protein metabolizmasındaki rolü incelendiğinde, inflamatuvar mediatörlerin A β protein patolojisindeki fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak akut-faz proteinlerinin erken dönemde arttığı ve BOS ile kana, beyinden A β proteinlerinin taşınmasında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Eikelenboom ve ark., 2006).

Yaygın nöronal ölüm gerçekleşmeden önce, biyobelirteçlerin kullanımı aracılığı ile nörodejeneratif hastalıkların erken tanısı için büyük çaba harcanmaktadır. Bilim insanların bundan sonraki hedefleri, Alzheimer'lı beyin dokularındaki patofizyolojik değişiklikleri yansıtıcı çalışmalar yapmaktır (Blennow ve ark., 2010). Biyobelirteçler, hem normal yaşlanmayı ve nörodejeneratif bir bozukluğu demanstan ayırt etmek, hem de demansın kesin nedeninin belirlenmesine yardımcı olmak için gereklidir (Rachakonda ve ark., 2004).

AH tanısında kullanılması önerilen biyobelirteçler için karakteristik ve spesifik kriterler, 1998 yılında belirlenmiştir (Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group, 1998). İdeal bir biyobelirteç, ilk olarak, nöropatolojinin temel yapısını tespit ederken, aynı zamanda da kesin, güvenilir ve ucuz olmalıdır. İkinci olarak, nöropatolojik açıdan kabul edilmiş vakaları doğrulamalı ve hastalığa karşı son derece duyarlı olmalıdır (duyarlılık>%80). Son olarak, AH'yi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırma konusunda, yeterince ayırt edici olmalıdır (Mulder ve ark., 2000).

Kan bazlı hiçbir belirteç, tam olarak valide edilememiştir; ancak bu konuda yapılan çalışma sayısı giderek artmaktadır. Bu alandaki gelişmelerin başarısı, büyük ve iyi tanımlanmış örneklerin toplandığı longitudinal çalışmalara ve araştırmalarda kullanılan teknoloji çeşitliliğine bağlıdır (Thambisetty ve Lovestone, 2010).

Son yıllarda, AH'nin bütün aşamalarında biyobelirteçlerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. BOS biyobelirteçlerinde önemli bir ilerleme kaydedilmesine rağmen nörodejeneratif hastalıklarda, potansiyel plazma biyobelirteçlerinin diyagnostik olarak geçerlilik kazanması için çok sayıda çalışmada tekrarlanması gerekmektedir. İnflamasyonun plazmadaki potansiyel biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalarda, çok farklı sonuçlar alınmış ve kesin bir kanıt henüz ileri sürülememiştir.

Bu çalışmada, Alzheimer'lı hastalar ve sağlıklı kontrol olgularının serum örneklerinde ölçülen periferik inflamatuvar biyobelirteç düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar ve hipokampal volümler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar, zengin bir çeşitliliğe sahip olan merkezi sinir sistemi hastalıkları arasında, nöral dokuların ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Merkezi sinir sisteminin nöronları, hücre ölümü ya da yıkımından sonra kendi kendilerini yenileyemediklerinden bu hastalıkların tedavisi yoktur (Chung ve ark., 2002; Peterson, 2002).

- Nörodejeneratif hastalıkların tanısında kullanılan iki majör test;
- Nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri (CT, PET, SPECT, MRI vs.) ve
 - Biyobelirteç ölçümleri

Son yıllarda, hastalığa erken evrelerde tanı konulabilmesi için nöropatolojik, biyokimyasal ve genetik biyobelirteçlerin tanımlanmasında önemli derecede çaba sarfedilmektedir. Biyobelirteçler, belirli bir bozukluğun varlığını ya da başlangıcını belirten, temelde biyolojik içerikli bileşiklerdir. Nöropatolojik belirteçler, şu anda altın standart olmasına rağmen, postmortem dönemde analiz yapılabildiğinden, kullanışlı değildir. Bu yüzden, erken dönemlerde hastalığı tanımlayan spesifik biyobelirteçler, hekimler için kritik önem taşımaktadır. Böylece hastalar, hastalığın ilerlemesini durdurabilecek erken tedavi için bir şansa sahip olabileceklerdir (Rachakonda ve ark., 2004).

2.2.Nörodejeneratif Hastalıkların Sınıflandırılması

Bilişsel Bozukluklar (Demans): Serebral korteksin dejenerasyonu. Demans. (örn. Alzheimer Hastalığı, Pick hastalığı)

Hareket Bozuklukları:

1.Motor nöronların dejenerasyonu. (Amiyotrofik Lateral Skleroz, Spinal Musküler Atrofi, Bulbospinal atrofi),

2.Serebellum ve bağlantı yollarının dejenerasyonu (spinoserebellar dejenerasyon). Spinoserebellar ataksiler (örn. Friedreich ataksi, ataksi-telanjiektazi),

3.Substantia nigra ve basal gangliyonların dejenerasyonu. Ekstrapiramidal defektler: Akinetik ve rijid. (örn. Parkinson hastalığı, Progressif supranükleer palsi),

4.Basal gangliyonların dejenerasyonu. Hareketlerin disregülasyonu: Hiperkinetik (örn. Huntington hastalığı),

5.Multiple Sistem Atrofisi: Striatonigral dejenerasyon, olivopontocerebellar atrofi veya otonomik sistem disfonksiyonu (Shy-Drager sendromu).

2.3. Demans

Dilimizdeki kullanımıyla ‘bunama’ adı verilen demans kelimesi, Latince ‘zihin’ anlamına gelen ‘mens’ kelimesinden türemiştir. Demans ise zihnin yitilmesi anlamına gelir; unutkanlığın ön planda olduğu birçok hastalığın genel adıdır ve yaşlılarda sık görülen hastalıkların başında gelmektedir. Bu bilgiler ışığında demansın tanımı; ‘erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde (kognitif işlevlerde) bozulma’ şeklinde olarak yapılabilir. Bu nedenle, ‘demans’ zihinsel yeteneklerde bozulma şeklinde tanımlandığında, bozulan zihinsel yeteneklerinin sayısının, bu bozulmanın başlangıç tarzının, şiddetinin, süresinin ve doğal seyrinin diğer bozulma türlerinden ayırt edici nitelikte olduğu vurgulanmış olur (Gürvit, 2004).

Demans sendromunun belirtileri, üç ana kategoride sınıflandırılabilir (Gürvit, 2004);

- Kognitif
- Davranışsal
- İşlevsel

Demans tanısını koyabilmek için hastanın kognitif fonksiyonlarında, önceki durumuna göre azalma olmalı, günlük yaşamı etkilenmeli ve hafıza bozukluğunun yanı sıra, birden fazla kognitif alanda (afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlev bozukluğu) bozukluklar eşlik etmelidir (Cankurtaran ve ark., 2005). Bireyi demans

yönünden değerlendirirken en önemli kısım, hikâyesidir. Çoğu zaman aynı hikâyelerin tekrar anlatılması ve aynı soruların tekrar sorulması, demans tanısı için erken ipuçları olabilir. Bu dönem içinde hastanın hobilerine karşı ilgisinde azalma, ev kazalarında artış, günlük kullanılan ilaçların unutulması, çocuklarının, torunlarının, iyi tanınmış bilinen arkadaş isimlerinin veya eşya isimlerinin unutulması gibi belirtiler saptanabilir (Cankurtaran ve ark., 2005).

65 yaş üstü hastalarda, demansın en önemli nedenleri (Sonnen ve ark., 2007);

- Alzheimer Hastalığı (% 45),
- Vasküler Beyin Hasarı (mikroinfarktlar) (% 33),
- İzokortikal Lewy Body Hastalığı (LBD) (% 10),
- Frontotemporal Lobar Dejenerasyonlar veya Prion Hastalığı.

2.3.1. Demansın Sınıflandırılması

- Alzheimer Hastalığı
- Vasküler Demans
 - Multi enfarkt demans
 - Stratejik konumlu enfarktlar
 - Multipl subkortikal lakuner enfarktlar
 - Binswanger'in subkortikal arteriyosklerotik lokoensefalopatisi
 - Tip 1, 2 ve 3'ün kombinasyonu
 - Tek ya da multipl hemorajik serebral lezyonlar
 - Subkortikal demanslar
 - Alzheimer tip demans ve vasküler demansın kombine şekli
- Parkinson Hastalığı
- Huntington Demansı
- Pick Hastalığı
- Frontotemporal Demans
- Progresif multifokal lokoensefalopati
- Progresif supranukleer palsi
- Depresyon ve pseudodemans
- Lewy cisimcikli Demans
- İnfeksiyon

- Normal basınçlı hidrosefali
- Subdural hematoma

2.4. Alzheimer Hastalığı

2.4.1. Tanımı

Alzheimer hastalığı (AH); bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, davranışsal ve psikolojik bozukluklarla sonuçlanan, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Kemper ve Murtaugh, 1991).

AH'nin başlıca belirtileri şunlardır:

- Günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bellek kaybı
- Günlük yaşam aktivitelerini yapmada güçlük
- Kelime bulmada güçlük
- Zaman ve mekan karmaşası
- Yargı ve karara varmada güçlük
- Sık kullanılan eşyaların yerlerini değiştirme
- Ruh hali ya da davranışlarda değişim
- Kişilik değişimleri
- Sorumluluktan kaçınma

2.4.2. Epidemiyoloji

AH, demans sendromlarının en sık rastlanan formudur (O'Brien ve ark., 2000). Tüm demansların 2/3'sinden sorumludur. Altmışbeş yaş üzerindeki kişilerdeki AH prevalansı %10 iken, yaş arttıkça prevalans da artmaktadır. 65-74 yaş arasında %30 ve 85 yaş üzerdekilerde %50'ye ulaşmaktadır (Ferri ve ark., 2005). Dünya nüfusunun her geçen gün yaşlanmasına ve yaşam süresinin uzamasına paralel olarak gelecek on yılda, dünyadaki yaşlı insan sayısının bir milyarı aşacağı beklenmektedir. Buna bağlı olarak, yakın bir gelecekte, yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte, AH'nin daha yaygın görüldüğü yaş gruplarındaki insan sayısı da artacaktır (Alzheimer in Europa, 31 Ekim 2006).

2.4.3. Tarihçe

Dr.Alois Alzheimer'ın 1907'de ilk olgusu, 51 yaşındaki Auguste D.'dir. Hastalığa klinik şefi olan Dr.Emil Kraepelin "Alzheimer" adını vermiştir. Bu ilk olguda, hastanın, kocası ile ilgili aşırı kıskançlık hezeyanları bulunmaktaydı. Sonrasında bellek başta olmak üzere, yüksek beyin fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştı. Hastanın otopsisinde, gümüş boyası ile anormal boyanma örneği; senil plaklar, distrofik nöritler, nörofibriler yumaklar ve serebral kortekste belirgin yaygın atrofi ve hücre kaybı gözlenmişti. 1960'lara kadar çok nadir bir hastalık olduğu ve sadece presenil yaş grubunda görüldüğü düşünülmekteydi (İçelli, 2001).

AH'nın olası risk faktörleri olarak şunlar sayılabilir:

- İleri yaş
- Aile hikayesi
- Apolipoprotein E4 alleli
- Down sendromu
- Düşük eğitim seviyesi
- Sık kafa travması
- Kadın cinsiyet
- Nörotoksinler, sigara, alkol
- Serebrovasküler hastalık
- Miyokard infarktüsü
- Hipertansiyon
- Homosistein
- Diyabet
- Vitamin B₁₂ eksikliği
- Dislipidemiler
- Hipotiroidizm
- İnfeksiyonlar
- Serum demir yüksekliği
- Ferritin yüksekliği
- C-Reaktif Protein yüksekliği
- Folat eksikliği
- Menopoz

2.4.4. Etiyoloji

AH'nin nedeni, henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır (Selekler, 2003).

2.4.4.1 Genetik

Şimdiye kadar, otozomal dominant (OD) geçişten sorumlu olduğu düşünülen üç ayrı gen bulunmuştur: Bunlar, amiloid prekürsör protein (APP) geni (21.kromozom), presenilin 1 geni (14.kromozom) ve presenilin 2 geni (1.kromozom)'dir (Tablo 2.1). Bu genlerin kodladığı üç protein de normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol oynadıkları yönünde varsayımlar ileri sürülen transmembran proteinlerdir (Schellenberg ve ark., 1995). AH, tüm hastaların %5'i kadarını oluşturan daha genç bireylerde de (40–60 yaş arası) görülebilir. Bu bireylerin çoğunda, belirgin bir aile öyküsü vardır ve bilinen bir genetik mutasyon bulunabilir (O'Brien ve ark., 2001). Kromozom 14'teki presenilin 1 (PS-1), kromozom 1'deki presenilin 2 (PS-2) ve kromozom 21'deki amiloid-β protein prekürsörü olan üç gen defekti, ailelerde erken başlangıçlı AH'ye neden olmaktadır (Schellenberg, 1995; Cruts ve ark., 1998).

Erken başlangıçlı tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'sinin nedenini açıklayan, erken başlangıçlı AH ile ilgili en sık mutasyon, kromozom 14'de PS-1 geninde bulunmuştur. Bu mutasyonla AH, 40–50 yaş dolaylarında başlamaktadır. Kromozom 1'deki presenilin 2 genindeki homolog proteindeki mutasyon ise birkaç ailede saptanmıştır (Cruts ve ark., 1998).

Geç başlangıçlı AH ile ilişkili olduğu kesin olarak kanıtlanmış tek gen, 19.kromozomda kodlanan, kolesterol taşıyan bir enzim olan apolipoprotein E'nin, e4 allelidir (Apo-E4) (Cummings ve Kaufer, 1996). Apo E'nin AH'deki önemi, AH'yi karakterize eden senil plaklar ve nörofibriler yumaklarda da bulunmasıdır (Blacker ve ark., 2003).

Hastaların %95'inden fazlasında hastalık, OD geçiş göstermez. Bu hastaların AH'nin dominant olmayan, ancak ailevi bir şekilde sahip olduğu kabul edilir. Otozomal geçiş göstermeyen ve genellikle 65 yaşından sonra başlayan bu sporadik

şekilde, ortaya çıkan hastalığa neden olan mutasyon bulunamamıştır, ancak çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (Schellenberg ve ark., 1995).

Tablo 2.1. AH'de Genetik Faktörler.

Gen	Kromozom	Mekanizma	Etki
APP	21	Mutasyon/Trisomi	Ab üretiminde artış
Presenilin 1	14	Mutasyon	Ab üretiminde artış
Presenilin 2	1	Mutasyon	Ab üretiminde artış
APOE	19	Polimorfizm	Ab klirensinde bozulma, tau hiperfosforilasyonu, nöral plastisitede bozulma.

2.4.4.2 Çevresel Risk Faktörleri

Çok sayıda çevresel risk faktörü, AH patogenezinde rol oynar. Ancak hangilerinin gerçek risk etkeni olduğuna dair fikir ayrılıkları vardır:

a. Yaş: En önemli kanıt, ilerlemiş yaş için mevcuttur. Hastalığın görülme sıklığı 60 yaşından önce nadirken, 85 yaş ve üzerindeki yaşlarda, yaklaşık %50'ye yükselir. AH riski, her 5 yılda bir, 65 yaşından önce 5 kat, 75 yaşından önce 3 kat ve 85 yaşından önce 1.5 kat artar (Gao ve ark., 1998).

b. Cinsiyet: Kadınlarda, hastalığın erkeklerden daha fazla olduğu bilinmektedir. Baltimore Yaşlanma Çalışmasında kadınlardaki AH insidansının erkeklerden daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulunmuştur (%1.43/yıl oranına karşın %1.12/yıl). Genel olarak kabul gören kadın erkek oranı, 2/1'dir (Gao ve ark., 1998).

c. Ailede demans öyküsü olması: AH olan birinin çocukları, kardeşleri, hastalıktan etkilenmiş bir yakını olmayan birine göre 3 – 4 kat daha fazla etkilenir (Clark, 2005).

d. Düşük eğitim düzeyi: AH insidansı eğitim seviyesi düşük kişilerde eğitim seviyesi daha yüksek kişilere oranla 1.5 kat fazla bulunmuştur (Blacker ve ark., 2003).

e. Uzun süreli alkol kullanımı (Tyas, 2001).

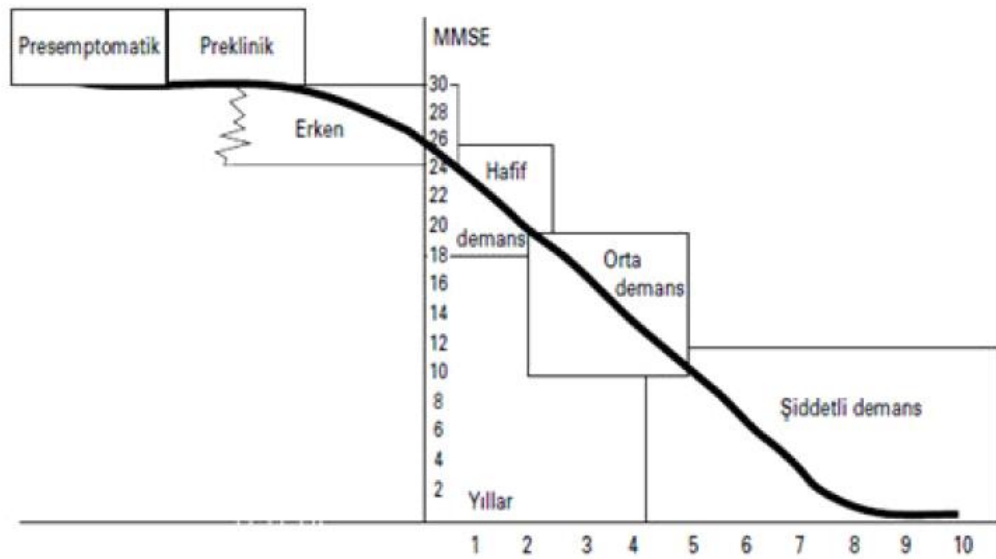
f. Kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri (Doll ve ark., 2004).

g. *Down sendromu*: Erişkin yaşlara kadar yaşayabilenlerde, muhtemelen genetik bozukluğa bağlı olarak AH gelişim riski yüksektir (Down sendromu olanların %90'ında, 30 yaşında iken amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar ve kolinerjik eksiklikler vardır) (Clark, 2005).

2.4.5.Klinik

Günümüzdeki kanıtlar, AH'ye bağlı patolojik değişikliklerin, klinik bulgular ortaya çıkmadan 15–20 yıl önce başladığına işaret etmektedir. AH, Şekil 2.1'de görüldüğü gibi, klinik olarak altı gruba ayrılabilir (Alzheimer's Association, 2009);

- Preemptomatik dönem,
- Preklinik dönem,
- Erken 'şüpheli' AH,
- Hafif evre AH,
- Orta evre AH,
- Ağır evre AH



Şeki 2.1. AH'nin Klinik Seyri.

AH'nin klinik evreleri;

Presemptomatik dönemde, farklı nedenlerle ölen kişilere yapılan otopsilerde, beyinlerinde yavaş ilerleyen AH'ye ait patolojik bir sürecin varlığı gösterilmiştir. Bunun yanında bu dönemde mental veya davranışsal semptomlar, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve nöropsikolojik değerlendirmelerde bozukluk yoktur (White ve ark., 1996).

Preklinik dönemde, bellekte kolayca fark edilemeyen bozukluklar yalnız nöropsikolojik testler yapılarak ortaya çıkarılabilir. Bu dönemde de günlük aktivitelerde bir bozukluk yoktur (Morris ve ark., 1984).

Hafif evre AH: En önemli özellik bellek bozukluğudur. Konuşulanlar tekrarlanır, eşyalar bulunamayacak şekilde yanlış yerlere konulur, yeni öğrenilen bilgiler kaydedilemez, yakın dönem olayları veya yeni tanışılan insanların isimleri hatırlanamaz. Ancak geçmişte edinilmiş bilgiler rahatlıkla hatırlanabilir. Dil bozuklukları, kelime bulma güçlüğü, duraklayarak konuşma başlar. Hafif demanslı hastalar genellikle kişisel bakımlarını (örn; giyinme, yıkanma, kendine çekin düzen verme ve tuvalet) yardıma ihtiyaç duymadan kendileri yerine getirirler (Gonzalez ve ark., 1999).

Orta dönem AH: Hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler ve giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı bir hale gelir. Yeni öğrenilen bilgiler çok çabuk unutulur. Dışarıya çıktıklarında kaybolmalar görülebilir. Muhakeme etme ve problem çözme belirgin olarak bozulmuştur. Dil işlevleri daha da kötüleşir. Her hastada görülme de yıkıcı davranışlar genellikle orta derece Alzheimer hastalarında ortaya çıkar (Terry ve ark, 1999).

Ağır (geç) dönem AH: Hasta en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale gelir. Eş ve çocuklarını duygusal olarak tanınmasına rağmen akrabalık derecesini ve isimleri hatırlayamaz. Konuşma kısa cümleler veya kelimelerin tekrarı şeklindedir ve sadece basit sözcüklerle anlayabilir (Tyas, 2001).

2.4.6. Tanı Kriterleri

AH'nin klinik tanısı için NINCDS-ADRDA (McKhann ve ark., 1984) ve DSM-IV tanı kriterleri, günümüzde yaygın biçimde kullanılmaktadır (American Psychiatric Association, 1994).

2.4.6.1. NINCDS-ADRDA - Alzheimer Hastalığı için Klinik Tanı Kriterleri

a. MUHTEMEL AH 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 bilişsel 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.

Mini Mental Test (MMT)

Standardize Mini Mental Test (MMT), bilişsel bozuklukların saptanmasında, demansiyel sendromların seyrini, tedaviye yanıtları ve yaşlılarda yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, bilişsel performansı global olarak kantitatif bir şekilde değerlendirmek amacıyla kullanılan, net ve uygulanılabilirliği kolay olan bir tarama testidir (Folstein ve ark., 1975). MMT kullanılarak bellek bozukluğunun hastalık boyutu hakkında bir öngöründe bulunulabilir. Bununla birlikte depresyon, erken evre demans veya hafif kognitif yetmezlik evrelerinde olan demans olgularında MMT yeterli olmayabilir (Devenand ve ark., 1997; Derrer ve ark., 2001).

MMT, kısa bir eğitimden geçirilmiş hekim, hemşire veya psikologlar tarafından 10 dakika gibi kısa bir sürede, poliklinikte ya da yatak başında uygulanabilir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmıştır. Onbir maddeden oluşmakta ve toplam puan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Testin orijinalinde uygulama sırasında uyulması gereken talimatlar bulunmaktadır, ancak oldukça esnek bırakılmışlardır. Böylelikle

farklı uygulayıcılar kendilerine ait uygulama ve puan teknikleri geliştirebilmekte, bu da testin güvenilirliğini ve yaygınlığını zedeleyebilmektedir (Molloy ve Standish,1997).

b. MUHTEMEL AH tanısını destekleyen faktörler:

-Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma;

-Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;

-Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);

-Laboratuvarda:

* Standart teknikler ile normal lomber ponksiyon,

* EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

* Bilgisayarlı Tomografide (BT) serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

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

-Hastalığın seyrinde platolar;

-Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyon, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;

-Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;

-Hastalığın ileri evresinde nöbetler;

-Yaş için normal BT.

d. MUHTEMEL AH tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;

-Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;

-Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

e. MÜMKÜN AH Tanı Kriterleri:

-Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezentasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması,

-Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması,

-Diğer belirlenebilir nedenlerin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması.

f. KESİN AH Tanı Kriterleri:

Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik bulgular.

2.4.6.2. DSM-IV - Alzheimer Tipi Demans için Klinik Tanı Kriterleri

a. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir:

a1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

a 2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:

* Afazi (dil bozukluğu)

* Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

* Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)

* Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

b. a1 ve a2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozuklukların toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozması ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmesi.

c. Seyrinin, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerinde olması.

d. a1 ve a2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozuklukların aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı olmaması:

- Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

- Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (Örn; hipotiroidizm, B₁₂ vitamini ya da folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)

- İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

e. Bozuklukların delirium seyri dışında ortaya çıkması.

f. Bozuklukların başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte olmaması.

2.4.7. Nöropatoloji

AH'nin iki klasik patolojik bulgusu; senil (nörotik, amiloid) plaklar (SP) ve nörofibriller yumaklardır (NFY). Amiloid plaklar, amiloid beta (A β) proteininin, NFY, tau proteininin patolojik birikimi sonucu oluşurlar.

Patolojik A β proteini oluşum ve birikimi, yaygın nöron ve sinaps kaybını tetiklemektedir. Histopatolojik olarak SP, NFY oluşumu, sinaps-nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi mevcuttur. NFY'lerin temel bileşeni, hiperfosforile 'tau' proteindir. AH patogeneğinde; hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar, tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau, çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde, intranöronal NFY'ler haline gelir. NFY'ler hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne

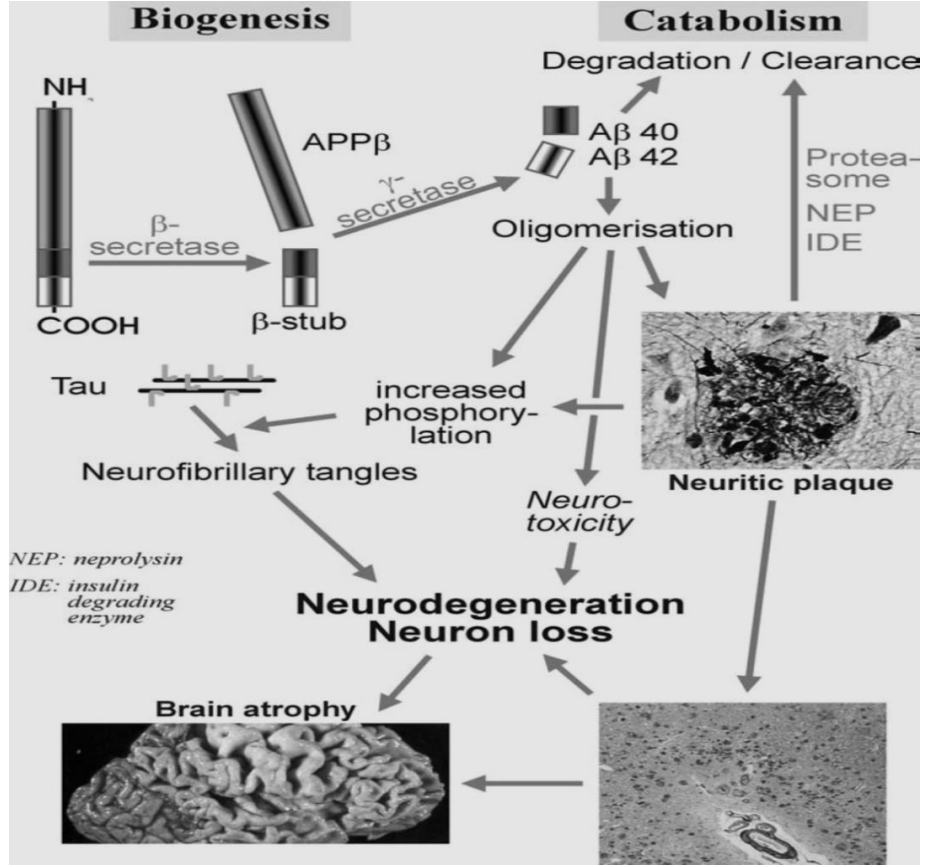
neden olur. AH'deki ikinci temel nöropatolojik değişiklik, ana bileşeni A β proteini olan amiloid plaklardır. A β proteini, diffüz plaklar halinde agrege olur ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşür (Braak ve Braak, 1991).

2.4.7.1. Amiloid Kaskad Hipotezi

A β proteini, 'amiloid precursor protein' (APP)'nin bazı enzimler aracılığı ile proteolizi sonucu oluşur. Bu işlev, nöronal aktivite tarafından regüle edilmektedir ve proteoliz γ -sekretaz, β -sekretaz (BACE1 ya da asp2 ya da memapsin2) ya da α -sekretaz (TNF α -converting enzyme = TACE) enzim aktiviteleri tarafından sağlanmaktadır (Alzheimer A, 1911).

α -sekretaz enzimi APP'yi transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki noktadan keser. Bu kesim sonrasında, uzun, çözünebilir α -APPs fragmanı oluşur ve fragman ekstraselüler aralığa salınır. α -sekretaz enzimine alternatif olarak Şekil 2.2.'de görüldüğü gibi; APP, β -sekretaz enzimi ile de, bu sefer proteinin amino terminaline 16 aminoasit daha yakın bölgeden kesilebilir. Bu durumda ise β -APPs oluşur. α -sekretaz ya da β -sekretazla kesimi takiben, ikinci kesilme işlemi γ -sekretaz tarafından gerçekleştirilir (Alzheimer A, 1911).

İlk kesilme α -sekretaz tarafından gerçekleşti ise p3 fragmanı; β -sekretaz tarafından gerçekleşti ise A β peptidi oluşur. γ -sekretaz enzimi aynı zamanda oluşan A β peptidinin uzunluğunu belirlemektedir. Burada özetlenen süreçler normal kişilerde yer almakta; Alzheimer hastalarında ise A β peptidini oluşturan yol daha aktif olmaktadır (Alzheimer A, 1911; Evans ve ark., 1989).



Şekil 2.2. Amiloid Beta Proteinini Oluşum Mekanizması.

2.4.7.2. Nörofibriler Yumaklar

NFY'lerin temel bileşeni, hiperfosforile 'tau'proteinidir. Tau, 17.kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilizasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau çözilemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir (Braak ve Braak, 1991; Grober ve ark., 1999; Bennett ve ark., 2004).

2.4.7.3. Amiloid plaklar

AH'deki ikinci temel nöropatolojik değişiklik olan amiloid plaklar farklı morfolojik yapılarda olabilir ancak ana bileşeni A β proteindir. A β amiloid 40-42

aminoasitten oluşan bir protein olup daha büyük bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılammış bir transmembran protein olan APP'den proteolitik yolla oluşur (Glennner ve Wong, 1984; Masters ve ark., 1985). Bu da A β proteininin, APP'nin metabolizma ürünlerinden olduğu anlamına gelir.

2.5. AH'nin İnflamasyonla İlişkisi

Son yıllarda nöroinflamasyonun sporadik AH patolojisinin erken bir özelliği olduğu vurgulanmaktadır. Aktive mikrogliya ve komplemanlar, proinflamatuvar sitokinler, akut faz proteinleri gibi inflamatuvar mediatörler ile amiloid plaklar arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur (Eikelenboom ve van Gool, 2004). İnflamasyonun farklı demans türlerinde, özellikle de AH'de anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir (Mrak ve Griffin, 2001) .

AH'de ortaya çıkan nörodejenerasyonun, hipoksi veya iskemi gibi, beyine yönelik bir saldırıya karşı immün veya inflamatuvar bir yanıt olduğuna ilişkin önemli kanıtlar vardır (Clarkson ve ark, 2005). AH'de beyindeki dejenerasyona bağlı olarak akut faz cevabı oluşmaktadır. Bu durum, sitokin adı verilen ve bedenin savunma düzeneklerini uyarın proteinlerde hızlı bir artışa sebep olmaktadır (Ramirez ve ark., 2003).

Mikroglial hücreler, beyin parankiminde yer alan fagositer hücreleridir. Aktive olduklarında, diğer dokulardaki makrofajlara benzer biçimde fagositoz, antijen sunumu ve çeşitli inflamatuvar ve nörotoksik faktörlerin salınımı gibi özellikler gösterirler. *İn vitro* deney koşullarında, mikroglial hücrelerden salınan nitrik oksit, oksidatif radikaller veya inflamatuvar sitokinler gibi maddeler, nöronal hasara yol açmaktadır (Benveniste ve ark., 2001). Beyin dokusundaki amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar ile karakterize patolojik bulgulara astroglial ve mikroglial aktivasyonun eşlik etmesi ve plakların çevresinde akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman elemanları ve proteazlar gibi inflamasyon sürecine katılan birçok maddenin varlığının saptanmış olması, AH'de inflamatuvar süreçlerin ve glial aktivasyonun da patojenik sürecin bir parçası olduğunu ya da en azından hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Benveniste ve ark., 2001; Akiyama ve ark., 2000).

2.6. AH'de Genetik ve Biyokimyasal Belirteçler

Son yıllarda, AH'nin bütün aşamalarında biyobelirteçlerin geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Tablo 2.2.'de AH'nin erken başlangıç ve geç başlangıç formlarına ilişkin genetik ve biyokimyasal belirteçler gösterilmiştir. A β 42, A β 40 ile birlikte ekstraselüler boşluğa ve biyolojik sıvılara sekrete edilir. A β 40; Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve plazmada A β 42'ye göre daha fazla bulunmasına karşın, A β 42 oligomerlerde A β 40'dan daha hızlı birikmektedir (iki hidrofobik aminoasit kalıntısı fazla). BOS-A β 42'nin azalması AH için önemli bir göstergedir. Plazmadaki A β peptidlerin, AH ile ilgisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Douglas ve Thomas, 2010).

Tablo 2.2. AH'de Genetik ve Biyokimyasal Belirteçler.

Erken-Başlangıç, Familial Form	Geç-Başlangıç, Sporadik Form
Genetik Belirteçler: - Presenilin-1 gen mutasyonları - Amiloid prekürsör protein gen mutasyonları - Presenilin-2 gen mutasyonları	Genetik Belirteçler: - ApoE isoformları - ApoE polimorfizmi
Biyokimyasal Belirteçler: - Plasma / Bos A β 1-42 peptid - Bos Tau protein - Fosfo-Tau - F2 izoprostanlar	Biyokimyasal Belirteçler: - Bos A β 1-42 peptid - Bos Tau protein

2.6.1. BOS Biyobelirteçleri

2.6.1.1. BOS A β 42

A β 42'nin BOS konsantrasyonlarının azalması serebral amiloid depolanmasını yansıtır. Sensitivitesi; %80-90 civarındadır ve AH'nin normal yaşlanma ve depresyondan ayrılmasını sağlar. Ancak BOS-A β 42 tek başına bir biyobelirteç olarak kullanılmamaktadır. Diğer biyobelirteçlerle beraber kullanıldığında sensitivitesi ve spesivitesinin arttığı gösterilmiştir (Douglas ve Thomas, 2010).

2.6.1.2. BOS Tau Protein

Tau; mikrotübül stabilize edici proteindir. Aksonal transport, büyüme ve yapısal fonksiyonlara katılır. Tau regülasyonunun bozulması ve birikimi, nöronal hücre ölümüne sebebiyet verir. NFY'de birikir. Sensitivitesi yüksek, spesivitesi ise düşüktür (Sjögren ve ark., 2003).

2.6.1.3. BOS Total Tau Protein

Tau ile birlikte bazı fosforile tau izoformları total-tau'yu oluşturur. Tau izoformları, henüz periferik vücut sıvılarında saptanamamıştır. AH, frontotemporal demans ile parkinson hastalığı ve iskemik hasarda dramatik olarak artar (Sjögren ve ark., 2003).

2.6.1.4. BOS Fosfo-Tau (P-tau)

Tau hiperfosforilasyonu sonucu oluşurlar. AH ve normal yaşlanma gruplarında sensivite % 70, spesivite ise % 94 iken, AH ve kontrol gruplarında sensivite % 250 olarak saptanmıştır. Spesivite ile ilgili ise yeterli veri yoktur. İskemik hasarda, BOS'da total Tau belirgin derecede artarken, BOS'da fosfo-tau proteini düzeyi değişmez (Blennow ve Vanmechelen, 2003; Hesse ve ark., 2001).

2.7. İnflamasyon Biyobelirteçleri

Kemokinlerin, A β plak oluşum bölgesine, mikroglia ve astrogliaların toplanmasında, önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. *İn vitro* çalışmalarda, A β proteini oluşumu sırasında uyarılan monositlerin interlökin-8 (IL-8), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamasyon protein-1 α ve β (MIP-1 α ve MIP-1 β) ürettikleri tespit edilmiştir (Lue ve ark., 2001). Postmortem incelemesi yapılan Alzheimer'lı hastalar ve demansı olmayan kontrol olguların otopsilerinden alınan beyin dokularına ait mikroglialar, deneysel olarak A β proteinine maruz bırakıldıktan sonra IL-8, MCP-1 ve MIP-1 α 'nın ekspresyonlarındaki artışlar dikkati çekmiştir (Ishizuka ve ark., 1997).

2.7.1. Aktive mikroglia ve komplemanlar

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1): İnflamasyon süreci boyunca hücre göçünde görev alan bir kemokindir (Gerard ve Rollins, 2001). Nöropatolojik çalışmalar reaktif mikroglialarda MCP-1'in var olduğunu ortaya koymuştur (Pola ve ark., 2004).

Makrofaj inflamasyon protein-1 α ve β : Astrositler inflamatuvar hastalık bileşenlerine aktif olarak katkıda bulunurlar ve MIP-1 β A β plakları civarındaki reaktif astrositlerde tespit edilmiştir (Choi ve ark., 1999).

2.7.2. Proinflamatuvar sitokinler

İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-18 (IL-18) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojen eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar (Akira ve ark., 1993).

TNF- α : İmmuno-inflamatuvar reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda lokal etki gösteren güçlü bir parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Aynı zamanda birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenler. Çalışmalar, TNF- α 'nın akut inflamasyonda ve antitümöral immünitede en önemli sitokin olduğunu göstermektedir (Drenth ve ark., 1995).

IL-8: Yapılan *in vitro* çalışmalar sonucu, IL-8'in, hipokampal nöronların hayatta kalmasına katkıda bulunduğu ve glial hücre çoğalmasını artırdığı tespit edilmiştir (Araujo ve Cotman,1993). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, küçük bir grup Alzheimer'li hastanın BOS'undaki MCP-1 ve IL-8 düzeyleri, aynı yaştaki kontrollerle karşılaştırıldığında, BOS MCP-1 ve IL-8 düzeyleri tüm Alzheimer'lı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur (Galimberti ve ark., 2003). IL-8 artışı nöronal hayatta kalma kapasitesini geliştirmek için telâfi edici ve onarıcı mekanizmalar ile ilişkili olabilir (Araujo ve Cotman,1993).

IL-1: IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere, iki alt tipi vardır. Monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi immun sistem hücrelerinden salınır (Akira ve ark., 1993). AH'li beyinde artan proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-1'in

amiloid plak birikimine yanıt olarak mikroglialar tarafından sitokin üretiminde ve patoloji kısır döngüsünde rol aldığı düşünülmektedir (Shaftel ve ark., 2007).

IL-18: IL-18, öncelikle aktive mikroglia tarafından ama aynı zamanda merkezi sinir sisteminde bulunan astrositler ve ependimal hücreler tarafından da üretilir (Sugama ve ark., 2002). IL-18, ayrıca nöronlarda da tespit edilebilir (Ojala ve ark., 2008). Alzheimer'lı hastalarda dolaşımdaki sitokinlerde anlamlı bir artış tespit edilmemiş olmasına rağmen, periferik kandaki monosit-makrofajlarda IL-18 mRNA'ları hafif dereceli Alzheimer'lı hastalarda yüksek; orta dereceli Alzheimer'lı hastalarda ise biraz daha düşük bulunmuştur. Ancak yüksek dereceli Alzheimer'lı hastalar ile demans olmayan yaşları birbiriyle uyumlu kişiler arasında anlamlı bir fark yoktur (Malaguarnera ve ark., 2006).

IL-6: Değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, birçok işlevi olan bir sitokindir. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. IL-6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (immünglobulin salınımı), değişik B hücrelerinde büyümeyi uyarma, hepatik akut faz yanıtına yol açma, makrofajlar ve T hücrelerinin etkinleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma sayılabilir. Sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) IL-6 üretimini düzenler (Akira ve ark., 1993).

Akut faz proteinlerinin tetikleyicisi olan IL-6 ekspresyonunun senil plaklar içerisinde arttığı bildirilmiştir. IL-6, özellikle erken plak formasyonu döneminde etkili bir sitokindir ve AH'nin erken evrelerinde saptanmamıştır. Hastalığın progresyonunda plak etrafındaki immunoreaktiviteyi düzenlediği düşünülmektedir (Terry ve ark., 1999).

2.7.3. Akut Faz Proteinleri

Doku hasarı ve infeksiyonun her tipine cevap olarak vücudumuz bu hasarı düzeltmek için çeşitli mekanizmaları devreye sokar. Bu mekanizmalardan en önemlisi akut faz cevabıdır (AFC). AFC'de çeşitli proteinler üretilir ve genelde bu üretim yeri karaciğerdir (Volanakis, 2001). Doku hasarının bulunduğu bölgeden salınan mediatörlere cevap olarak sentezlenirler. Bu mediatörler (sitokinler; IL-1, IL-

6, TNF α ve β , interferonlar) doku makrofajları, monositler ve endotel hücreleri tarafından üretilir (Sivas, 1996). Herhangi bir inflamatuvar hastalık süresince plazma miktarları en az %25 kadar artan (pozitif akut faz proteini) ya da azalan (negatif akut faz proteini) proteinlere akut faz proteinleri (AFP) denir. AFP'nin uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, molekül büyüklükleri, serum konsantrasyonları ve katabolizmaları büyük farklılıklar gösterir. Akut olaylarda serum düzeylerindeki artışlar genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken; kronik inflamasyonlarda sentezde baskılanma veya tüketimde artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşur ve AFP, inflamasyonun aktivitesini ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir (Sivas, 1996).

Akut faz proteinlerinin görevleri;

- Lokal doku hasarını azaltmak,
- Doku tamir ve rejenerasyonuna katkıda bulunmak,
- İnflamatuvar ajanları yok etmek,
- Kompleman sisteminin aktivasyonunu düzenlemek,
- Fagositik hücre ve proteolitik enzim aktivasyonu sonrası açığa çıkan artık ürünleri temizlemek,
- Enzim inhibisyonu yapmaktır.

2.7.3.1. C-Reaktif Protein

Bu proteinin ismi, *Streptococcus pneumoniae*'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için verilmiştir. Her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı beş alt üniteden oluşur (Volanakis, 2001).

Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlar damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşturur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek etken, IL-6'nın sentez hızıdır.

Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine

dair kanıtlar bulunmuştur (Pasceri ve ark., 2000). İnfeksiyon, travma, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra düzeyi >6mg/L olur (referans aralığı: 0-5 mg/L). 48 saatte maksimuma ulaşır. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında belirgin bir şekilde konsantrasyonu azalır (Vigushin ve ark., 1993).

CRP'nin kronik olarak hafif de olsa yüksek seyretmesi, koroner arter hastalığı için LDL yüksekliğinden daha önemli bir risk faktörüdür. CRP'nin stabil olması, inflamasyonu iyi titre etmesi, ölçümünün standardize edilmiş olması, yaygın olarak ölçümünün yapıyor bulunması ve koroner arter hastalığı ile gösterilmiş olan ilişkisi göz önüne alındığında diğer akut faz proteini ölçümlerinden üstün olduğu söylenebilir (Ridker, 2001).

CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişmektedir. CRP'nin serum ve plazma düzeyleri infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık) özgül olmayarak yükselirken inflamatuvar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir (Sasaki ve ark., 2002).

2.7.3.2. α 1-Antitripsin (α 1-Antiproteinaz)

İnflamatuvar bölgedeki nötrofillerden salınan öncelikle proteazlar olmak üzere nötrofil elastaz, pankreatik tripsin ve kimotripsin, nötrofil katepsin G, trombin, plazmin, kallikrein ve kollajenazları inaktive eden bir akut faz proteindir (Harfenist ve Murray,1990).

Uzamış inflamasyon olmaksızın doku tamirini etkin olarak arttırmak için travmatize dokularda proteaz/antiproteaz aktivitelerinin düzenlenmesi, hassas bir şekilde sağlanır. Mevcut bilgiler α 1-antitripsinin primer fonksiyonunun nötrofil elastaz aktivitesinin kontrolü olduğunu göstermektedir. Bu inhibitörün sentezinin kusurlu olduğu kişilerde, özellikle elastin gibi pulmoner ekstrasellüler matriks proteinlerinin artmış dönüşümünün bir sonucu olarak erken yaşta pulmoner amfizem gelişir (Gadek ve Pacht, 1990).

2.7.3.4. α 1 Asitglikoprotein (Orosomukoid)

α 1 asitglikoprotein, bir orosomukoid olarak bilinen tek bir glikoprotein zinciridir. Plazma seromukoid proteinlerinin en önemli kısmını oluşturur. En çok sözü edilen rollerinden biri immünoregülatör olmasıdır. İmmün cevabın baskılanması, nötrofil fagositozunun baskılanması ve trombosit kümelenmesinin inhibisyonunu sağlar (Cheresh ve ark., 1984).

2.8.1.4. Haptoglobulin

İki α , iki β polipeptit zincirinin oluşturduğu 4 alt üniteye sahip bir glikoproteindir (Haugen ve ark., 1981). Hemoliz sırasında ortaya çıkan hemoglobini α ve β zincirlerindeki farklı bağlanma yerlerine bağlar. Akut faz reaksiyonlarında sentezi uyarılır ve plazma düzeyleri 2-3 kat artar (McCormick ve Atassi, 1990).

2.8.1.5. Fibrinojen

Plazmada dolaşan eriyebilir fibrinojen, disülfid bağlarıyla kovalent olarak bağlanmış birbirinden farklı 3 çift polipeptit zincirinden oluşmuştur. Her 3 zincir de karaciğerde sentezlenir (Schultz ve Arnold, 1990). Fibrin pıhtısının ön maddesidir. Plazma seviyesi, ilk 24 saatte 3-4 kat artar ve inflamatuvar stimulusu takiben, üç gün sonra en yüksek değere ulaşır (Nakano ve ark., 1998).

2.8.1.6. Seruloplazmin

Plazmada bulunan bakırın %90'ını taşır. Her seruloplazmin molekülü, 6 bakır atomuna sıkı bir şekilde bağlanır. Karaciğer hastalıklarında düzeyleri azalır. Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir (Fox ve ark., 1995).

2.8.1.7. Kompleman (C3, C4)

C3 ve C4, selüloz asetat veya agaroz jel elektroforezde, β bölgesine göç ederler. Her iki molekül de polimer yapıda olup, klasik yolun birer parçasını oluştururken, yalnızca C3 alternatif yola katılır. Primer olarak karaciğerde

sentezlenirler. Lenf nodları, dalak, akciğer, böbrek, kalp, barsaklar, kemik iliği gibi ekstrahepatik dokularda da sentezlenebilirler (Lawrence ve Robert, 1994).

2.8.1.7. Serum Amiloid A (SAA)

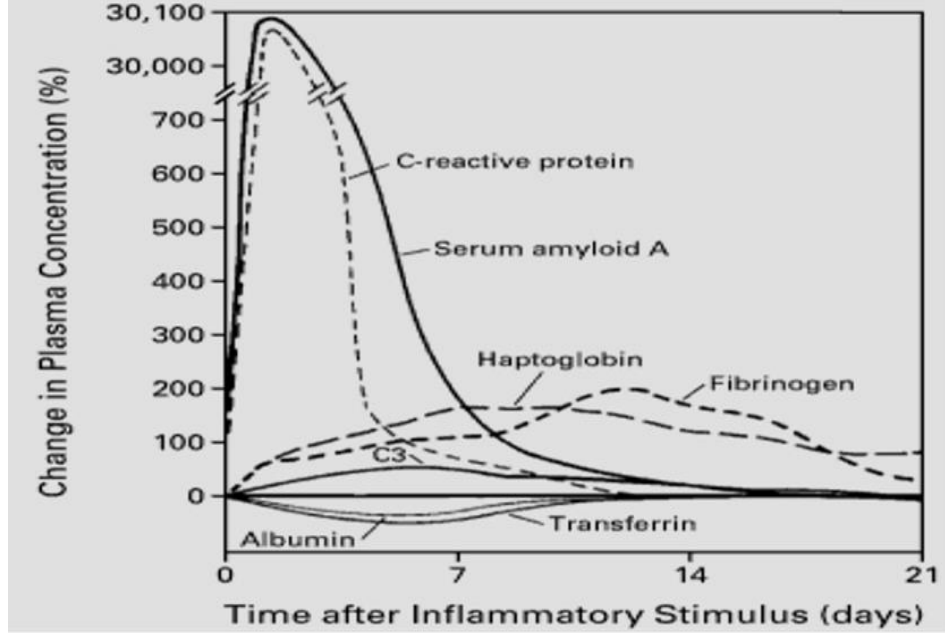
Kronik veya tekrarlayan inflamatuvar hastalıklarda, lifli proteinlere dönüşerek çöker. Dalak, karaciğer ve böbrekte, fonksiyon bozukluğuna neden olur. CRP gibi, inflamasyonla serumdaki seviyesi çok artar. Salgılandıktan kısa süre sonra HDL ile bağlanarak kolesterol metabolizmasında rol oynar. Kısa süreli akut faz yanıtında yararlıdır. İnflamasyondan sonra 8 saatte yükselir, 24 saatte maksimum olur, 48 saatten sonra azalmaya başlar (Lindhorst ve ark., 1997).

2.8.1.8. Ferritin

Ferritin, demiri depolama ve işlev dışı demiri toksik olmayan halde tutma görevi olan bir proteindir (Ganong, 1991). Ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve demirden bağımsız olarak sentezi inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres ile de ilişkilidir (Beşışık, 2003).

2.8.1.9. α 1-Antikimotripsin

Çok hızlı ortaya çıkan bir akut faz proteindir. Normalde bronşiyal sekresyonlarda yüksek miktarlarda bulunur (Lawrence ve Robert, 1994). pH 5.5-8.0 arasında stabildir, pH 3'ün altına düşerse beş dakika gibi kısa bir sürede hızla bozulur. Kimotripsin ve benzeri enzimler α 1 antikimotripsin tarafından kuvvetlice inhibe edilirler (Berninger, 1985). Şekil 2.3.'de inflamasyon sonrası akut faz protein düzeyleri toplu olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Akut Faz Protein Düzeyleri.

2.9. Akut Faz Proteinlerinin Ölçüm Yöntemleri

2.9.1. Spektrofotometri

Spektrofotometrik yöntemler, belli bir dalga boyunda çözültiden geçen ışığın yoğunluğunun ölçülmesi ile çözülmüş madde konsantrasyonunun belirlenmesi prensibine dayanır. İçerisinde belli bir dalga boyunda ışığı absorbe eden renkli bir çözültinin bulunduğu kare şeklindeki bir küvetten çıkan ışığın şiddeti (I), giren ışığın şiddetinden (I_0) daha küçüktür. Çözültiden çıkan ışık şiddetinin çözültiye giren ışık şiddetine oranı (I/I_0) transmittans (T) olarak tanımlanır. Absorbans ise transmittansın negatif logaritmasıdır ($A = -\log I/I_0$). Spektrofotometrede ölçüm yapabilmek için ölçümü yapılacak maddenin Beer Kanunu'na uyması gerekir. Beer kanununa göre; bir bileşiğin konsantrasyonu, absorbe edilen ışığın miktarı ile doğru, geçen ışığın logaritması ile ters orantılıdır (Güner, 2005).

Proteinlerin çeşitli kimyasal reaktiflerle oluşturduğu renkli bileşiklerin belirli dalga boylarında verdikleri absorbans, spektrofotmetre ile ölçülerek örnekteki protein konsantrasyonu hesaplanır.

2.9.2. Turbidimetri ve Nefelometri

Nefelometre ve turbidimetre, ışık kaynağından çıkan ışınların, partikül yapılı maddeler tarafından saçılması prensibine dayanan cihazlardır. Katı partiküllerin dağıtıldığı berrak bir ortamdan geçen ışığın bir kısmı, her yönde saçılarak karışıma bulanık bir görünüm verir. Çözeltinin bulanık olması durumunda, ışık kaynağından çıkan ışınların tamamı, dedektöre ulaşamaz. Dedektöre ulaşan miktar, çözeltinin bulanıklığı ile ters orantılıdır. Turbidimetrik yöntemler, bulanıklığa sebep olan madde konsantrasyonuna bağlı olarak geçen ışık miktarındaki azalmanın ölçülmesi prensibine dayanır. Proteinler denatüre edilerek bulanıklık oluşturulur. Bulanıklık, ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

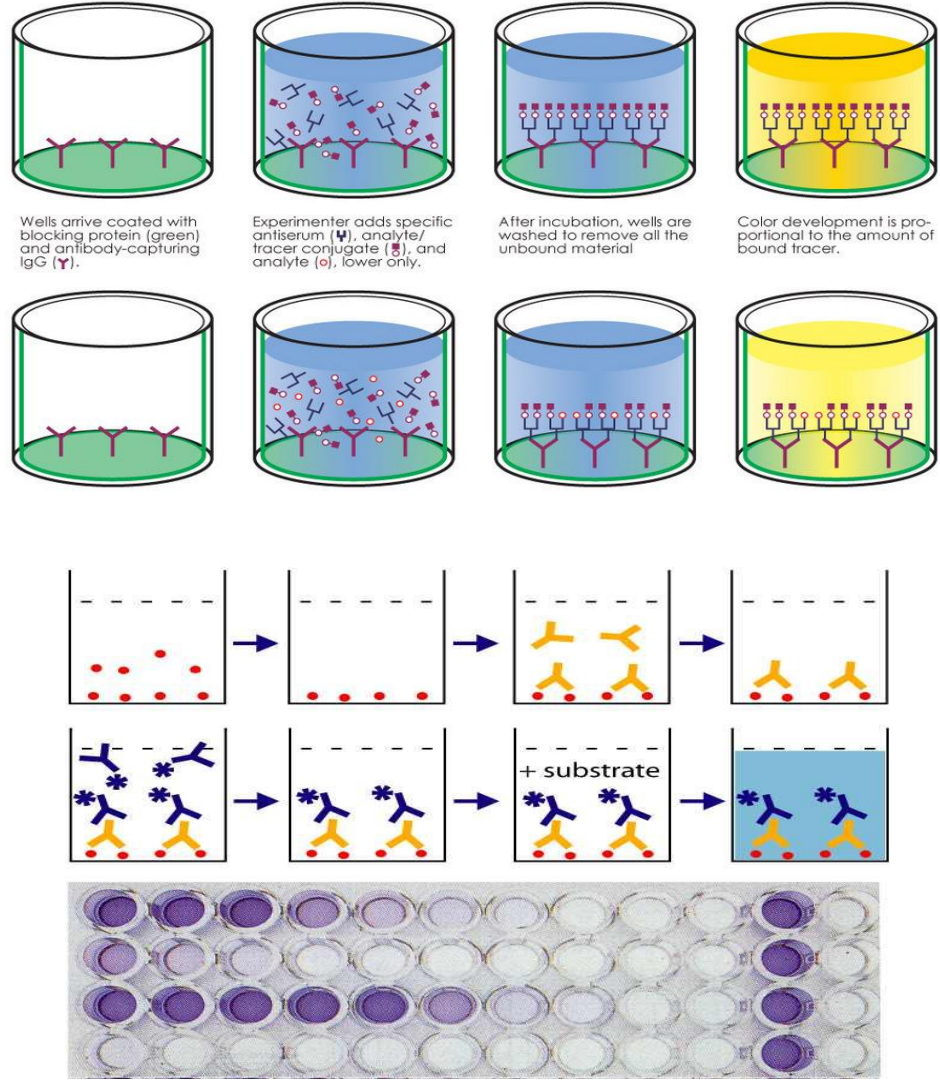
Nefelometrik yöntemler, turbidimetri gibi, bulanıklığın ölçümü esasına dayanır. Ancak burada, çözeltideki partiküller tarafından geliş eksenine göre dik açıyla yerleştirilmiş olan dedektöre doğru saptırılan ışınlar ölçülür. Turbidimetriden bir diğer farkı, partikül sayısı arttıkça, turbidimetride geçen ışık (% T) azalırken, nefelometride artar (Skoog ve West, 1980).

2.9.3. Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

Çözeltideki protein konsantrasyonu çok düşük olduğunda, yukarıda sayılan yöntemler kantitatif ölçüm için yetersiz kalır. Bu durumda ELISA, radyoimmunoassay (RIA) veya kemiluminesans yöntemleri kullanılır.

Antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik testlerden biri olan ELISA, antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugant ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanan bir testtir. Elimizde neye özgül olduğunu bildiğimiz antijen ile örneklerdeki antikoru, tipini ve miktarını veya elimizde antikor var ise de buna özgü antijeni ve miktarını belirleyebiliriz. ELISA testinin direkt, indirekt ve sandviç ELISA gibi farklı şekilleri olmasına rağmen, en sık kullanılanı sandviç ELISA yöntemidir (Fung, 2006). Sandviç ELISA tekniği, daha çok bir antikorla tanınabilen, ancak en az iki farklı antijenik yapı taşıyan maddelerin saptanmasında önem taşır. Bu yöntemde aranılan antijen, daha önceden katı bir taşıyıcıya tespit edilmiş antikora bağlanarak antijen-antikor kompleksi oluşturur ve işlem sonunda da antijen-antikor kompleksinin enzimle

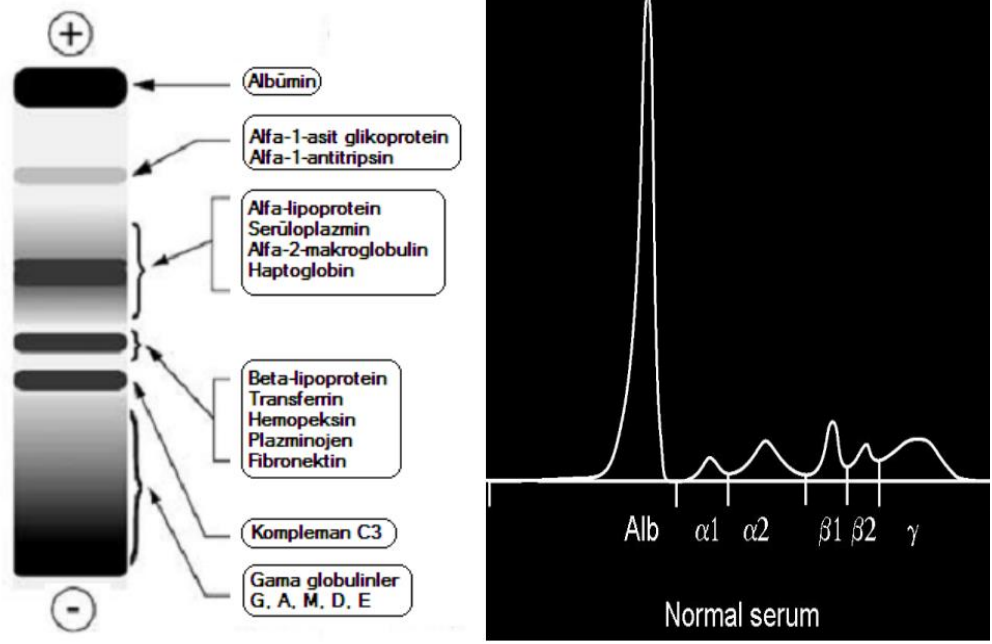
işaretli anti-antikor ile birleşmesi gerçekleşir ve renk değişikliği oluşur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortama bir substrat eklenerek spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçülür (Arda ve ark.,1998). (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. ELISA Testi.

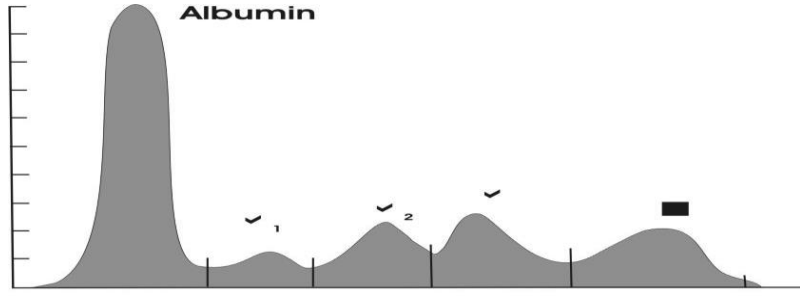
2.9.4. Elektroforez

Elektroforez (EF); sıvı bir ortamda, yüklü solüt veya partiküllerin, elektriksel bir alanın etkisiyle, birbirinden ayrılması işlemidir. EF, serum proteinlerini alkali ortamda yüklerine ve molekül büyüklüklerine göre ayırmada kullanılır. Serum Protein Elektroforezinde (SPE); albumin, α_1 , α_2 , β ve γ -globulinler olmak üzere beş band elde edilir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. SPE’de Bantlara Ait Proteinler.

SPE, temel olarak kalitatif değerlendirme olanağı sağlayan, serum protein fraksiyonlarında referans aralığı aşan değişiklikleri belirlemek amacıyla kullanılan bir tarama yöntemidir (Şekil 2.6.). Bazen spesifik bazı serum proteinlerinin miktarlarında belirgin bir artma ya da azalma gözlenmesine rağmen, elde edilecek SPE ile belirlenen fraksiyonların oranları, referans aralık sınırları içinde olabileceğinden, tek tek bantların gözden geçirilmesi, sağlıklı sonuç verebilmek için önemlidir. Akut inflamasyon durumlarında, hemen her zaman α_1 ve α_2 fraksiyonlarında yükselme olmasına rağmen, albumin fraksiyonu düşük olmayabilir. Bu nedenle, değerlendirme sırasında, kişide bulunması muhtemel tüm hastalık durumları değerlendirilmelidir.



Fraksiyon	%	g/dL	g/dL	Normal Aralık
ALBUMİN	53,5	3,8	3,4	5,4
ALFA 1	3,6	0,3	0,2	0,4
ALFA 2	10,2	0,7	0,5	0,9
BETA	13,9	1,0	0,6	1,1
GAMMA	18,8	1,3	0,8	1,5
Total		7,1	6,0	8,3

Şekil 2.6. Normal SPE Sonucu.

Elektroforez Türleri:

1. Kağıt elektroforezi
2. Selüloz asetat elektroforezi
3. Jel elektroforezi
 - a. Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE)
 - b. Agaroz jel elektroforezi
4. Kapiller elektroforez

Kapiller elektroforez:

Temel prensibi, diğer tür elektroforezlerle aynı olmasına karşın, teknik ve gerektirdiği ekipmanın farklı olduğu kapiller elektroforez (KE); elektroforetik hareket kabiliyeti, faz ayırımı ve moleküler boyuttaki farklılıklara ya da bunların bir kaçına bağlı olarak elektrokinetik ayırım yapan bir tekniktir. KE işlemi, küçük çaplı (25-100 µm), 100 cm. uzunluğunda, “fused” silica kuartztan yapılmış, UV ışınlarına geçirgen ve üzeri polimid tabakası ile kaplanmış kapiller bir boru kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntemde serum, plastik örnek kuyucuklarına konulur. Bunlar, dar bir kapiller tüp içine aspire edilir. Kapillerin sonundan yüksek bir voltaj uygulandığında, dar kapillerde oluşan güçlü elektro ozmotik akım nedeniyle, kapiller yüzey negatif olarak yüklenir. Proteinler, elektroforez sırasında katoda doğru göç eder ve bu hareketin sonucunda oluşan bir hacim akışı olan, elektro-ozmotik akış sayesinde birbirlerinden ayrılırlar. Protein fraksiyonları, optik detektör ile belirlenir ve bir elektrogram meydana getirilir (Keren,1999).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Çalışma için Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 2012-3/10 karar no'lu etik kurulu onayı alındı. Balıkesir Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile Balıkesir Devlet Hastanesi psikiyatri ve nöroloji polikliniklerine Eylül 2012 - Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve yanlarında hasta ile ilgili bilgi verebilecek yakınları bulunan 24 hasta ve yaş grubuna uyumlu 24 sağlıklı kontrol olgu çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 60 yaşından büyük olması
- Hastalık süresinin 6 aydan fazla olması
- ‘Muhtemel AH’ tanısı almış olması
- Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) incelemesinin demans protokolüne göre yapılmış veya hipokampal yapıların değerlendirilmesine olanak sağlayacak kalitede çekilmiş olması.

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- MRG bulgularına göre Vasküler Beyin Hasarı, İzokortikal Lewy Body Hastalığı, Frontotemporal Lobar Dejenerasyonlar veya Prion Hastalığı,
- Ciddi konjestif kalp yetmezliği (New York Heart Association Class II-IV),
- Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği,
- Ciddi KOAH,
- Kanser,
- Ciddi disfazi,
- Ciddi görme ve duyma bozuklukları,

-Bilinç fonksiyonlarını etkileyecek hastalıkları (kronik alkolizm, serebral tümör, SSS infeksiyonu),

-Mental durumu etkileyecek psikiyatrik hastalıkları (major depressif bozukluk, psikotik bozukluk ve bipolar afektif bozukluk),

-Kognisyonu etkileyecek medikal veya metabolik hastalıklar,

-Bilinç kaybı ile seyreden ciddi kafa travması öyküsü,

-Mental ve bilinç durumunu etkileyecek ilaç kullanım öyküsü,

-Kortikosterid tedavisi alması,

-İnceleme sırasında herhangi bir akut inflamatuvar hastalığı olması.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara, yasal vasilerine ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan olgulara çalışma içeriği hakkında bilgi verildi; kabul eden bireylerin yazılı onamları alındı. Olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi); depresif semptomları, sigara kullanım durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve diyabetes mellitus (DM) öyküsü ile ilaç kullanım bilgileri, nörolojik muayene ve kranial MRG bulguları kaydedildi.

Klinik olarak demans tanısı, DSM- IV kriterlerine; ‘muhtemel AH’ tanısı ise NINCDS-ADRDA kriterlerine göre konuldu. Hasta ve kontrol grubuna Standardize Mini Mental Test (MMT) uygulandı. MMT puanı 24 ve altında olan skorlar kognitif fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin genel olarak beyin parankimlerini değerlendirmek ve hipokampus volümlerini ölçmek amacıyla MRG incelemesi, 1.5 Tesla magnet gücünde süperkondüktif cihaz kullanılarak yapıldı (SignaHD x 1,5 TGE Healthcare). Beyin parankiminin değerlendirilmesi için T1 ağırlıklı aksiyel ve sagittal, T2 ağırlıklı aksiyel ve koronal, FLAIR sekansı ile aksiyel kesitlerle 5mm kesit kalınlığında 1 mm kesit aralığı ile gerçekleştirildi. Hipokampus volümü ölçümü için T1 ağırlıklı 3 boyutlu gradient eko sekansı ile inceleme yapıldı. Hipokampus volümleri terarecon aquarius intuition iş istasyonunda koronal plandaki kesitlerden yarı otomatik segmentasyon yöntemi ile ölçüldü. İncelemelerin değerlendirilmesi ve tüm ölçümler nöroradyoloji konusunda tecrübeli bir radyolog tarafından yapıldı.

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalardan 8-12 saatlik açlıktan sonra, sabah alınan venöz kan örnekleri 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve bekletmeden tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve rutin klinik kimya parametreleri (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, bilirubin, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL düzeyleri ile AST, ALT, GGT, ALP aktiviteleri) ticari kit kullanılarak, spektrofotometrik kolorimetrik yöntemlerle klinik kimya analizöründe (Roche Cobas Integra 800, Roche Diagnostics Limited, West Sussex, UK) çalışıldı. Tüm serum örnekleri, spesifik inflamatuvar belirteçlerin (IL-6, CRP, α 1 ve α 2- globulinler) analizi yapılmıncaya kadar -86 °C derin dondurucuda saklandı.

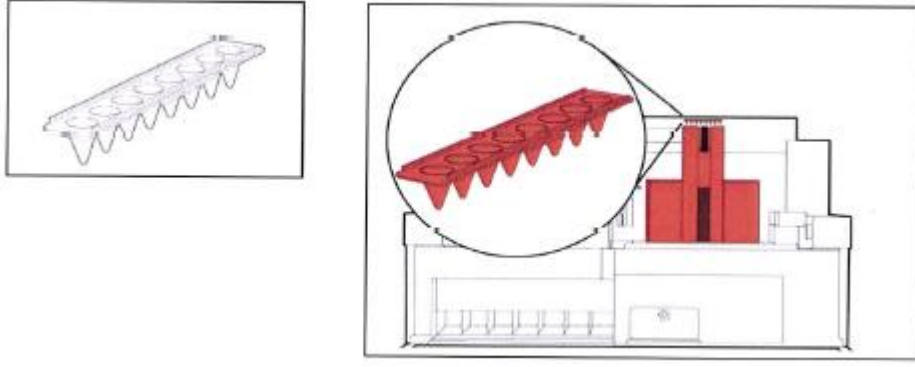
Çalışma grubunun kan örneklerinde tüm biyokimyasal analizler; Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, rutin biyokimya laboratuvarında bulunan cihazlarda yapıldı.

3.3. Kan Analizleri

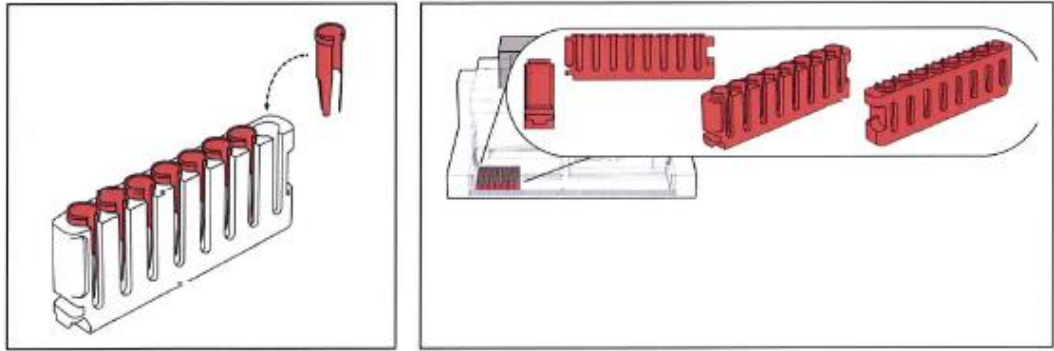
3.3.1. Serum Akut Faz Protein Düzeyinin Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm olguların serum protein elektroforez analizleri KE yöntemi kullanılarak V8 Klinik KE Sisteminde yapıldı (Helena Biosciences Europe, UK). KE sisteminde, yüksek elektrik akımında ve uygun elektrolit ortamda içi silika kaplı kapillerlerden numuneler yürütülür ve böylelikle komponentlerin ayrımı yapılır. Elektro-osmotik akım ile katota doğru ilk olarak kapillerler içinden pozitif yüklü küçük moleküller geçerken nötr moleküller ve negatif yüklü moleküller ise daha sonra geçerler.

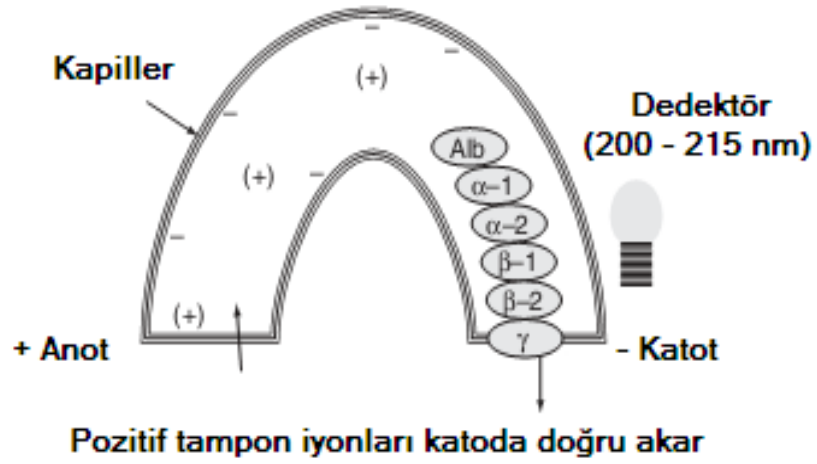
Bu yöntemde öncelikle SPE tamponu, bakım tamponu ve depolama tamponu ile örnek dilüenti sisteme tanıtıldıktan sonra cihaza yerleştirilir. Cihazın ana panel kapağı açılarak, Şekil 3.1.'de gösterilen örnek kapları da cihaza yüklenir. Örnekler ise Şekil 3.2.'de gösterildiği gibi primer ya da sekonder tüpler şeklinde, 8'li raklar ile cihaza yerleştirilir. Bu sırada örnekler, otomatik olarak dar bir kapiller tüp içine aspire edilir ve dar kapillerde, güçlü endoosmotik akım nedeniyle kapillerler negatif olarak yüklenirken, proteinler katota doğru göç ederler (Şekil 3.3.).



Şekil 3.1. Örnek Kaplarının Yüklenmesi.



Şekil 3.2. Örneklerin Yerleştirildiği Raklar.



Şekil 3.3 Kapiller Elektroforez Tekniği.

3.3.2. Serum IL-6 Düzeyinin Ölçümü

Serum IL-6 konsantrasyonları, ticari kit kullanılarak (Human IL-6 Platinum ELISA; eBioscience, Platinum ELISA MS213/2/BMS213/2TEN, Vienna, Austria) sandwich enzim-linked immunosorbent yöntemiyle, mikropłaka okuyucuda (Thermo Scientific, Vantaa, Finland) ölçüldü. Bu yöntemde kısaca, serum örnekleri, standartlar ve kontroller, IL-6'ya spesifik antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir. Standart, kontrol ya da örnekte bulunan IL-6 molekülü (antijen özelliğinde) kuyucuklardaki antikorla bağlanır. Yıkama ile antikor-antijen kompleksi dışındaki maddeler ortamdaki uzaklaştırılır. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal antikor eklenir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben, kuyucuklara *streptavidin peroksidaz* enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti, örnekte mevcut IL-6 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart eğri, 7 adet dilue standartla hazırlanır ve IL-6 konsantrasyonu hesaplanır. Sonuçlar, pg/ml olarak ifade edilmiştir. Referans aralığı: 0-12,7 pg/ml.

3.3.3. Serum CRP Düzeyinin Ölçümü

Serum CRP konsantrasyon ölçümleri, ticari kit (Biosystems S.A., Costa Brava, 30.08030 Barcelona, Spain) kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile Roche Cobas Integra 800 klinik kimya analizöründe (Roche Diagnostics Limited, West Sussex, UK) yapıldı. Bu yöntemde kısaca, lateks partiküllerine bağlanmış anti CRP antikorları ile örnekte bulunan CRP protein antijeni, kompleks oluşturarak aglütine olur. Serum CRP düzeyleri oluşan bulanıklığın spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanan turbidimetrik teknik ile belirlenir. Sonuçlar, mg/L olarak verilmiştir. Referans aralığı: 0-5 mg/L.

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde, SPSS 15.0 (SPSS for Windows, Version 15.0, SPSS Inc., Chicago) programı kullanıldı. Elde edilen tüm sayısal veriler, normal dağılım

özelliği yönünden, Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma; normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük değer ve en büyük değer) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren verilerin ikili grup karşılaştırmalarda, kategorik değerşkenler için ki-kare ve Fisher exact testi, niceliksel değerşkenler için bağımsız örneklı t testi, korelasyon analizleri için Pearson testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin çoklu grup karşılaştırmalarında, nonparametrik testlerden, ikili grup karşılaştırmaları için Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. Çok değerşkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin (yaş, eğitim süresi, oksidatif stress) hipokampal hacimler ve kognitif performans 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

Balıkesir Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile Balıkesir Devlet Hastanesi psikiyatri ve nöroloji polikliniklerine, Eylül 2012 - Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, yaşları 65-79 yıl arasında değişen, 11'i erkek, 13'ü kadın, 24 olgu hasta grubunu oluşturdu. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla uyumlu, 12 'si erkek, 12'si kadın 24 sağlıklı erişkin ise kontrol grubunu oluşturdu.

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri, Tablo 4.1.'de verildi. Demografik değişkenler açısından, gruplar arasında, kontrol grubunda eğitim süresinin daha yüksek (7 yıl) olması ($p<0.05$) dışında, anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p**
Yaş (yıl)	72,66± 3,60	70,75 ± 3,52	0.069
Cinsiyet: Erkek n (%)	11(46)	12 (50)	0.117
Eğitim (yıl)	5 (5-11)*	7 (5-13)	0.012
Hastalık süresi (yıl)	3,05 (1-15)*	-	-
Hipertansiyon (%)	7 (29)	1 (4)	0.069
DM n (%)	7 (29)	3 (12.5)	0.365
Koroner Kalp Hastalığı n (%)	6 (25)	1 (4)	0.119
Hiperkolesterolemi n (%)	11 (46)	8 (33)	0.633
Sigara n (%)	12 (50)	8 (33)	0.141
MMT	23,54 ± 5,03	29,16 ± 1,00	0.000
Sağ hipokampus hacmi (cm ³)	1,54 ± 0,42	2,47 ± 0,37	0.000
Sol hipokampus hacmi (cm ³)	1,53 ± 0,41	2,49 ± 0,41	0.000

Kısaltmalar: AH-Alzheimer hastalığı, MMT-Mini Mental Test. Sonuçlar ortalama ± SD ya da *ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi.**p değerleri bağımsız örnekli t testi ya da Mann Whitney U testi ve ki-kare (Chi-Square) testi kullanılarak belirlendi.

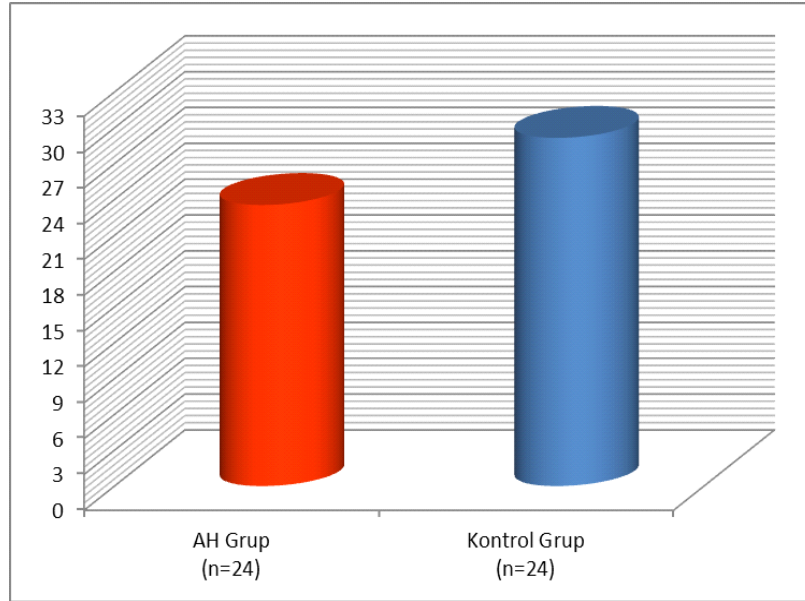
4.1.1. Mini Mental Test Sonuçları

Çalışmaya katılan AH tanısı alan hastaların MMT puanları $23,54 \pm 5,03$ iken kontrol grubunun MMT puanı $29,16 \pm 1,00$ olarak bulundu. Kontrol grubunun MMT puanları, Alzheimer'lı hastalara göre daha yüksek saptandı. İki grubun MMT değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,005\alpha$) (Tablo 4.2., Şekil 4.1.).

Tablo 4.2. MMT Puanları (Ortalama \pm SD).

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p*
MMT	$23,54 \pm 5,03$	$29,16 \pm 1,00$	0.001

*p değeri bağımsız örnekli t test kullanılarak belirlendi.



Şekil 4.1. AH ve Kontrol Gruplarında MMT Puanları.

4.1.2. Hipokampal Hacim Ölçüm Sonuçları

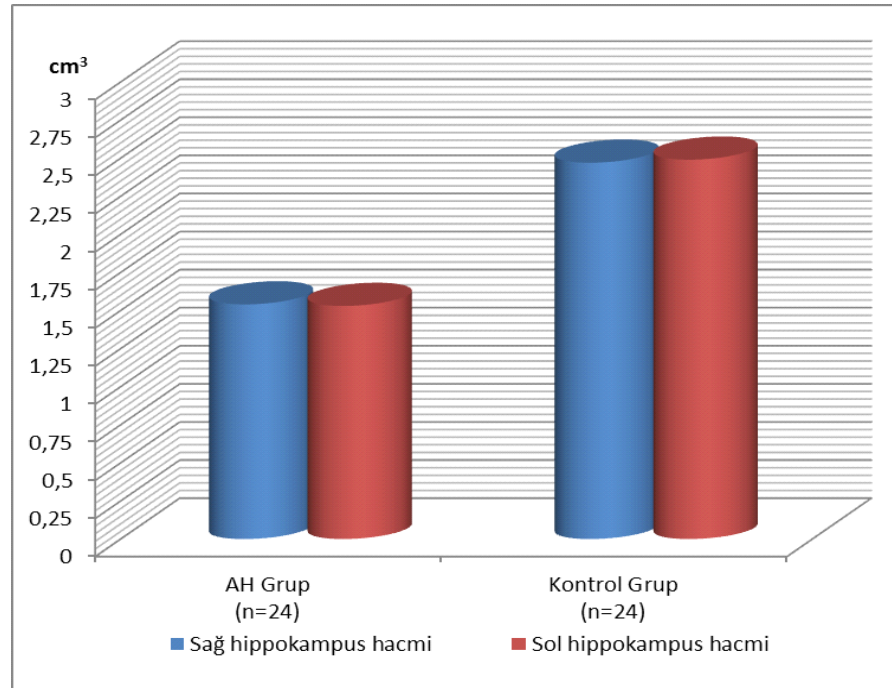
Çalışmaya katılan AH tanısı alan hastaların sağ hipokampal hacimleri $1,54 \pm 0,42$ (cm^3) ve sol hipokampal hacimleri $1,53 \pm 0,4$ (cm^3); sağlıklı kontrol grubunun ise sağ hipokampal hacimleri $2,47 \pm 0,37$ (cm^3) ve sol hipokampal hacimleri $2,49 \pm 0,41$ (cm^3) olarak ölçüldü. Alzheimer'lı hastaların, sağ ve sol hipokampal

hacimlerinin, sağlıklı kontrollere göre daha küçük olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4.3., Şekil 4.2.).

Tablo 4.3. Hipokampal Ölçümler (Ortalama \pm SD).

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p [*]
Sağ hipokampus hacmi (cm ³)	1,54 \pm 0,42	2,47 \pm 0,37	0.000
Sol hipokampus hacmi (cm ³)	1,53 \pm 0,41	2,49 \pm 0,41	0.000

*p değeri bağımsız örnekli t test kullanılarak belirlendi.



Şekil 4.2. AH ve Kontrol Gruplarında Hipokampal Hacimler.

4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

4.2.1. İnflamatuvar Belirteçler

İncelenen inflamatuvar belirteçlerden (IL-6, $\alpha 1$, $\alpha 2$ - globulinler CRP, ESR, ve WBC) sadece IL-6 ve CRP düzeyleri açısından, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ölçülen diğer parametreler açısından ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. İnflamatuar Belirteçler.

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p
CRP (mg/L)	1,96 ± 2,05	3,47 ± 2,58	0.03
IL-6 (pg/ml)	5,09 ± 2,19	3,02 ± 1,23	0,001
α1- globulin (mg/dl)	3,31 (2, 57-33.30)*	3,13 (2,37-4,35)	0.421**
α2- globulin (mg/dl)	5,95 ± 2,1	6,19 ± 1,12	0.624
ESR (mm/s)	28,45 ± 18,12	18,70± 16,13	0.055
WBC (10 ³ /ml)	7,00 ± 2,07	7,05 ± 0,39	0.927

Sonuçlar ortalama ± SD ya da * ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi. p değerleri bağımsız örnekle t testi ya da ** Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi.

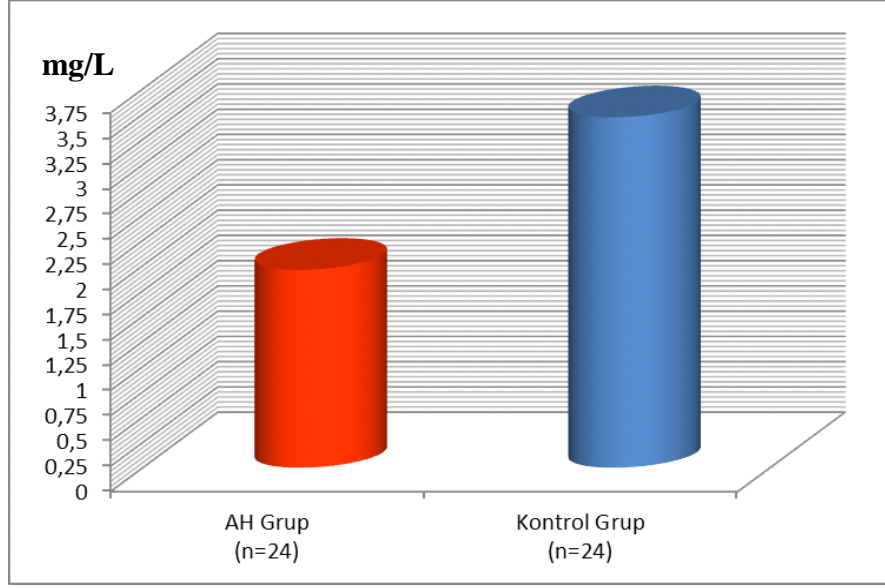
4.2.2. Serum CRP Düzeyleri

AH grubunun serum CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı (p<0.05) (Tablo 4.5, Şekil 4.3.).

Tablo 4.5. Serum CRP Düzeyleri (Ortalama ± SD).

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p*
CRP (mg/L)	1,96 ± 2,05	3,47 ± 2,58	0.03

*p değeri bağımsız örnekle t test kullanılarak belirlendi.



Şekil 4.3. AH ve Kontrol Gruplarında CRP Düzeyleri.

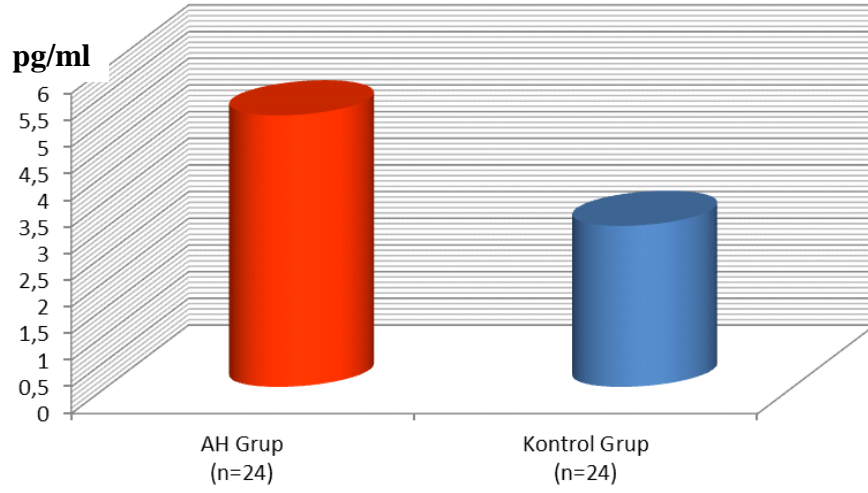
4.2.3. Serum IL-6 Düzeyleri

Alzheimer'lı hastaların IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p < 0.05$); (Tablo 4.6., Şekil 4.4.).

Tablo 4.6. Serum IL-6 Düzeyleri (Ortalama \pm SD).

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p*
IL-6 (pg/ml)	5,09 \pm 2,19	3,02 \pm 1,23	0,001

*p değeri bağımsız örnekli t test kullanılarak belirlendi.



Şekil 4.4. AH ve Kontrol Gruplarında IL-6 Düzeyleri.

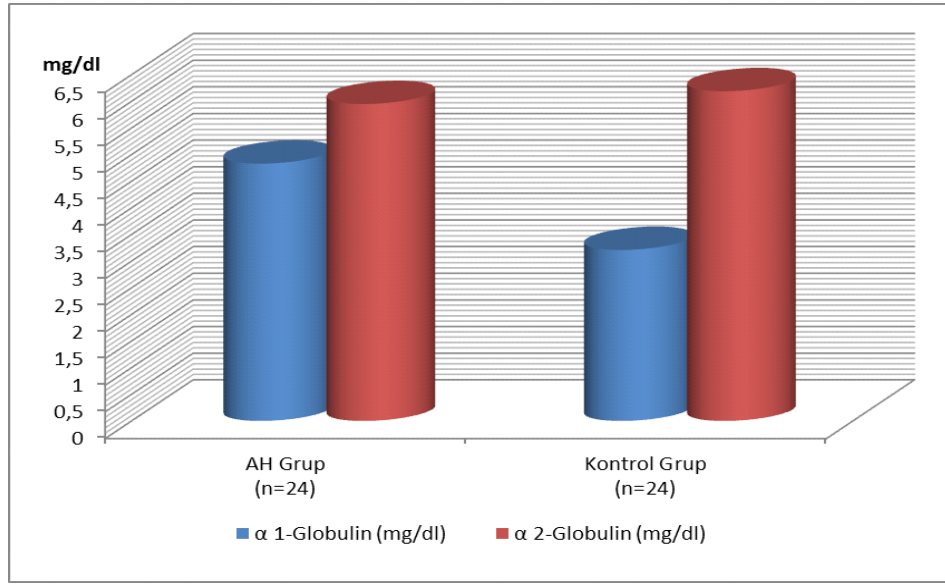
4.2.4. Serum α 1 ve α 2-Globulin Düzeyleri

İki grup arasında α 1 ve α 2-globulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.7., Şekil 4.5.).

Tablo 4.7. α 1 ve α 2- Globulin Düzeyleri.

	AH Grup (n=24)	Kontrol Grup (n=24)	p
α 1- globulin (mg/dl)	3,31 (2, 57- 33, 30)*	3,13 (2, 37- 4, 35)*	0.421**
α 2- globulin (mg/dl)	5,95 \pm 2,1	6,19 \pm 1,12	0.624

Sonuçlar, ortalama \pm SD ya da * ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi. p değeri **Mann Whitney U testi ya da bağımsız örnekli t testi kullanılarak belirlendi.



Şekil 4.5. AH ve Kontrol Gruplarında α 1 ve α 2- Globulin Düzeyleri.

4.2.5. Korelasyon Analizi Sonuçları

AH tanısı alan hastalarda MMT puanları ile hipokampal hacim değerleri arasında orta derecede bir pozitif korelasyon (sağ hipokampus için $r = 0.590$, $p = 0.008$; sol hipokampus için $r = 0.506$, $p = 0.023$) bulundu. Hipokampal hacim değerleri ile incelenen inflamatuvar parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. AH grubunda MMT ile CRP arasında kuvvetli bir negatif korelasyon ($r = -0.654$, $p = 0.003$); MMT ile α 1-globulin arasında kuvvetli bir negatif korelasyon ($r = -0.794$, $p < 0.001$) ve MMT ile α 2-globulin arasında zayıf bir negatif korelasyon ($r = -0.436$, $p = 0.04$) bulundu. Serum CRP düzeyleri ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Korelasyon Analizi.

Correlations ^a												
	MMSE	YAS	EGT.DUZE	HASTSURE	VOLSAGHI	VOLSOLHI	CRP	ESR	IL6	α_1	α_2	
Pearson Correlation	MMSE	1,000	-.137	,074	-.348	,590	,506	-.654	,068	-.309	-.794	-.436
	YAS	-.137	1,000	,387	,140	-.336	-.326	,136	,242	-.145	,053	,076
	EGT.DUZE	,074	,387	1,000	,428	,053	-.135	,405	-.302	-.206	-.075	-.413
	HASTSURE	-.348	,140	,428	1,000	,075	,006	,444	-.109	,352	,274	,270
	VOLSAGHI	,590	-.336	,053	,075	1,000	,744	-.143	-.074	-.090	-.397	-.259
	VOLSOLHI	,506	-.326	-.135	,006	,744	1,000	-.284	-.003	,023	-.321	-.229
	CRP	-.654	,136	,405	,444	-.143	-.284	1,000	-.114	,187	,739	,103
	ESR	,068	,242	-.302	-.109	-.074	-.003	-.114	1,000	-.156	,080	,167
	IL6	-.309	-.145	-.206	,352	-.090	,023	,187	-.156	1,000	,253	,256
	α_1	-.794	,053	-.075	,274	-.397	-.321	,739	,080	,253	1,000	,200
	α_2	-.436	,076	-.413	,270	-.259	-.229	,103	,167	,256	,200	1,000
Sig. (1-tailed)	MMSE	.	,307	,392	,093	,008	,023	,003	,401	,122	,000	,046
	YAS	,307	.	,069	,302	,101	,109	,307	,183	,295	,423	,390
	EGT.DUZE	,392	,069	.	,049	,423	,309	,060	,128	,222	,391	,056
	HASTSURE	,093	,302	,049	.	,391	,491	,042	,344	,091	,152	,156
	VOLSAGHI	,008	,101	,423	,391	.	,000	,298	,393	,370	,064	,166
	VOLSOLHI	,023	,109	,309	,491	,000	.	,144	,496	,467	,112	,197
	CRP	,003	,307	,060	,042	,298	,144	.	,337	,244	,001	,352
	ESR	,401	,183	,128	,344	,393	,496	,337	.	,282	,384	,269
	IL6	,122	,295	,222	,091	,370	,467	,244	,282	.	,172	,169
	α_1	,000	,423	,391	,152	,064	,112	,001	,384	,172	.	,228
	α_2	,046	,390	,056	,156	,166	,197	,352	,269	,169	,228	.
N	MMSE	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	YAS	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	EGT.DUZE	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	HASTSURE	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	VOLSAGHI	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	VOLSOLHI	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	CRP	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	ESR	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	IL6	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	α_1	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	α_2	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16

a. Selecting only cases for which GRUP = Alzheimer Demans

4.2.6. Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi Sonuçları

AH grubunda yer alan hastalarda, MMT puanı bağımlı değişken; yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, serum CRP, IL-6, α_1 -globulin, α_2 -globulin düzeyleri ile ESR ve WBC bağımsız değişken olarak kabul edilerek yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda, serum CRP düzeylerinin MMT puanı için önemli bir belirleyici olduğu bulundu ($\beta = -0.958$, $p < 0.001$) (Tablo 4.9., 4.10., 4.11.; Şekil 4.6., 4.7.).

Tablo 4.9. Girilen/Kaldırılan Değişkenler (b, c).

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	α_2 , Yaş, α_1 , ESR, IL-6, Hastalık süresi, Eğitim düzeyi, CRP (a)	.	Enter

a All requested variables entered.

b Dependent Variable: MMT

c Models are based only on cases for which Grup = Alzheimer Demans

Tablo 4.10. Katsayılar (a, b).

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta	B	Std. Error
1 (Constant)	38,217	8,391		4,555	,001
Yaş	-,128	,129	-,084	-,998	,337
Eğitim düzeyi	,028	,371	,009	,076	,940
Hastalık süresi	-,192	,405	-,046	-,474	,643
CRP	-2,341	,311	-,958	-7,520	,000
ESR	,039	,025	,120	1,593	,135
IL6	-,146	,189	-,061	-,772	,454
$\alpha 1$,051	,096	,063	,530	,605
$\alpha 2$	-,176	,278	-,061	-,632	,538

a Dependent Variable: MMSE

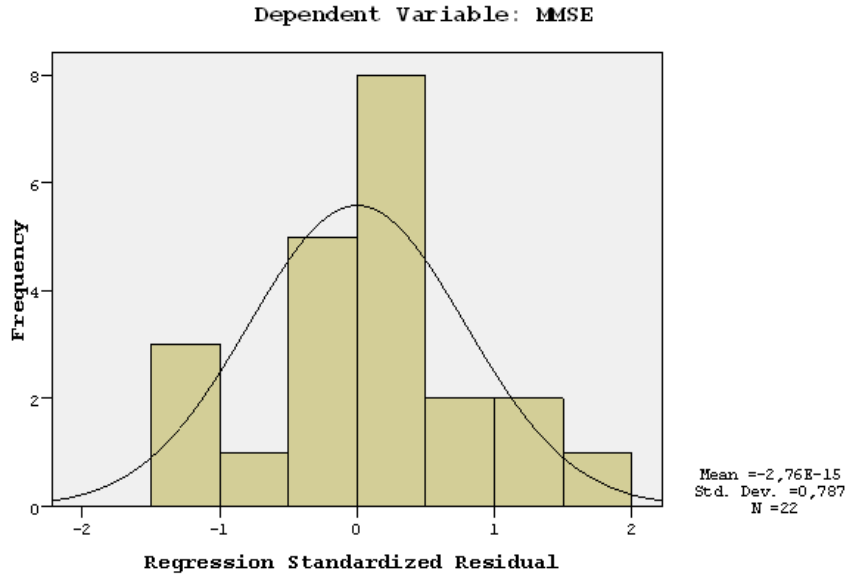
b Selecting only cases for which Grup = Alzheimer Demans

Tablo 4.11. Residual İstatistikler (a, b).

	Grup=Alzheimer Demans (Selected)					Grup~=Alzheimer Demans (Unselected)			
	Min.	Max.	Mean	Std. Deviation		Min.	Max.	Mean	Std. Deviation
Predicted Value	4,8191	28,8573	23,4545	5,07175	2	9,0877	24,0304	18,8052	6,10499
Residual	-2,45324	2,89298	,00000	1,29615	2	2,96963	16,91228	8,79478	6,02637
Std. Predicted Value	-3,674	1,065	,000	1,000	2	-2,833	,114	-,917	1,204
Std. Residual	-1,489	1,756	,000	,787	2	1,803	10,266	5,339	3,658

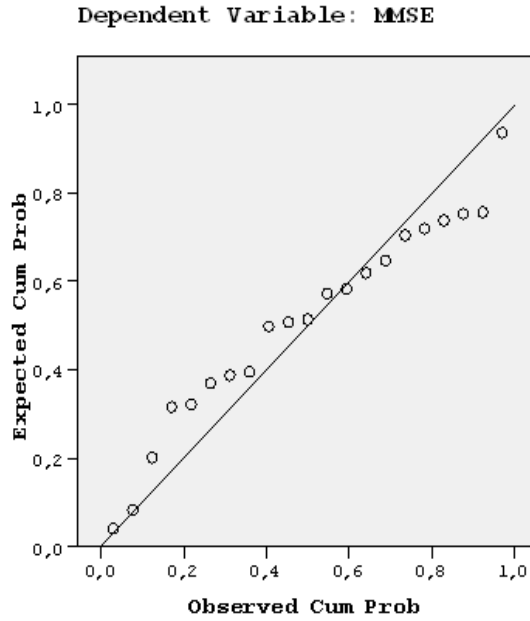
a Dependent Variable: MMSE, b Pooled

Histogram of Selected Cases



Şekil 4.6. Seçilen Vakalar Grafiği.

Normal P-P Plot of Standardized Residual for Selected Cases



Şekil 4.7. Seçilen Vakalar İçin Standart Residual Alan Grafiği.

5. TARTIŞMA

AH'nin etiolojisi, patogenezi ve fizyopatolojisi ile ilgili öne sürülen çok sayıda faktör olmasına karşın, genetik faktörler dışında hiçbiri henüz net olarak ortaya konamamıştır. İnflamasyonun AH'nin erken dönemindeki ve özellikle A β proteinlerin metabolizmasındaki rolü dikkate alındığında, inflamatuvar belirteçlerin etiopatolojik katkısının ne düzeyde olduğunu henüz tam olarak anlayamadığı, ancak akut-faz proteinlerinin erken dönemde artarak BOS ve kana, beyinden A β proteinlerin taşınmasında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Eikelenboom ve ark., 2006).

Bu çalışmada, Alzheimer'lı hastalar ve sağlıklı yaşlı bireylerde, periferik inflamatuvar belirteçler ile bilişsel fonsiyonlar ve hipokampal volümler arasındaki ilişki incelendi. AH ve kontrol grubu arasında, demografik ve klinik değişkenler açısından, AH grubunda eğitim süresinin daha kısa olması ($p < 0.05$) dışında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalar, düşük eğitim düzeyi ve yaşın demansla ilişkili olduğunu göstermiştir (Richards ve ark., 1999; Di Carlo ve ark., 2000). Eğitim yetersizliği, bellek kaybının hızlı bir şekilde ve erken yaşlarda gelişmesine yol açabilmektedir. Erken yaşlarda alınan eğitimin, neokortikal sinaptik dansiteyi etkileyerek bilişsel kapasiteyi artırdığı ve demans açısından koruyuculuk sağladığı bilinmektedir (Argyriadou ve ark., 2001). Çalışmamızın sonuçları, literatürdeki ilerleyen yaşla beraber demans sıklığının arttığını ve düşük eğitim düzeyinin, demans açısından risk oluşturduğunu bildiren diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir.

In vitro deney koşullarında, mikroglial hücrelerden salınan nitrik oksit, oksidatif radikaller veya inflamatuvar sitokinler gibi maddelerin, nöronal hasara yol açtığı bildirilmiştir (Benveniste ve ark., 2001). AH'de beyin dokusundaki A β plaklarda bulunan aktive mikroglia ve astrositlerin IL-1, IL-6 veya TNF gibi proinflamatuvar sitokinleri; CRP ve α 1-antikimotripsin gibi akut faz proteinlerini salgılaması, inflamatuvar süreçlerin ve glial aktivasyonun, patojenik sürecin bir

parçası olduğunu ya da en azından hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Benveniste ve ark., 2001; Akiyama ve ark., 2000). Biz de bu çalışmada, Alzheimer'lı hastalarda ve sağlıklı kontrol olgularda, periferik inflamatuvar belirteçlerin (IL-6, α 1, α 2-globulinler, CRP, ESR ve WBC) serumdaki düzeylerini inceledik. İncelenen parametreler arasında, sadece IL-6 ve CRP düzeyleri açısından, iki grup arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulduk. CRP düzeyleri, Alzheimer'lı hastalarda ($1,96 \pm 2,05$ mg/L) sağlıklı kontrollere ($3,47 \pm 2,58$ mg/L) göre, daha düşüktü ($p < 0.05$). IL-6 düzeyleri ise AH grubunda ($5,09 \pm 2,19$ pg/ml), kontrol grubuna ($3,02 \pm 1,23$ pg/ml) daha yüksek olarak ölçüldü ($p < 0.001$).

Akut faz yanıtı lokal inflamasyon tepkisinin sistemik bir sonucudur ve bir grup proteinin plazma konsantrasyonlarındaki değişikliklerle karakterize edilir. Elektroforez tekniği ile albümin, α 1 ve α 2-globülinler, β , ve γ -globülinler olarak isimlendirilen 5 serum protein fraksiyonu tanımlanmaktadır (McPherson ve ark., 2007). Alzheimer'lı hastaların serumunda çeşitli akut faz proteinlerinin seviyelerinde önemli bir artış bildirilmiştir (Giometto ve ark., 1988). Çeşitli çalışmalarda tarif edilen en önemli artış, özellikle serumdaki bir akut faz proteini olan α 1-antitripsinde belirlenmiştir (Matsubara ve ark., 1990). Yapılan bir çalışmada; artan serum α 1 ve α 2-globulin düzeylerinin inflamatuvar yanıt sisteminin aktivasyonuna cevap olarak, AH başlangıcında dejeneratif değişikliklerin patojenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Hye ve ark., 2006).

Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Helmy ve arkadaşlarının, 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, demanslı hastalarda incelenen bütün inflamatuvar belirteç düzeyleri (IL-6, CRP, α 1-globulin, α 2-globulin, ESR), sağlıklı gruba göre daha yüksek ve iki grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise α 1-globulin ve ESR değerleri AH grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hollanda'da yapılan popülasyon bazlı (6.713 olgu) prospektif bir kohort çalışmasında, demansın klinik olarak erken dönemlerinde α 1-antitripsin, CRP ve IL-6'nın, artmış demans riski ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (Engelhart ve ark., 2004). Bizim çalışmamız ise hastalığın ileri dönemlerine karşılık gelen, klinik hastalık tablosu yerleşmiş olan Alzheimer'lı

hastalarda gerçekleştirilmiş ve hastalığın erken döneminde yapılan çalışmalardan farklı olarak AH grubunda elektroforetik olarak α 1- antikimotripsinin de yer aldığı bant olan α 1-globulin değerleri yeterince yüksek bulunmamıştır. Burada α 1-globulin düzeylerinin, demansın erken dönemlerinde arttığını; geç dönemlerinde ise bu artışın devam etmediğini düşünebiliriz.

CRP, sistemik inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan pentraksin protein ailesinin bir üyesidir. CRP geninin transkripsiyonu, IL-6 ile interlökin-1 beta (IL-1 β) tarafından düzenlenir ve serum CRP düzeyleri ölçümü, klinikte inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılır (Black ve ark., 2004). CRP'nin hem inflamatuvar, hem de anti-inflamatuvar etkileri tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak Alzheimer'lı beyin dokusunda CRP nörofibriller yumaklarla ve senil plaklarla ilişkili bulunmuştur (Duong ve ark., 1998). Çeşitli çalışmalarda, Alzheimer'lı beyinlerde CRP için yaygın immunokimyasal reaktivite tespit edilmiştir (Iwamoto ve ark., 1994; Kuo ve ark., 2005).

Önceki çalışmalarda, serum CRP düzeyleri ve AH arasındaki ilişki ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar da elde edilmiştir (Kravitz ve ark., 2005). Orta yaşta artan CRP seviyeleri, ileriki yaşlarda AH için bir risk faktörüken, AH'nin başlangıcında ya da gelişimi sırasında azalabilmektedir (Schmidt ve ark., 2002). Küçük bir vaka-kontrol çalışmasında, CRP düzeyleri AH'de ve VD'de yüksek olarak bulunmuş olsa da (Gupta ve ark., 2004), 18 farklı çalışmada, AH tanısı konmuş hastalarda, zamanla bilişsel fonksiyonlardaki hızlı düşüş ile birlikte azalmış CRP seviyeleri kaydedilmiştir (Nillson ve ark., 2011). O'Bryant ve arkadaşları ile Yarchoan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızla uyumlu olarak AH olmayan kontrollere göre Alzheimer'lı hastalarda serum CRP düzeyleri azalmıştır (O'Bryant ve ark., 2010; Yarchoan ve ark., 2013). Bu çalışmada, çalışmaya katılan AH tanısı alan hastaların serum CRP seviyelerinin ($1,33 \pm 3,13$ mg/L) sağlıklı kontrollere ($2,56 \pm 2,85$ mg/L) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını saptadık ($p < 0.001$). Ayrıca serum CRP değerleri ile bilişsel işlev arasında anlamlı bir negatif ilişki gözlemlememizin yanı sıra AH grubunda yaptığımız çok değişkenli lineer regresyon analizlerine göre, serum CRP düzeylerini bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan MMT puanının önemli bir belirleyicisi olarak bulduk ($\beta = -0.869$, $p < 0.01$).

Çalışmamızda saptadığımız serum CRP düzeyleri ile bilişsel fonksiyon (MMT puanı) arasındaki kuvvetli negatif korelasyon, CRP'nin düşük bilişsel fonksiyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguya dayanarak, CRP düzeylerinin AH ortaya çıkmadan önce arttığını; AH klinik olarak gelişimini tamamladıktan sonra da düşmeye başladığını söyleyebiliriz. AH'de CRP düzeylerindeki azalma, O'Bryant ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavi yaklaşımları açısından da tartışılmıştır. Bu araştırmacıların hipotezine göre, AH'de anti-inflamatuar ilaçların bazı epidemiyolojik çalışmalarda koruyucu olduğunun, diğerlerinde ise etkisiz olduğunun gösterilmesi ile ilgili çelişki şu şekilde açıklanabilir: Olgularda orta yaş döneminde saptanan yüksek serum CRP düzeyleri, AH ortaya çıkmadan önce inflammatuar aktivitenin arttığını göstermektedir. Bu nedenle antiinflammatuar ilaçlar erken dönemde AH gelişme riskini azaltabilir. Ancak AH klinik olarak tamamen geliştikten sonra, inflammatuar aktivite azaldığından (düşük CRP düzeyleri) bu ilaçlar etkisiz ya da çok az yararlı olmaktadır (O'Bryant ve ark., 2010).

Çalışma grubumuzda yer alan yaşlı hastaların başka nedenlerle kullandıkları antiinflammatuar ilaçların, CRP düzeylerini düşürebileceği ve bu çalışmada bulduğumuz sonuçlara yol açabileceği de düşünülebilir. Ancak daha önce yapılan bir çalışmada salisilik asit ve kolinerjik ilaç alan Alzheimer'lı hastalarla ilaç tedavisi almayanlar arasında serum CRP düzeyleri yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu da CRP düzeylerindeki azalmanın antiinflammatuar ilaç tedavisinin bir sonucu olmadığını göstermektedir (Nilsson ve ark., 2011).

Alzheimer'lı hastalarda, sağlıklı kontrollere göre düşük serum CRP düzeylerinin saptanmasının bir başka nedenini de şu şekilde açıklayabiliriz: AH'de histopatolojik olarak nörofibriler yumaklarda ve senil plaklarda yaygın bir şekilde CRP immunoreaktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (Duong ve ark., 1998; Iwamoto ve ark., 1994; Kuo ve ark., 2005). Bu bilgiye dayanarak, Alzheimer'lı hastalarda üretilen CRP'nin beyin dokusuna yerleşerek burada kaldığı ve dolaşımda daha az bulunduğu, bu nedenle de serumdaki düzeylerinin azaldığı düşünülebilir.

Akut faz proteinlerinin tetikleyicisi olan IL-6 ekspresyonunun senil plaklar içerisinde arttığı bildirilmiştir. IL-6, özellikle erken plak formasyonu döneminde etkili bir sitokindir ve AH'nin erken evrelerinde saptanmamıştır. Hastalığın

progresyonunda plak etrafındaki immunoreaktiviteyi düzenlediği düşünülmektedir (Terry ve ark., 1999). Yapılan çalışmaların sonuçları, IL-6 üretiminin santral sinir sisteminde akut faz proteinlerinin ana kaynağı olduğunu ve astrositlerin aktivasyonlarının IL-6'ya bağlı olduğunu göstermiştir. AH patogenezi incelendiğinde mikroglialar tarafından üretilen akut faz proteinlerindeki artış dikkati çekmektedir (İrkeç, 2003).

Çalışmamıza katılan AH tanısı alan hastaların serum IL-6 seviyelerinin ($5,09 \pm 2,19$ pg/ml) sağlıklı kontrollere ($3,02 \pm 1,23$ pg/ml) göre anlamlı bir şekilde arttığını saptadık ($p < 0.005$). AH'de ve vasküler demansta IL-6 ve α -globülinlerin rolünün araştırıldığı daha önce yapılan bir çalışmanın (Helmy ve ark., 2012) sonuçları da bizim çalışmamızla uyumludur.

Literatürde, CRP ile IL-6'yı ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin ve infeksiyöz ajanlarla beraber damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşturduğu ve bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salgılandığı bildirilmiştir. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır (Volakanis, 2001; Pasceri ve ark., 2000). AH'de daha önce yapılmış vaka kontrol çalışmalarında ve bizim çalışmamızda aralarında CRP'nin transkripsiyonel uyarıcısı olan IL-6'nın da bulunduğu diğer periferik inflamatuvar sinyallerde artışlar belirlenmiştir (Engelhart ve ark., 2004; Licastro ve ark., 2000). Bu sonuçlara göre, Alzheimer'lı hastalarda CRP düzeylerinde periferik sinyallerin zıt yönünde spesifik bir azalmadan söz edilebilir. Düşük CRP düzeylerinin AH varlığını, riskini veya olasılığını gösteren bir biyobelirteç olarak kabul edilip edilmeyeceği ya da CRP düşüklüğünün nedenleri ile ilgili daha ileri araştırmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılan AH tanısı alan hastaların MMT puanlarının ($23,54 \pm 5,03$) sağlıklı yaşlı bireylere ($29,16 \pm 1,00$) göre daha düşük olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızda, iki grubun MMT değerleri arasındaki fark, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Nöropatolojik çalışmalarda AH'nin erken dönemlerinde amigdala, entorhinal korteks ve hipokampusta nörofibriler yumaklar ve senil plak oluşumu gösterilmiştir. Patolojik değişiklikler önce entorhinal kortekste başlamakta, sonra hipokampusa

yayılmaktadır. AH ve ılımlı kognitif bozuklukta zaman içinde bu yapılarda atrofi gelişmektedir (Anstey ve ark., 2003). Alzheimer'lı hastalarda yapılan çok sayıda nörogörüntüleme çalışması sonucunda hipokampal atrofi önemli bir bulgu olarak tespit edilmiştir. Hipokampal hacmin ve zaman içinde hacimdeki değişikliğin, hastalığın tanı ve ilerleyişi hakkında bilgi verici olduğu bildirilmiştir (Shi ve ark., 2009). Alzheimer'lı hastalar ile yapılan bir çalışmada, sol hipokampus hacminin sağa göre daha küçük olduğu tespit edilmiş, ancak 15 ay sonra yapılan kontrol görüntülemelerinde asimetrinin hastalığın ilerlemesiyle birlikte ortadan kalktığı gözlenmiştir (Barnes ve ark., 2005). Bu çalışmada, Alzheimer'lı hastaların sağ ve sol hipokampal hacimlerinin ($1,54 \pm 0,42 \text{ cm}^3$) ve $1,53 \pm 0,4 \text{ cm}^3$) sağlıklı kontrollere ($2,47 \pm 0,37 \text{ cm}^3$) ve $2,49 \pm 0,41 \text{ cm}^3$) göre daha küçük olduğu saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca her iki grupta da sağ ve sol hipokampal hacimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. AH grubunda, MMT ile hipokampal hacim değerleri arasında beklendiği şekilde orta derecede bir pozitif korelasyon vardı. Ancak hipokampal hacim değerleri ile incelenen inflamatuvar parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

Literatürde; Alzheimer'lı hastalarda, hipokampal hacimler ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Daha önce 350 olgu ile yapılan 27 sitokin paneli ve ilgili inflamasyon proteinlerinin plazma düzeylerinin incelendiği bir çalışmada; Alzheimer'lı hastalarda, sadece IL-10 düzeyleri, beyin atrofisinin derecesi ile korele bulunmuştur (Leung ve ark., 2013). İnme geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada ise serum CRP düzeyleri ve ESR incelenmiş, sadece ESR ile hipokampal hacimler arasında bilişsel performans ile olduğu kadar güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (Kliper ve ark., 2013).

Kanda inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini incelediğimiz bu çalışmada Alzheimer'lı hastalarda bulduğumuz düşük CRP, yüksek IL-6 seviyeleri ve hipokampal hacimlerdeki düşüşlerin bilişsel performans ile ilişkisi son zamanlarda yapılan geçerli çalışmaları desteklemektedir. Ancak CRP'nin bilişsel bozulmanın tespitinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için çok daha kapsamlı çeşitli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-AH, bilişsel yıkımın beraberinde hastanın işlevselliğini etkileyerek başkalarına olan bağımlılığını artıran bir hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde giderek artan yaşlı insan popülasyonu sonucunda, AH'nin prevalansı da artmaktadır. Bu nedenle, yaşlı nüfusun yaşam kalitesinin artırılması amacıyla geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak bugüne kadar saptanamamış risk faktörlerinin açığa çıkarılması önem taşımaktadır.

2- AH'de nöron ölümünün en iyi bilinen temel mekanizması olan nöritik plak oluşumunda, inflamatuvar belirteçlerin ve akut faz proteinlerinin önemli katkısı olduğu ileri sürülmektedir. Günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmekte olan AH ve kognitif bozukluklar ile seyreden benzer hastalıkların etiolojisinin aydınlatılması, nöron ölümü gerçekleşmeden önce tanı koyulabilmesini ve sonuçta hastalığın ilerlemesini durduran ve iyileştiren tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

3-Son yapılan çalışmalarda, nöroinflamasyonun, AH'nin en sık görülen, geç başlangıçlı sporadik formunun patolojisinin erken bir özelliği olduğu tespit edilmiştir. Aktive mikroglia ve komplemanlar, proinflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri gibi inflamatuvar belirteçler ile amiloid plaklar arasında, sıkı bir ilişki bulunmuştur. Ancak bu gözlemlerin, daha çok çalışmada tekrarlanması ve prediktif değerlerinin hesaplanması gerekliliği vurgulanmaktadır.

4-Nörodejenerasyonun başlangıcı ve klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında onlarca yıllık bir zaman dilimi vardır. Son yıllarda biyobelirteçlerin kullanımı aracılığı ile nöron ölümü gerçekleşmeden önce, nörodejeneratif hastalıklara erken, hatta prelinik dönemde tanı koyabilmek için yoğun bir çaba harcanmaktadır.

5-Bu çalışmada, kontrol grubunun bilişsel fonksiyonların global değerlendirilmesinde kullanılan MMT puanlarını, AH grubuna göre daha yüksek saptadık. İki grup arasındaki MMT puanları arasındaki farkı literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p < 0.001$).

6-Daha önce yapılan çalışmalar, düşük eğitim düzeyi ve yaşın demansla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da elde edilen sonuçlar, ilerleyen yaşla beraber demans sıklığının arttığını ve düşük eğitim düzeyinin, demans açısından risk oluşturduğunu bildiren çalışmalara benzemektedir.

7-Orta yaşta artan serum CRP seviyeleri, ileriki yaşlarda AH için bir risk faktörüken, AH'nin başlangıcı ya da gelişimi aşamasında azalabilmektedir. Biz de çalışmamızda, son zamanlarda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, sağlıklı kontrollere göre, Alzheimer'lı hastalarda serum CRP düzeylerinin azaldığını bulduk ($p<0.001$). Ayrıca serum CRP değerleri ile bilişsel işlev arasında güçlü ve anlamlı negatif bir ilişki saptadık. Yaptığımız doğrusal regresyon analizinde, serum CRP düzeylerinin, demans tanısında önemli olan bilişsel fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde kullanılan MMT puanı için önemli bir belirleyici olduğunu gözlemledik ($\beta = -0.958, p<0.001$).

8-Alzheimer'lı hastaların serumlarındaki çeşitli akut faz proteinlerinin seviyelerinde ciddi bir artış olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda bildirilen en önemli artış ise bir akut faz proteini olan özellikle $\alpha 1$ -antikimotripsinedir. Çalışmamızda, iki grup arasında $\alpha 1$ -globulin ve $\alpha 2$ -globulin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. MMT puanları ile $\alpha 1$ -globulin arasında kuvvetli negatif korelasyon ($r = -0,732, p<0.001$); MMT puanları ile $\alpha 2$ -globulin arasında ise zayıf negatif korelasyon tespit ettik ($r = -0,0385, p <0.05$).

9-Son yıllarda yapılan çalışmalarda, akut faz proteinlerinin tetikleyicisi olan IL-6 ekspresyonunun senil plaklar içerisinde arttığı bildirilmiştir. IL-6, genellikle erken plak formasyonu sırasında etkili olan bir sitokindir ve AH'nin erken evrelerinde saptanmamıştır. Biz de yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, Alzheimer'lı hastaların IL-6 seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde arttığını saptadık ($p<0.05$).

10-Alzheimer'lı hastalarda yapılan çok sayıda nörogörüntüleme çalışması sonuçlarına göre, hipokampal atrofi, önemli bir bulgu olarak tespit edilmiş; MRG yöntemiyle ölçülen hipokampal hacim değişikliklerinin, hastalığın tanısı ve ilerleyişinde bilgi verici olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda da Alzheimer'lı

hastaların, sağ ve sol hipokampal hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre daha küçük olduğu saptadık ($p<0.001$). Ancak inflamatuvar belirteçler ile hipokampal hacim arasında hiçbir ilişki belirleyemedik.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada, Alzheimer'lı hastalarda bulduğumuz düşük CRP seviyeleri ve hipokampal hacimlerdeki düşüşlerin, MMT ile ilişkisi son zamanlarda yapılan geçerli çalışmaları desteklemektedir. Serum CRP düzeylerinin bilişsel bozulmanın tespitinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için çok daha kapsamlı, çeşitli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Kan bazlı analiz yöntemleri, rutinde, özellikle yaşlı hastalarda kullanılması bakımından, diğer vücut sıvılarına kıyasla invaziv oluşu ve az zaman alması nedeniyle daha avantajlıdır. Kanda ölçülebilen duyarlı ve efektif biyobelirteçlerin saptanması, erken tanının yanı sıra, hastalık progresyonunun veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından da yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(3):383-421.

Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*, 1993, 54:1-78.

Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimers Dement*, 2009, 5(3):234-70.

Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1911, 4(1): 356-385.

Alzheimer in Europa. www.dementia-in-europe.eu. Last update: 31/10/2006.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. DSM-IV Alzheimer tipi demans (DAT) kriterleri.

Anstey KJ, Maller JJ. The role of volumetric MRI in understanding mild cognitive impairment and similar classifications. *Aging Ment Health*, 2003, 7(4):238-250.

Araujo DM, Cotman CW. Trophic effects of interleukin-4,-7 and-8 on hippocampal neuronal cultures: Potential involvement of glial-derived factors. *Brain Res*, 1993, 600(1): 49-55.

Arda M, Minbay A, Leloğlu N, Aydın N, Kahraman M, Akay Ö, Ilgaz A, İzgür M, Diker KS. *İmmunoloji*. Ankara, Medisan Yayınevi, 1998:394.

Argyriadou S, Melissopoulou H, Krania E, Karagiannidou A, Vlachonicolis I, Lionis C. Dementia and depression: two frequent disorders of the aged in primary health care in Greece. *Fam Pract*, 2001, 18(1):87-91.

Barnes J, Scahill RI, Schott JM, Frost C, Rossor MN, Fox NC. Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(5-6):338-344.

Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol*, 2004, 61(3): 378-384.

Benveniste EN, Nguyen VT, O'Keefe GM. Immunological aspects of microglia: Relevance to Alzheimer's Disease. *Neurochem Int*, 2001, 39(5-6):381-391.

Berninger RW. Protease inhibitors of human plasma. Alpha 1-antichymotrypsin. *J Med*, 1985, 16(1-3):101-128.

Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Klinik Hematoloji, Nobel Tıp Kitabevleri. 2003, 4:47-62.

Black S, Kushner I, Samols D. C-Reactive Protein. *J Biol Chem*, 2004, 279(47):48487-48490.

Blacker D, Bertram L, Saunders AJ, et al. NIMH Genetics Initiative Alzheimer's Disease Study Group. Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(1):23-32.

Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(3):131-144.

Blennow K, Vanmechelen E. CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: Diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Res Bull*, 2003, 61(3):235-242.

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4):239-259.

Burns A. The burden of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2000, 3(7):31-38.

Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Arch Gerontol Geriatr*, 2005, 41(1):31-39.

Cheresh DA, Haynes DH, Distasio JA. Interaction of an acute phase reactant, alpha 1-acid glycoprotein (orosomuroid), with the lymphoid cell surface: A model for non-specific immune suppression. *Immunology*, 1984, 51(3):541-548.

Choi C, Park JY, Lee J, Lim JH, Shin EC, Ahn YS, Kim CH et al. Fas ligand and fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF- α , or IFN-g. *J Immunol*, 1999, 162 (4):1889-1895.

Chung S, Sonntag KC, Andersson T, Bjorklund LM, Park, J-J, Kim D-W, Kang UJ et al. Genetic engineering of mouse embryonic stem cells by Nurr1 enhances differentiation and maturation into dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(10):1829-1838.

Clark R. Genel Bakış-Alzheimer Hastalığı. *İçinde: Kassianos G (editör). Best Medicine. CSF Medikal Communications Ltd. Dursun A. (editör). 2005: 1-13.*

Clarkson AN, Sutherland BA, Appleton I. The biology and pathology of hypoxia-ischemia: An update. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2005, 53(3):213-225.

Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging*, 1998, 19(2):109-116.

Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S, Sherrington R, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Gene*, 1998, Jan; 7(1):43-51.

Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: The cholinergic hypothesis revisited. *Neurology*, 1996, 47:876-883.

Derrer DS, Howieson DB, Mueller EA, Camicioli RM, Sexton G, Kaye JA. Memory testing in dementia how much is enough? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2001, 14(1):1-6.

Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, Bell K, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(3):257-263.

Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: Prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc*, 2000, 48:775-782.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 2004, 328:1519.

Douglas G and Thomas J M. Biomarkers of oxidative damage and inflammation in Alzheimer's disease. *Biomark Med*, 2010, 4(1): 27-36.

Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven-Jongekrijg J, Van der Meer JW. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates *ex vivo* TNF-alpha and IL-1 beta production. *J Appl Physiol*, 1995, 79(5):1497-1503.

Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. *Mt Sinai J Med*, 2003, 70(1):45-53.

Duong T, Acton PJ, Johnson RA. The *in vitro* neuronal toxicity of pentraxins associated with Alzheimer's disease brain lesions. *Brain Res*, 1998, 813(2):303-312.

Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJ, van Gool WA, Hoozemans JJ. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2006, 113(11):1685-1695.

Eikelenboom P, van Gool WA. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2004, 111(3):281-294.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenbergh A, van Swieten JC, Stijnen T, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: The Rotterdam study. *Arch Neurol*, 2004, 61(5):668-672.

Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA*, 1989, 262(18):2551-2556.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.

Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci*, 1995, 56(21):1749-1758.

Fung DYC. Rapid methods and automation in microbiology: 25 years of development and predictions. *Bull Tech U Ist*, 2006, 54 (4): 45-55.

Gadek JE, Pacht ER. The protease-antiprotease balance within the human lung: implications for the pathogenesis of emphysema. *Lung*, 1990, 168 Suppl:552-564.

Galimberti D, Schoonenboom N, Scarpini E, Scheltens P, Dutch-Italian Alzheimer Research Group. Chemokines in serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Ann Neurol*, 2003, 53(4):547-548.

Ganong WF. Digestion and Absorption. Review of Medical Physiology. 15.Ed. Appleton and Lange. 1991, 25:437-447.

Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(9):809-815.

Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and Disease. *Nat Immunol*, 2001, 2(2):108-115.

Giometto B, Argentiero V, Sanson F, Ongaro G, Tavolato B. Acute-phase proteins in Alzheimer's disease, *Eur Neurol*, 1988, 28(1):30-33.

Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 122(3):1131-1135.

Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14(9):701-710.

Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, Buschke H, Katz M, Crystal H, Lipton RB. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging*, 1999, 20(6):573-579.

Gupta A, Watkins A, Thomas P, Majer R, Habubi N, Morris G, Pansari K. Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia. *Int J Clin Pract*, 2004, 59(1):52-57.

Güner G. Analitik Teknikler ve Cihazlar. *İçinde: Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Aslan D (Editör). Tietz. Burtis CA, Ashwood R (Editörler), 5. baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2005:58-59.

Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. *İçinde: Öge AE (editör). Nöroloji*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 367-415.

Harfenist EJ, Murray RK. Plasma proteins, immunoglobulins and clotting factors. *In: "Harper's Biochemistry"* RK Murray, DK Granner, PA Mayes and VW Rodwell (Eds.). Prentice Hall, USA,1990: 616.

Haugen TH, Hanley JM, Heath EC. Haptoglobin. A novel mode of biosynthesis of a liver secretory glycoprotein. *J Biol Chem*,. 1981, 256(3):1055-1057.

Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*, 2001, 297(3):187-190.

Helmy AA, Naseer MM, Shafie SE, Nada MA. Role of Interleukin 6 and Alpha-Globulins in Differentiating Alzheimer and Vascular Dementias. *Neurodegenerative Dis*, 2012, 9(2):81-86.

Hye A, Lynham S, Thambisetty M, Causevic M, Campbell J, Byers HL, Hooper C, et al. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129 (Pt 11):3042-3050.

İçelli İ. Demans ve Komorbid Durumlar, Psikiyatri Dünyası. 2001;5:49-54.

İrkeç C. Alzheimer hastalığında immun sistem değişiklikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2003; 181: 44-49.

Ishizuka K, Kimura T, Igata-yi R, Katsuragi S, Takamatsu J, Miyakawa T. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactivemicroglia of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1997, 135151: 1358.

Iwamoto N, Nishiyama E, Ohwada J, Arai H. Demonstration of CRP immunore activity in brains of Alzheimer's disease: Immunohistochemical study using formic acid pretreatment of tissue sections. *Neurosci Lett*, 1994, 177(1-2):23-26.

Jarvik LF, Small GW. Geriatric psychiatry. In: BJ Sadock, VA Sadock (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol. II, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 2980-2988.

Kemper P, Murtaugh CM. Lifetime use of nursing home care. *England Journal of Medicine*, 1991, 324(9):595-600.

Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123(2):126-132.

Klipper E, Bashat DB, Bornstein NM, Shenhar-Tsarfaty S, Halleivi H, Auriel E, Shopin L, et al. Cognitive decline after stroke: Relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume. *Stroke*, 2013, 44(5):1433-5.

Kravitz MS, Pitashny M, Shoenfeld Y. Protective molecules--C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1) and their autoantibodies: Prevalence and clinical significance in autoimmunity. *J Clin Immunol*, 2005, 25(6):582-91.

Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-Reactive protein to stroke, cognitive disorders and depression in the general population: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6):371-380.

Lawrance MS, Robert HC. Amino acids and proteins. In: Carl AB, Edward RA (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2.Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 625-734.

Leung R, Proitsi P, Simmons A, Lunnon K, Güntert A, Kronenberg D, Pritchard M, et al. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 2013, 8(6): e64971. doi: 10.1371/journal.pone.0064971. Print 2013.

Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C, Casadei V, Grimaldi LM. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: Peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol*, 2000, 103(1):97-102.

Lindhorst E, Young D, Bagshaw W, Hyland M, Kisilevsky R. Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse. *Biochim Biophys Acta*, 1997,1339(1):143-154.

Lue LF, Rydel R, Brigham EF, et al. Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and non demented elderly microglia *in vitro*. *Glia*, 2001, 35(1):72-79.

Malaguarnera L, Motta M, Di Rosa M, Anzaldi M, Malaguarnera M. Interleukin-18 and transforming growth factor-beta 1 plasma levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuropathology*. 2006, 26(4):307-312.

Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(12): 4245-4249.

Matsubara E, Hirai S, Amari M, Shoji M, Yamaguchi H, Okamoto K, Ishiguro K, et al. Alpha 1-antichymotrypsin as a possible biochemical marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol*, 1990, 28(4):561-567.

Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, et al. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*, 1984, 41(4):469-478.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34(7):939-944.

McCormick DJ, Atassi MZ. Hemoglobin binding with haptoglobin: Delineation of the haptoglobin binding site on the alpha-chain of human hemoglobin. *J Protein Chem*. 1990 Dec;9(6):735-742.

McPherson RA, Pincus MR, Bernard J. 1928-2009 Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Saunders Elsevier, 21.Edition. Philadelphia, USA. 2007:1450.

Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr*. 1997, 9,Suppl 1:87-94; discussion 143-150.

Mrak RE, Griffin WS. Interleukin-1, neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(6):903-908.

Mulder C, Scheltens P, Visser JJ, van Kamp GJ, Schutgens RB. Genetic and biochemical markers for Alzheimer's disease: Recent developments. *Ann Clin Biochem*, 2000, 37(Pt 5):593-607.

Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Tonomura A, Miyake M, Togawa N, Ninomiya K, Higashino K. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*, 1998, 77(6):907-912.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. C-reactive protein level is decrease in patients with Alzheimer's disease and related to cognitive function and survival time. *Clin Biochem*, 2011, 44(14-15): 1205-8.

O'Brien J, Ames D, Burns A. Dementia. Second edition. London. Arnold. 2000: 405-415.

O'Brien JT, Ballard CG. Drugs for Alzheimer's disease. *BMJ*, 2001, 323(7305):123-124.

O'Bryant SE, Waring SC, Hobson V, Hall JR, Moore CB, Bottiglieri T, Massman P, Diaz-Arrastia R. Decreased C-reactive protein levels in Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(1):49-53.

Ojala JO, Sutinen EM, Salminen A, Pirttilä T. Interleukin-18 increases expression of kinases involved in tau phosphorylation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Neuroimmunol*, 2008, 205(1-2):86-93.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, 102(18):2165-2168.

Peterson DA. Stem cells in brain plasticity and repair. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2(1):34-42.

Pinsky LE, Burke W, Bird TD. Why should primary care physicians know about the genetics of dementia? *West J Med*, 2001, 175(6):412-416.

Pola R, Flex A, Gaetani E, Proia AS, Papaleo P, Di Giorgio A, Straface G, Pecorini G, Serricchio M, Pola P. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism and risk of Alzheimer's disease in Italians. *Exp Gerontol*, 2004, 39(8):1249-1252.

Rachakonda V, Pan TH, LE WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: How good are they? *Cell Res*, 2004, 14(5): 347-358.

Ramirez MR, Muraro F, Zylbersztejn DS, Abel CR, Arteni NS, Lavinsky D, Netto CA et al. Neonatal hypoxia ischemia reduces ganglioside, phospholipid and cholesterol contents in the hippocampus. *Neurosci Res*, 2003, 46(3):339-347.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States and sociodemographic characteristics: The Epidemiological Catchment Area Study. *Acta Psychiatr Scand*, 1993, 88: 35-47.

Richards SS, Hendrie HC. Diagnosis, management, and treatment of Alzheimer disease: a guide for the internist. *Arch Intern Med*, 1999, 159(8):789-798.

Ridker PM. High-sensitivity C-Reactive Protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001, 103(13):1813-1818.

Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-Reactive Protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother*, 2002, 8(1):76-80.

Schellenberg GD. Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(19):8552-8559.

Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*, 2002, 52(2):168-174.

Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-Reactive Protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum*, 1990, 20(3):129-147.

Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. Modern Tıp Semineri. 26. Alzheimer ve diğer demanslar. 2003.Ed. Ankara: Güneş Kitabevi.
Shaftel SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, Miller JN, Johnson RE, O'banion MK. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *J. Clin. Invest*, 2007, 117:1595–1604.

Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 2009, 19(11):1055-1064.

Sivas A. Aminoasitler ve Proteinler. Temel Biyokimya. İzmir: Bahçesaray Yayınevi, 1996: 150.

Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD, Craft S, et. al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*, 2007, 62(4):406-413.

Sjögren M, Andreasen N, Blennow K. Advances in the detection of Alzheimer's disease-use of cerebrospinal fluid biomarkers. *Clin Chim Acta*, 2003, 332(1-2):1-10.

Skoog DA, West DM. Principles of Instrumental Analysis. Saunders College. Philadelphia, 2. Ed.1980:769.

Sugama S, Cho BP, Baker H, Joh TH, Lucero J, Conti B. Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS. *Brain Res*. 2002 Dec20;958(1):1-9.

Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer Disease. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2nd edition). Gürvit H (çeviri ed). Yelkovan Yayıncılık, 1999: 11–25.

Thambisetty M, Lovestone S. Blood-based biomarkers of Alzheimer's disease: Challenging but feasible. *Biomark Med*, 2010, 4(1):65-79.

Tyas SL. Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. *Alcohol Res Health*, 2001, 25(4):299-306.

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-Reactive Protein in health and disease. *J Clin Invest*, 1993, 91(4):1351-1357.

Volanakis JE. Human C-Reactive Protein: expression, structure and function. *Mol Immunol*, 2001, 38(2-3):189-197.


White L, Petrovitch H, Ross GW, et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 1996, 276(12):955-960.

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

Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J, Hosoda Y, et al. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47(2):189-195.

Yarchoan M, Louneva N, Xie SX, Swenson FJ, Hu W, Soares H, Trojanowski JQ, et al. Association of plasma C-reactive protein levels with the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2013, 333(1-2):9-12.

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

Sayın

Sizi Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yürütülen **"DEMANS HASTALARINDA SERUM AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN ve IL-6 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ"** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın 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 sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.


Araştırma Sorumlusu
Özlüm Yavuz, Prof.Dr.

Araştırmanın Amacı:

Sizi davet ettiğimiz bu çalışma tamamen araştırma amaçlıdır. Sizin yaş grubunuzda bunama sık görülen bir rahatsızlık olduğu için, bunama meydana gelmeden önce kandaki bazı proteinlerin miktarlarındaki değişiklikler ile yaşlılıkta ortaya çıkan hafıza bozukluğu arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığını ve bu değişikliklerin bunama için bir risk oluşturup oluşturmadığını 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 şikâyet 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 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

Çalışmanın adı: "Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi"
Tarih: 06.01.2012

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/8

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:

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 ulaşılabilecek 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 Gökçen AVCI AYTAV'a 0505 8336744 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 : 2012-3/8

Çalışmanın adı: "Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi"
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 ayrılabilceğimi 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/vasimim 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 : 2012-3/8

Çalışmanın adı: "Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi"
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 : 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) düşünlür. 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. 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, 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 gözlemlenmediğimiz 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 ml (2 yemek kaşığı) kan alacağız.

Ayrıca 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 yaşamalarını sağlamak için erken teşhis yöntemleri ve etkili tedaviler önereceğiz.

Araştırmanın Süresi: 18 ay (1,5 yıl)
Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 30

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/8

Çalışmanın adı: "Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi"
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 : 3 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 19 Aralık 2011		

Size Getirebileceği Olası faydalar:

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 ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

Araştırmalara Katılan Araştırmacılar:

Prof.Dr. Özlem YAVUZ,
Gökçen AVCI AYTAV,
Doç.Dr. Tunay KARLIDERE,
Doç.Dr. Tevfik YAVUZ
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 almak veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda Özlem YAVUZ'a 0532 4177535 numaralı telefondan ve Gökçen AVCI AYTAV'a 0505 8336744 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 : 2012-3/8

Çalışmanın adı: "Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi"
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 ayrılabileceğimi 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/vasımın bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurumkuruluşların 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):...../...../.....

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 31.01.2012
Karar No : 2012-3/82

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: "Demans Hastalarında Serum Akut Faz Proteinlerinin ve IL-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi"
Tarih: 06.01.2012

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/ 2186
Konu : Etik Kurul kararı

15/02/2012

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

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan “Demans hastalarında serum akut faz proteinleri ve IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesi” adlı çalışmanızla ilgili UÜ.Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 31 Ocak 2012 tarih ve 2012-3/8 nolu kararı 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 Ağ: www.tip.uludag.edu.tr

EK-4.ETİK KURUL RAPORU(Devamı)

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

KARAR FORMU


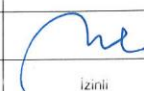
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Demans hastalarında serum akut faz proteinleri ve IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof.Dr.Özlem Yavuz
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI	YL Öğr.Gökçen Avcı Aytav, Doç.Dr.Tunay Karlıdere
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	1,5 yıl
	KATILACAK GÖNÜLLÜ SAYISI	60
DESTEKLEYİCİ	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
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (hasta grubu)		06.01.2012	Türkçe
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (sağlıklı kontrol grubu)		06.01.2012	Türkçe
ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU		09.01.2012	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2012-3/8	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 kaşesi 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 GÜRÜN

ÜYELER						
Unvani / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN 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 MOĞOL 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	İzinli
Doç.Dr.Necdet KARLI Raportör	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	F	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İzinli
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 checked="" type="checkbox"/> E <input 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	İzinli
Doç.Dr.Murat CİVANER Üye	Deontoloji	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(Devamı)

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 SAĞDİLEK 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 type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	 İzini
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" 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	: Gökçen Avcı Aytav
Doğum tarihi	: 03.06.1982
Doğum yeri	: Gaziantep
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çağış Yerleşkesi Altıeylül / Balıkesir
Tel	: 0505 833 67 44
E-mail	: gokcenaytav@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Çanakkale İbrahim Bodur Lisesi (Y.D.A.L.) (2000)
Lisans	: Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi (2000-2004)
Yüksek lisans (1)	: Balıkesir Üniversitesi, Necatibey Eğitim Fakültesi, OFMA Biyoloji (Tezsiz) (2005-2007)
Yüksek lisans (2)	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2011- devam ediyor)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta derece (Üniversite dil puanı:52, Eylül 2004)
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türk Biyokimya Derneği	