

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**HAFİF EVRE ALZHEİMER DEMANS, HAFİF BİLİŞSEL
BOZUKLUK VE SUBJEKTİF UNUTKANLIĞI OLAN YAŞLI
HASTALARDA MİTOKONDİRİAL TRANSLOKATÖR PROTEİN
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NİMET TUĞÇE KACAR

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. REHA BAYAR

İSTANBUL – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime asistanı olarak başladığım, tüm bu süreç boyunca bilgi birikiminden faydalandığım ve desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alaattin Duran'a, tezimin hazırlanışında gösterdiği destekleyici tutum ve emeklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Reha Bayar'a, tez sürecimin başlangıcında birlikte çalıştığımız hocam Prof. Dr. Murat Emül'e, birlikte çalışma imkanı bulduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim, üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmış olmanın kattıklarından dolayı kliniğimiz uzman ve doçentlerine,

Asistanlık eğitimini ve tez sürecini birlikte deneyimlediğimiz arkadaşım Uzm. Dr. Könül Garayeva'ya, tezimin istatistik değerlendirmesinde büyük yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Gözde Gültekin'e, katılımcıların toplanma aşamasındaki yardımlarından ötürü Uzm. Dr. Gizem Ayan'a, tez çalışmasıyla ilgili tecrübelerini benle paylaşan Uzm. Dr. Gizem Çetiner'e,

Tez çalışmamdaki emeklerinden dolayı Uzm. Psikolog Funda Engin Akcan'a, kanların alınması sürecindeki emek ve anlayışlarından ötürü kliniğimiz hemşirelerine, kullanılan materyallerin saklanması sürecinde yardımcı olan Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Asistanlık yolculuğu boyunca yol arkadaşlığı yaptığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma,

Sağladıkları huzurlu ortamdan dolayı tüm psikiyatri kliniği çalışanlarına,

Beni var eden ve hep destekleyen anne ve babama, desteğini uzaklardan bile hissettiren ablama,

Son olarak kendilerinden hayata ve insana dair çok şey öğrendiğim hastalarımın teşekkürlerimi sunarım.

Nimet Tuğçe KACAR

Ocak 2018, İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SUBJEKTİF UNUTKANLIK.....	2
2.2. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK	3
2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI	4
2.3.1. Alzheimer Hastalığının Tanı ve Klinik Evrelendirilmesi	4
2.3.2. Alzheimer Hastalığının Patogenezi	6
2.3.3. Alzheimer Hastalığında Genetik Risk Faktörleri.....	7
2.3.4. Alzheimer Hastalığında Kullanılan Biyobelirteçler	8
2.3.5. Alzheimer Hastalığı ve İnflamasyon	9
2.3.6. Mitokondrial Translokator Protein (TSPO).....	13
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	17
3.1. ÖRNEKLEM.....	17
3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	18
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	18
3.2.2. Standardize Mini Mental Test.....	19
3.2.3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği	19
3.2.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği	20
3.2.5. Hachinski İskemi Skalası.....	20
3.2.6. Nöropsikolojik Test Bataryası	20

3.2.6.1.	Sözel Bellek Süreçleri Testi	20
3.2.6.2.	Mantıksal Bellek Testi.....	21
3.2.6.3.	Stroop Renk Kelime Testi	21
3.2.6.4.	Sayı Menzili Testi.....	22
3.2.6.5.	WAIS İkili Benzerlikler Testi	22
3.2.6.6.	Atasözlerini Yorumlama	22
3.2.6.7.	Vizyospasyal İşlevler.....	23
3.2.6.8.	Saat Çizme Testi.....	23
3.2.6.9.	Sözel Kategorik Akıcılık Testi	24
3.2.7.	Laboratuvar Yöntemleri.....	24
3.3.	İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	24
4.	BULGULAR	26
5.	TARTIŞMA.....	32
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	39
7.	KAYNAKLAR.....	40
8.	EKLER	55
EK 1.	SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	55
EK 2.	STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST	56
EK 3.	KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	57
EK 4.	GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	58
EK 5.	HACHİNSKİ İSKEMİ SKALASI	59
EK 6.	SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ.....	60
EK 7.	MANTIKSAL BELLEK TESTİ	61
EK 8.	STROOP TESTİ.....	62
EK 9.	SAYI MENZİLİ TESTİ	63
EK 10.	İKİLİ BENZERLİKLER TESTİ	64
EK 11.	ŞEKİL KOPYALAMA TESTİ	65
EK 12.	BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	DSM-5 Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 2.	Sosyodemografik Veriler.....	27
Tablo 3.	Hastaların Klinik Özellikleri	28
Tablo 4.	Nöropsikolojik Batarya Verilerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 5.	Hastaların İnflamasyonla İlişkili Laboratuvar Parametreleri	30
Tablo 6.	Kan TSPO düzeyleri.....	30



KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid β
AH	: Alzheimer Hastalığı
ANOVA	: Varyans Analizi
APO-E	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
BACE	: Beta Site APP-cleaving Enzyme
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZD	: Benzodiazepin
CCL	: C Kemokin Ligand
CCR	: C Kemokin Reseptör
CDR	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG-PET	: Florodeoksiglikoz-Pozitron Emisyon Tomografi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GDÖ	: Geriatrik Depresyon Ölçeği
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
HİS	: Hachinski İskemi Skalası
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz

KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MPT	: Mitochondrial Permeability Transition
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS4A4A	: Human Membrane-Spanning 4-domains, subfamily A, member 4
NIA-AA	: Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Birliği
NSAİ	: Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç
PBR	: Periferik Tip Benzodiazepin Reseptörü
PIB	: Pittsburg Bileşeni B
PICALM	: Fosfatidilinozitol Bağlayan Klatrin Düzeneci Proteini
PPARγ	: Peroksizom Proliferatörce Aktive Edilmiş Reseptör Gama
SMMT	: Standardize Mini Mental Test
SR	: Süpürücü reseptör
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TREM 2	: Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2
TSPO	: Mitokondrial Translokator Protein (18 kDa)

ÖZET

HAFİF EVRE ALZHEİMER DEMANS, HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK VE SUBJEKTİF UNUTKANLIĞI OLAN YAŞLI HASTALARDA MİTOKONDRIAL TRANSLOKATÖR PROTEİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Alzheimer Hastalığı patofizyolojisinde inflamatuvar mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Mitokondrial translokator protein (TSPO) de nörosteroid sentezinde rol alan ve inflamatuvar etkinliği yansıtan bir moleküldür. Bu çalışmada amacımız, henüz tedavi almamış, yeni tanı konmuş hafif evre Alzheimer hastaları, hafif bilişsel bozukluk ve subjektif unutkanlığı olan bireylerde plazma TSPO düzeylerini değerlendirmektir. Bu sayede hastalığın patofizyolojisinde, erken tanı ve progresyonunun saptanmasında TSPO düzeylerinin rolü araştırılacaktır.

Yöntem: Çalışmamıza otuz iki subjektif unutkanlık, otuz bir hafif bilişsel bozukluk ve yirmi dokuz hafif evre Alzheimer Hastalığı olan toplam doksan iki hasta alınmıştır. Katılımcılar öncelikle mini mental test, klinik demans derecelendirme ölçeği, geriatrik depresyon ölçeği ve Hachinski iskemi skalası ile taranmış, ardından ileri değerlendirmeler için sözel bellek süreçleri, sayı menzili, sözel akıcılık, mantıksal bellek, atasözlerini yorumlama, WAIS ikili benzerlikler, Stroop, viziyo-spasyal işlevler ve saat çizme testleri uygulanmıştır. Plazma TSPO seviyeleri ELİSA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 74.13 ± 6.50 yıl bulundu. Alzheimer Hastalığı olanların yaş ortalaması subjektif unutkanlığı olanlara göre anlamlı olarak yüksekken ($p=0.002$), Alzheimer Hastalığı ve hafif bilişsel bozukluk grubu ile ($p=0.252$) hafif bilişsel bozukluk ve subjektif unutkanlık grupları arasında ($p=0.159$) yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Her üç grup eğitim durumları açısından karşılaştırıldığında subjektif unutkanlık grubunda eğitim düzeyi diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p=0.005$). Sigara kullanımı subjektif unutkanlık ve Alzheimer Hastalığı grubunda hafif bilişsel bozukluk grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p=0.049$). Hastaların plazma TSPO düzeyleri subjektif unutkanlık grubunda 0.71 ± 0.87 , hafif bilişsel bozukluk grubunda 0.46 ± 0.47 , Alzheimer Hastalığı grubunda 1.00 ± 1.82 ng/ml olarak saptandı. Plazma TSPO düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.152$). Korelasyon analizlerinde subjektif unutkanlık ve hafif bilişsel

bozukluk gruplarında plazma TSPO düzeyi ile sözel bellek süreçleri testinin öğrenme puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunurken (sırasıyla $p=0.046$ ve $p=0.020$), Alzheimer Hastalığı grubunda TSPO düzeyi ile mantıksal bellek testi-2 arasında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0.008$).

Sonuç: Bu çalışma bilişsel yakınma veya bilişsel işlevlerdeki bozulma ile plazma TSPO düzeyi ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Periferik TSPO ekspresyonunun karıştırıcı etkisi, katılımcıların sigara kullanım profilleri, çalışmaya yalnızca nöropsikolojik testleri yapabilecek eğitim seviyesindeki katılımcıların alınmış olması gibi faktörler çalışma sonuçlarını etkileyerek gruplar arasında TSPO düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamasına yol açmış olabilir. TSPO'nun AH patofizyolojisindeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesine yönelik yapılacak ileri araştırmalar ve uzun süreli izlem çalışmaları, molekülün Alzheimer hastalığında erken tanı, hastalığın evrelendirilmesi, prognoz tayini ve tedavi takibi açısından etki gücü ve kullanılabilirliğine yönelik ileri kanıtlar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Translokator protein, TSPO, nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, subjektif unutkanlık

İletişim Adresi : tugcekacar@yandex.com

ABSTRACT

COMPARING THE TSPO LEVELS BETWEEN INDIVIDUALS WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, EARLY STAGE ALZHEIMER'S DISEASE

Aim: Inflammatory mechanisms have a causal role in Alzheimer's Disease pathogenesis. TSPO which has a role in neurosteroid synthesis, is a molecule that reflects inflammation. The aim of the study is to assess plasma TSPO levels in drug-naive individuals with mild cognitive impairment, subjective cognitive decline and early stage Alzheimer's Disease who have been diagnosed recently. This way; the role of TSPO levels in determining pathophysiology, early diagnose and progression of the disease will be studied.

Methods: We recruited ninety two individuals into the study who have subjective cognitive decline (n=32), mild cognitive impairment (n=31) and early stage Alzheimer's Disease (n=29). The participants were screened out with Mini-Mental State Examination, Clinical Dementia Rating Scale, Geriatric Depression Scale and Hachinski Ischemic Scale; then assessed with verbal learning test, digit span, verbal fluency, logical memory, proverb interpretation, Wechsler Adult Intelligence Scale, stroop, visuospatial function and clock drawing tests for further evaluation. Plasma TSPO levels were measured using a commercial ELISA kit.

Results: The mean age of the participants was found 74.13 ± 6.50 years. Patients with Alzheimer's Disease were significantly elder than participants with subjective cognitive decline ($p=0.002$) while no significances were detected between patients with Alzheimer's Disease vs patients with mild cognitive impairment ($p=0.252$) or subjective cognitive decline vs mild cognitive impairment group ($p=0.159$). The participants were evaluated according to their level of education, patients with subjective cognitive decline had significantly higher level of education ($p=0.005$). Tobacco consumption was statistically higher in individuals with subjective cognitive decline and Alzheimer's Disease patients than individuals with mild cognitive impairment ($p=0.049$). The mean TSPO levels were 0.71 ± 0.87 in subjective cognitive decline group, 0.46 ± 0.47 in mild cognitive impairment group and 1.00 ± 1.82 ng/ml in Alzheimer's Disease group. No significances were found between the plasma TSPO levels of the groups ($p=0.152$).

Plasma TSPO levels in subjective cognitive decline group and mild cognitive impairment group were negatively correlated with the verbal memory test scores (rs: 0.046 and p=0.020) and negatively correlated with logical memory test-2 scores (p=0.008).

Conclusion: To the best of our knowledge this is the first study evaluating the relationship between cognitive complaints, cognitive impairment and plasma TSPO levels. Factors such as confounding effect of peripheral TSPO expression, smoking profile of participants and the inclusion of participants solely at the level of education that can perform neuropsychological tests may have affected the results of the study, which may have caused no significant difference between the groups in terms of TSPO levels. Further investigation and long-term follow-up studies for the better understanding of the role of TSPO in the pathophysiology of Alzheimer's Disease can provide more evidences for the efficiency and utility of the molecule at early diagnose, staging the disease, determining prognosis and treatment efficiency in Alzheimer's Disease.

Key words: Translocator protein, TSPO, neuroinflammation, Alzheimer's Disease, mild cognitive impairment, subjective cognitive decline.

Contact address: tugcekacar@yandex.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı beyin dokusunun primer bir nörodejeneratif hastalığıdır ve demansın en sık sebebidir. Yakın bellek bozukluğu ve yeni bilgi öğrenmede güçlük tablonun en belirgin özelliğidir. Hastalık ilerledikçe bellekte gerilemeye ek olarak yönelim, dil işlevleri, hesaplama, soyutlama, planlama gibi birçok yürütücü işlevde bozulma ve depresyon, agresif davranışlar, psikotik belirtiler gibi çeşitli psikiyatrik bulgular görülebilir.

Yapılan çalışmaların sonucunda hastalığın, klinik belirtilerin ortaya çıkmasından çok önce nöropatolojik olarak başladığı düşünülmektedir.[1] Hastalığın gelişim sürecinde de subjektif unutkanlık ve hafif bilişsel bozukluk olmak üzere klinik aşamalar bulunmaktadır. [2]

Son yıllarda yapılan çalışmalar, nöroinflamatuvar süreçlerin ve beynin immün hücrelerinin işlevlerindeki bozulmanın AH gelişmesi ve ilerlemesinde önemli etyolojik risk faktörleri olduklarını göstermektedir.[3] Geçtiğimiz on yıla kadar, AH araştırmalarının vurguladığı başlıca patogenetik kavram amiloid kaskadı hipotezi idi; nöroinflamasyonun sadece sözkonusu patofizyolojik olaylara bir cevap olduğu varsayılmaktaydı. Ancak çalışmalardan elde edilen yeni veriler, inflamasyonun AH patofizyolojisine bizzat katkıda bulunduğunu ve şiddetlendirdiğini ortaya koyuyor. [4] Bu gelişmeler, Alzheimer hastalığının öngörülmesi, tanısı ve progresyon takibinde inflamasyonla ilişkili belirteçlerin kullanımını gündeme getirmiştir.

Mitokondrial Translokator Protein (TSPO), steroid sentezleyen hücrelerin mitokondrilerinin dış membranında bulunan bir transmembran proteindir ve steroid sentezi için prekürsör olan kolesterolü mitokondri içine taşımaktadır. TSPO, santral sinir sisteminde glia, mikrogliya ve reaktif astrositlerde bulunur. Dolayısıyla monitorizasyonu, beyin inflamasyonu ve reaktif gliosis için bir biyobelirteç teşkil edebilir.[5] Bu çalışmada 30'ar kişilik subjektif unutkanlık, hafif bilişsel bozukluk ve erken evre AH olan gruplarda plazma TSPO düzeylerinin karşılaştırılması yoluyla, hastalığın patofizyolojisinde, erken tanıda ve progresyonunun saptanmasında TSPO düzeylerinin rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBJEKTİF UNUTKANLIK

Subjektif unutkanlık kavramı, kişinin önceki durumu ile kıyasla bilişsel kapasitede kişinin kendisi tarafından bildirilen yakınması olup standardize bilişsel testlerde normal performans sergilemesi olarak tanımlanır.[6] Artan yaş, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklar, kişilik özellikleri, kadın cinsiyet, fiziksel hastalıklar, uyku bozuklukları ve ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.[7-13]

Epidemiyolojik çalışmalar, subjektif unutkanlığı olan yaşlı bireylerde uzun dönemde demans riskinde artış saptamıştır. Bir meta analiz çalışmasında ortalama 4.8 yıllık takip sonrası subjektif unutkanlık yakınması olan yaşlı kişilerde olmayanlara göre demans gelişimi riskinin 2 kat artmış olduğu bulunmuştur.[14] Aynı meta analize göre her yıl subjektif unutkanlığı olan yaşlı bireylerin yaklaşık %2.3'ü demansa, %6.6'sı hafif bilişsel bozukluğa ilerlemektedir.

Son yıllarda subjektif unutkanlığı olan kişilerde biyobelirteç ve nörogörüntüleme belirteci saptanması için yapılan çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalarda APOε4 allel taşıyıcılığı subjektif unutkanlığın HBB ve AH'ye dönüşümü açısından yüksek riskli bulunmuştur.[7, 15, 16] Beyin omurilik sıvısında düşük Aβ42 düzeylerinin subjektif unutkanlığın HBB ve AH'ye dönüşümünde güçlü bir prediktör olabileceği saptanmıştır.[17] Çeşitli görüntüleme çalışmalarında hipokampal atrofi, ak madde hiperintensitesi, gri maddenin atrofi paterni, FDG-PET'te hipometabolizma bulguları gibi unsurların bilişsel bozukluğun öngörülmesinde nörogörüntüleme belirteçleri olarak kullanılabilirler ifade edilmiştir.[15, 18, 19]

Özetle; subjektif unutkanlık yakınması olan kişilerde bellek ve bilişsel işlevlerde objektif olarak kanıtlanabilen bir bozulma olmaksızın demans hastalarının beyinlerinde gözlenen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler hafif derecede gözlenmiş ve izlem çalışmalarında demans sıklığı artmış bulunmuştur. Subjektif unutkanlığı olan yaşlı bireylerle yapılacak çalışmalar AH'nin erken tanısında önemli rol oynayabilir ve bu bireyler potansiyel terapötik ajanların hedef kitlesi olabilirler.

2.2. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

Hafif bilişsel bozukluk (HBB) sağlıklı yaşlanma ile demans arasında bir geçiş evresi olup demans geliştirme riskinin artmış olduğu bir klinik tabloyu temsil eder.[20] Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği çalışma grubu (National Institute on Aging-Alzheimer's Association NIA-AA) 2011 yılında AH'ye bağlı HBB tanısı için şu ölçütleri tanımlamıştır:[21]

1. Kişinin bilişsel işlevleriyle ilgili yakınmasının olması
2. Bir veya daha fazla bilişsel alanda bozulma saptanması
3. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın korunması
4. Demans tanısının olmaması

HBB'nin 65 yaş üstü kişilerde prevalansı %10-20 civarındadır ve artan yaşla birlikte görülme sıklığı artar.[22] Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. 65 yaş üstü bireylerin her yıl yaklaşık % 1-2 kadarında demans gelişirken, HBB bulunan hastalarda bu oran % 10-15'e varmaktadır.[23] Dolayısıyla HBB demans açısından bir uyarı işareti olarak kabul edilmeli ve hekimi altta yatan etyolojiyi araştırmaya ve düzeltilebilir olanları düzeltmeye yönelmelidir. HBB'ye yol açan etyolojiler dejeneratif, vasküler, psikiyatrik (depresyon vb.) ve diğer (enfeksiyöz, metabolik, paraneoplastik, travmatik gibi) başlıkları altında toplanabilir.[24]

HBB'nin alt tiplerinin saptanması objektif defisitlerin hangi bilişsel işlevleri içerdiğine dayanılarak yapılır. Tek bir işlevin etkilenmesi söz konusuysa, buna "Tek alanlı HBB", birden çok işlev etkilenmişse "Çok alanlı HBB" adı verilir. Bellek işlevi etkilenmişse "Amnestik HBB", bellek haricindeki diğer bilişsel işlevlerde bozulma ön planda ise "Amnestik olmayan HBB" denmektedir. Amnestik HBB varlığında ileride amnestik bir dejeneratif demansın (sıklıkla da Alzheimer hastalığının) gelişme riski artmıştır.[25] Nonamnestik HBB ise frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, parkinson demansı gibi hastalıkların prodromunda daha sık görülür.[20] Çok-alanlı HBB'lerin demansa dönüşme riski tek-alanlı HBB'lerden çok daha yüksektir.[26]

Öte yandan HBB tanısı alan kişilerin izlem çalışmalarında demansa dönüşmeden stabil kalabildiği, hatta bazılarının normal biliş durumuna geri dönebildikleri bildirilmiştir. 3,5 senelik bir izlem çalışmasında HBB tanısı alanların %41'inin stabil

kaldığı, % 17'sinin de normale döndüğü saptanmış, bir başka çalışmada HBB tanısı alanların %44'ünün bir yıl sonra normale döndüğü bildirilmiştir.[27, 28] Düşük bazal mini-mental test (MMT) skoru, düşük eğitim seviyesi, yüksek derecede nonspesifik beyaz madde lezyonlarının bulunması ve yüksek parahipokampal girus atrofisi skoru demansa ilerleme riskiyle ilişkiliyken; yüksek eğitim seviyesi, nonspesifik beyaz madde lezyonlarının bulunmaması ve düşük parahipokampal girus atrofisi skoru normale dönüşle ilişkili bulunmuştur.[29]

HBB'nin AH başta olmak üzere demansa dönüşme riskinin yüksek oluşu ve uygun hastalarda uygun müdahalelerle geriye döndürülebilmesi, bu hasta grubunda yürütülecek biyobelirteç ve tedavi geliştirme çalışmalarının bilimsel literatüre katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer Hastalığı (AH) bir ya da birden çok bilişsel alanda, sinsi başlayan ve yavaş ilerleyen bir bozulma ile giden nörobilişsel bir bozukluktur. Demansın en sık görülen nedenidir ve tüm demansların %50-75'i bu hastalığa bağlıdır.[30] İnsan ömrünün uzamasıyla birlikte 21. yüzyılın başta gelen toplum sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir, zira AH için en önemli risk faktörü ilerleyen yaşır. 65 yaş üzeri popülasyonda yaygınlığı %5-8 iken 75 yaş üstünde %20, 85 yaş üstündekilerde %50'lere varan yaygınlık oranları bildirilmiştir.[30] Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülmektedir.

2.3.1. Alzheimer Hastalığının Tanı ve Klinik Evrelendirilmesi

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği'nin (NIA-AA) 2012 yılında önerdiği kriterlere göre hastalık 3 evreye ayrılmaktadır:[31]

1. Preklinik AH: Bu evrede kişide henüz bellek bozulmasına dair bulgu yoktur ancak beyinde, BOS'ta, plazmada hastalığa dair biyobelirteçlerde anlamlı değişiklikler saptanır. AH'ye bağlı beyin değişikliklerinin semptomların başlamasından 20 yıl kadar önce başladığı gözlemlenmiş,[1] buradan hareketle bu presemptomatik evre hastalığın gelişim aşamalarına dahil edilmiştir.

2. AH'ye bağlı HBB: Bu evrede bilişsel yetilerde hafif fakat ölçülebilir değişiklikler vardır, ancak kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığı

korunmuştur. Güncel kılavuzlar bu evredeki bireylerin AH veya diğer demanslara ilerleme olasılığını öngörme açısından biyobelirteçlerin varlığının araştırılmasını önermektedir.

3. AH'ye bağlı demans: Bu evrede kişinin bilişsel yeti ve davranışlarındaki bozulmaya ek olarak günlük yaşam aktivitelerinin gerektirdiği fonksiyonlarda yetersizlik saptanır.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA); Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) 5'te AH, 'nörobilişsel bozukluklar' başlığı altında 'AH'ye bağlı ağır ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk' şeklinde sınıflandırılmış, 'olası AH' ya da 'olabilir AH' için tanı kriterleri belirlenmiştir [32] (Tablo 1).

Tablo 1. DSM-5 Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

A. Ağır olmayan ya da ağır nörobilişsel bozukluklar için, bir ya da birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yerine getirme işlevi, öğrenme ve bellek, dil, algısal-devinsel ya da toplumsal biliş), daha önceki yeterlik düzeyine göre belirgin bilişsel bir gerileme vardır. Bu bilişsel eksiklikler gündelik etkinliklerde, kendi başına, bağımsız davranmayı güçleştirir. Bilişsel eksikler deliryum bağlamında ortaya çıkmaz ve başka bir ruhsal bozuklukla (örneğin depresyonla) daha iyi açıklanamaz.
B. Bir ya da birden çok bilişsel alanda, sinsi başlayıp yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (Ağır nörobilişsel bozuklukta en az iki alan bozulmuş olmalıdır).
C. Olası ya da olabilir AH için tanı ölçütleri şöyle karşılanmaktadır: Ağır nörobilişsel bozukluk için aşağıdakilerden biri varsa 'olası AH' tanısı konur, yoksa 'olabilir AH' tanısı konmalıdır. <ol style="list-style-type: none">1. Aile öyküsü ya da genetik testlerden, AH için genetik mutasyon varlığının gösterilmesi,2. Aşağıdakilerden her üçü de vardır:<ol style="list-style-type: none">a. Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı klinik öykü ya da uygulanan nöropsikolojik testlere göre).b. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerilemenin varlığı.c. Yol açıcı karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nörodejeneratif, serebrovasküler, diğer nörolojik, psikiyatrik ve genel hastalıklar). Ağır olmayan nörobilişsel bozukluk için; aile öyküsü ya da genetik testlerden, AH için genetik mutasyon varlığının gösterilmesi halinde 'olası AH' tanısı konur. Aile öyküsü ya da genetik mutasyon yokluğunda ve yukarıda yazılı bulunan a, b, c kriterlerinin her üçünün de karşılanması halinde 'olabilir AH' tanısı konur.
D. Bu bozukluk, serebrovasküler hastalık, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde ya da başka bir psikiyatrik, nörolojik ve genel hastalığın etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

AH'de gözlenen semptomları değerlendirme ve evrelendirme amacıyla çok sayıda ölçek geliştirilmiştir. Global Yıkım Ölçeği ve Klinik Demans Evreleme ölçeği hastalık şiddetini derecelendirmek için kullanılan en yaygın ölçeklerdir. Hastalık erken, orta ve geç evrelere ayrılır.

Erken evre AH: Bu aşamada yakın bellek bozukluğu ön plandadır. Hasta yeni tanıştığı kişilerin isimlerini hatırlayamaz, eşyaları nereye koyduğunu unutur, yeni bilgileri kaydetmekte güçlük çeker. Yer ve zaman yöneliminde bozulma, kelime bulma güçlüğü, düşünce içeriğinde somutlaşma, hesaplamada güçlük, yargılama yetisinde bozulmalar görülebilir. Uzak bellek genellikle etkilenmemiştir. Hasta karmaşık ev işleri, alet kullanma, para hesabı gibi günlük yaşam aktivitelerinde zorlanmaya başlar. Bu evre Global Yıkım Ölçeği 4 ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) 1'e karşılık gelir. SMMT skorları genellikle 20-25 arasındadır.

Orta evre AH: Bellekte belirgin bozulma mevcuttur, yeni öğrenilen bilgiler hızlıca unutulurken uzak bellek bozuklukları da tabloya eklenmiştir. Kişi akrabalarını hatırlamayabilir, alışkın olduğu çevrede dahi kaybolabilir. Özbakımı dahil günlük yaşam aktivitelerini sürdürmekte ciddi sorunlar yaşayabilir. Afazi, apraksi, agnozi, huzursuzluk, ajitasyon, uyku bozuklukları, hezeyan ve halüsinasyon gibi psikotik belirtiler görülebilir. Global Yıkım Ölçeği 5, CDR 2'ye denk gelir. SMMT skorları genellikle 10-19 arasındadır.

İleri evre AH: Bellek ileri derecede bozulmuştur, hasta aile bireylerini dahi tanıyamaz. Günlük yaşam aktivitelerinde tamamen bakımverene bağımlı hale gelir. Konuşma yüzeysel ya da anlamsızdır. İnkontinans, yutma güçlüğü, epileptik nöbetler gibi nörolojik bulgular görülür ve hasta yatağa bağımlı hale gelir. Global Yıkım Ölçeği 6-7, CDR 3'e karşılık gelir. SMMT skorları 0-9 arasındadır. İleri evreye gelindiğinde hastalar 2-4 yıl içinde kaybedilir.

2.3.2. Alzheimer Hastalığının Patogenezi

AH'de görülen başlıca nöropatolojik bulgular ekstraselüler yerleşimli amiloid (nöritik) plaklar ve hücre içinde biriken nörofibriller yumaklardır. Bu yapıların oluşumunu açıklayan çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlardan en çok üzerinde durulan amiloid kaskadı hipotezidir [33]. Bu hipoteze göre hastalık, klinik belirtilerin ortaya çıkmasından uzun yıllar öncesinden itibaren β -amiloid proteinin birikmesinden

kaynaklanır. Amiloid prekürsör protein (APP) çoğu dokuda bulunan transmembran bir proteindir. α , β , γ - sekretaz enzimleri tarafından proteolitik yıkıma uğrar ve nonamiloid veya amiloidojenik peptitler oluşturur. APP iki yolakla proteolitik işleme tabi tutulur. Birinci yolakta önce α -sekretaz sonra γ -sekretaz enzimleri ile kesilir, bunun sonucunda zararsız peptitler meydana gelir. İkinci yolakta ise önce β -sekretaz sonra γ -sekretaz enzimleri ile kesilir ve sonucunda 39-43 aminoasitlik amiloid β peptitler oluşur. Bunlardan 42 aminoasitlik olanı daha amiloidojeniktir. Oluşan amiloidojenik $A\beta$ 'lar diffüz plaklar halinde birikerek nöritik plaklara dönüşürler. AH'de genetik veya başka sebeplerle APP'nin birinci yolak ile işlenmesinin baskılandığı ve dengenin ikinci yolak lehine kaydığı düşünülmektedir [34]. Nöritik plakların oluşmasıyla inflamatuvar süreç başlar, kinaz ve fosfataz enzimleri aktive veya inhibe olur, bunun sonucunda tau proteinleri hiperfosforile olur. Tau proteini mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal iletimde rol alan bir proteindir ve hiperfosforilasyonu mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozmaktadır. Bağlanmamış hiperfosforilize tau proteinleri çözünmeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur, bunlar da zamanla nöron içinde birikerek nörofibriler yumakları oluşturur [35]. Amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların oluşumunu sinaptik hasar, mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma, oksidatif stres ve kolinerjik nöron kaybı takip eder [36].

2.3.3. Alzheimer Hastalığında Genetik Risk Faktörleri

AH'nin daha nadir görülen ailesel olan formunda otozomal dominant geçişli genetik anomaliler saptanmıştır. Bunlardan en sık görülenleri kromozom 21, 14 ve 1 mutasyonlarıdır. 21. Kromozom Amiloid Prekürsör Proteini (APP), 14. kromozom gama sekretaz enziminin bir bileşeni olan presenilin 1 proteinini, 1. kromozom ise gama sekretazın başka bir bileşeni olan presenilin 2'yi kodlamaktadır. Bu genlerin patolojik varyantlarının varlığı $A\beta$ peptit aşırı üretimi ile sonuçlanmaktadır ve demans 65 yaşından önce başlamaktadır [37]. Benzer şekilde trizomi 21'den kaynaklanan Down sendromunda da 40 yaşından önce $A\beta$ peptit birikimine bağlı demans artmış sıklıkta görülmektedir [38].

Sporadik AH için en bilinen genetik risk faktörü apolipoprotein E4 alelinin varlığıdır. Apolipoprotein E kolesterol metabolizmasında ve miyelin kılıf yenilenmesinde rol oynamaktadır. Apo E beta amiloide bağlanarak ortadan kaldırılmasını sağlar; mutant Apo E ise beta amiloide bağlanamaz ve sonucunda beta amiloid birikimi olur. Apo E nin kromozom 19 üzerinde E2, E3 ve E4 olmak üzere 3 aleli vardır. E4 alelinin varlığı AH'ye

yakalanma riskini 2.5 kat arttırırken, iki E4 alelinin varlığı 12-15 kat arttırmaktadır. Apo E4 varlığı aynı zamanda hastalığın başlangıç yaşını da erkene çekmektedir [39]. ApoE4 dışında kompleman C3b protein reseptör geni, CD33, CD2-ilişkili protein, ATP-bağlayan kaset protein A7, EPH reseptör A1 proteinlerini kodlayan genler, human membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4 (MS4A4A), PICALM ve TREM2 gen lokusları sporadik AH ile ilişkili bulunmuştur [37, 40, 41].

2.3.4. Alzheimer Hastalığında Kullanılan Biyobelirteçler

AH'nin öngörülmesi, tanısı, evrelendirilmesi ve tedavi yanıtı açısından gösterge olarak kullanılabilen laboratuvar biyobelirteçleri tanımlamak, değerlendirmek ve doğrulamak için son zamanlarda birçok çalışma yürütülmektedir. AH için ideal bir tanısal biyobelirteç AH nöropatolojisinin ana özelliklerini yansıtabilmeli, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile pozitif bir prediktif değere sahip olmalı, tekrarlanabilir olmalı, gerçekleştirilmesi kolay ve ucuz olmalıdır. BOS beynin hücre dışı alanıyla doğrudan temas halinde olduğundan hastalık patolojisiyle ilişkili protein ve metabolit değişikliklerinin ölçümüne olanak tanır. BOS'ta AH için bakılan ana belirteçler A β 42, total tau ve fosforile tau'dur [42]. Çalışmalarda hem Alzheimer hastalarında hem de HBB ve subjektif unutkanlık gruplarında A β 42 miktarının azaldığı, total ve fosforile tau proteini miktarlarının arttığı saptanmış [43, 44], bu belirteçlerin subjektif unutkanlık ve HBB evrelerinde prodromal AH'yi % 85-90 duyarlılık ve özgüllükle predikte edebildiği gösterilmiştir [45]. Bunların dışında A β oligomerler, BACE1 aktivitesi, neurogranin, SNAP25, GAP43, NFL, kitotriozidaz, YKL-40 yeni geliştirilmeye çalışılan BOS biyobelirteçlerindedir [46-48]. Ancak BOS'ta biyobelirteç bakmak invazif lomber ponksiyon prosedürü gerektirdiğinden klinik uygulanabilirliği nispeten güçtür.

Nörogörüntüleme AH vakalarının teşhisinde yardımcı olmak için günümüz pratiğinde kullanılmaktadır ve non-invaziv bir prosedür olması onu avantajlı kılmaktadır. MRG'de medial temporal bölge atrofisi, hipokampal volüm azalması, entorinal korteks atrofisi; Florodeoksiglikoz-Pozitron Emisyon Tomografide (FDG-PET) temporoparietal ve posterior singulat hipometabolizması; radyoetiketli pittsburgh bileşiği(PiB) kullanılarak pozitron emisyon tomografisi (PET) ile kortikal amiloid görüntüleme en sık bakılan nörogörüntüleme biyobelirteçleridir [49-52].

Kanda biyobelirteç bakmak BOS ve görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha kolay ve ucuz olduğundan bu alanda çok sayıda çalışma yapılmıştır. BOS kan dolaşımına

emilmektedir ve bu sayede beyin hücrelerinden atılan moleküller periferik dolaşımında saptanabilir. AH'de periferik kanda araştırılan biyobelirteçlerden bazıları amiloid β protein, A β otoantikoları, trombosit amiloid prekürsör protein izoformları, sitokinler, vitamin E ve izoprostan gibi oksidatif stresle ilişkili göstergeler, apolipoprotein E ve 24S-hidroksikolesterol gibi lipit metabolizması belirteçleri, homosistein, lipoprotein a ve mikroRNA'lardır [53]. Kan biyobelirteçlerinin klinik uygulamada kullanılabilir hale gelmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.5. Alzheimer Hastalığı ve İnflamasyon

Son yıllarda giderek artan sayıda çalışma, AH patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların önemini vurgulamaktadır. AH'de beyinde kronik inflamatuvar reaksiyonun güçlü olduğu ve bu reaksiyonun ilerleyici nöron ölümüne belirgin katkısı olduğu düşünülmektedir. Hatalı katlanan ve agregre olan proteinlerin mikroglial ve astroglial reseptörlere bağlanması sonucunda inflamatuvar mediatörlerin salınımı tetiklenir, bu da sürecin seyirini kötüleştirip hızlandırmaktadır [3].

AH'de inflamasyonun öncü hücreleri mikroglialardır. Mikroglialar, santral sinir sisteminin (SSS) fagositer hücreleridir. Sinapsların yeniden yapılandırılması, plastisite gibi süreçlerde önemli rol oynar ve bu işlevlerle bellek oluşumuna katkıda bulunurlar [54]. Yaşlanma ile beyinde biriken protein agregatlar, ölü nöronlar, endojen ve eksojen irritanlar gibi faktörlerle aktive olan mikroglialar, çeşitli proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar mediatörlerin üretimiyle doğal immun yanıtı başlatırlar [55]. Aslında mikroglialar, başlangıçta A β klirensini sağlayarak AH gelişimine karşı koruyucu işlev göstermektedir. A β oligomer ve fibrillerine CD36, CD14, integrin, Süpürücü reseptörler (SR), RAGE gibi çeşitli hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla bağlanarak β amiloidi fagosit eder, bu sayede senil plak formasyonunu sınırlandırır [56]. Fagositoza ek olarak A β yıkımını sağlamak amacıyla IDE (insulin-degrading enzyme), neprilysin, MMP9 (matrix metalloproteinaz 9) ve plazminojen gibi proteolitik enzimler salgılayarak da AH gelişimini geciktirirler [57, 58]. AH modeli oluşturulmuş farelerle yapılan çalışmalarda erken dönemdeki azalmış mikroglial akümüülasyonun artmış A β birikimine ve erken mortaliteye yol açtığı saptanmıştır [59]. Kısacası hastalığın erken dönemlerinde mikrogliaların nöroprotektif rol oynadığını görmekteyiz. Ancak artan yaş ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte mikrogliaların fenotipi değişmekte, yüzeylerinde ekprese ettikleri A β bağlayıcı reseptörler ve proteolitik enzimler önemli oranda azalmakta, bunun

sonucunda A β temizleme kapasiteleri düşmekte ancak proinflamatuvar sitokin üretme yetenekleri korunmaktadır. Bu sitokinler otokrin etkiyle A β bağlayıcı reseptörlerin ve proteolitik enzimlerin ekspresyonunu daha da azaltarak A β klirensinde azalmaya ve böylece plak oluşumunun hızlanmasına neden olur. Bu nedenle hastalık ilerledikçe mikroglial aktivasyon ile hastalık progresyonu paralel seyrederek. Özetle sporadik AH'de temel patojenik mekanizma mikroglialarca gerçekleştirilen A β klirensindeki yetersizlik ve bu mikroglial fagositer yetersizlikten de mikroglial aktivasyonla artan sitokin konsantrasyonları sorumludur [56].

Aktive mikroglial hücreler, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 ve IL18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış konsantrasyonu ve azalmış fagositoz kapasitesinden sorumlu klasik proinflamatuvar M1 fenotipi ile IL-4, IL-10, IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonu ve artmış fagositoz kapasitesinden sorumlu M2 fenotipi olmak üzere ikiye ayrılırlar [60]. Klasik M1 fenotipinin AH'ye sebep olan patojenik mekanizmaları tetiklediği ya da var olan patolojiyi kötüleştirdiği, alternatif nöroprotektif M2 fenotipinin ise hastalık progresyonunu yavaşlattığına dair veriler bulunmaktadır.

Mikroglial hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen TREM2 ve CD33 gibi yüzey reseptörlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların geç başlangıçlı AH riskini artırdığı saptanmıştır [41, 61]. TREM2 reseptör aktivitesi A β 'ların fagositozuna aracılık etmektedir. CD33'te görülen tek nükleotid polimorfizmi de A β 'nın mikroglialarca fagosit edilme oranını azaltmaktadır.

Mikroglial aktivasyonun AH patogeneziindeki rolünün keşfedilmesiyle birlikte mikroglialar yeni tedavi arayışlarının potansiyel hedefi haline geldiler. Belirtilen mikroglial fenotipler arası plastisite varlığı, mikroglial aktivitenin alternatif M2 yolağına kayarak fagositoz ve antiinflamatuvar etkinliğin görüldüğü duruma dönüşmesi ve inflamasyonun çözülmesi için anahtar rolü oynar [62]. Farmakolojik olarak alternatif mikroglial aktivasyon durumuna (M2) geçişi sağlayabilecek ajanlar geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yürütülmektedir. Bir çalışmada inflamatuvar gen ekspresyonunu baskıladığı bilinen PPAR γ (peroksizom proliferatörce aktive edilmiş reseptör gama) agonistleri kullanılarak, PPAR γ aktivasyonunun mikroglial A β fagositozunu artırıp arttırmadığı test edilmiş, PPAR γ agonisti pioglitazonun A β klirensini arttırdığı gözlenmiştir. Bu etkinlik artışı süpürücü reseptör CD36'nın ekspresyonunda artış yoluyla gerçekleşmektedir. Aynı çalışmada Retinoid X reseptörü agonistleriyle kombine edilen

PPAR γ agonisti tedavisinin fagositer etkinliği arttırmada daha da başarılı olduğu saptanmıştır [63].

AH'deki A β plakların yapısında aktive mikrogliaların yanı sıra reaktif astrositler ve kan kaynaklı mononükleer hücreler de izlenmektedir [64]. Astrositler nöronlara trofik ve metabolik destek sağlayan glial hücrelerdir. Kan-beyin bariyerini oluşturur, sinaptogeneze ve sinaptik plastisiteye katkıda bulunur, sinyal transmisyonunu düzenler, bu işlevleriyle serebral homeostazise katkı sağlarlar. Çeşitli serebral hasar durumlarında astrositler de reaktif duruma geçer. Astrositler A β 'yı ortadan kaldırma yeteneği olan ayrıcalıklı glial hücrelerdir. Tıpkı mikroglialar gibi, aktivasyonları ilk etapta hasarlı dokuyu ortadan kaldırmayı hedefleyen koruyucu bir nitelik taşısa da AH'de uzamış aktivasyonları toksik etkilerinin daha baskın hale gelmesine neden olur. Astrositler de A β ile karşılaştıklarında sitokinler, interlökinler, nitrik oksit ve benzeri sitotoksik maddeleri salgılayarak inflamasyonu artırır [65]. AH'de astrositlerin A β klirensinde yetersizlik saptanmış ve bu yetersizlik de artan sitokin konsantrasyonlarıyla değişen yüzey reseptör profiline bağlanmıştır. Ayrıca AH'de astrositlerde β sekretaz ve APP ekspresyonlarında da artış gözlenmiştir. Dolayısıyla astrositler, hem A β üretimini artırıp hem de klirensinde azalmaya yol açarak AH patogenezinde ikili bir rol oynuyor olabilir [66].

Mikroglialar ve astrositler AH'de sitokinlerin ana kaynağıdır. Bu hücrelerin A β ile karşılaşmaları, IL-1 β , IL-6, TNF- α , makrofaj koloni stimule edici faktör gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını artırır [67]. Alzheimer hastalarında beyin ve BOS'da IL-1 düzeyleri yüksek saptanmıştır [68]. Ayrıca AH'de sitokinlerin kan ve BOS düzeylerinin araştırıldığı birçok çalışmada TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 düzeyleri sıklıkla artmış bulunmuştur [69].

İnflamasyonun bir komponenti olarak kemokinler de AH patogenezi çalışmalarına konu olmuştur. Kemokinler inflamasyon bölgesine hücre sel göçü düzenleyerek lokal yangıyı artırır. A β 'nın özellikle MCP-1 ve RANTES başta olmak üzere, astrosit ve oligodendrositlerden kemokin üretimini indüklediği gösterilmiştir [70, 71]. C kemokin ligand (CCL)-2, CCR-3 ve CCR-5 ekspresyonlarının AH'de reaktif mikrogliallarda arttığı gözlenmiş, A β plakların çevresindeki reaktif astrositlerde de CCL-4 tespit edilmiştir [72].

AH'de kompleman sistemi de A β birikimi ile aktive olur [73]. Kompleman bileşenleri başta mikroglialar ve daha az oranda astrositler tarafından üretilir. Klasik

kompleman yolunun aktivasyonu ile opsonizasyon ve hücre lizisi gerçekleşir. Çalışmalarda AH olan kişilerin beyin dokularında kompleman bileşenlerinin arttığı da gösterilmiştir [68]. Nörofibriler yumak ve distrofik nöritler içinde C5b-9 saptanmıştır.

Sitokinler, astrosit ve mikroglialarda indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) aktive ederek yüksek konsantrasyonlarda nitrik oksit üretimine yol açarlar. AH'de iNOS düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir [74]. Nitrik oksit aracılığıyla ortaya çıkan oksidatif stres, plak oluşumunu kolaylaştırır [3]. A β 'nin tirozin 10 üzerinden nitrasyonu, çözünürlüğünün azalarak plak halinde çökmesine neden olur.

Epidemiyolojik çalışmalarda artrit ya da benzer nedenlerle uzun süreli non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİ) kullanan bireylerde AH sıklığının daha düşük olduğu bulunmuştur [75]. Bu durumun mikroglialardaki siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 enzimlerinin inhibe edilmesine ve dolayısıyla inflamasyonun baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. COX-1'in AH ile ilişkilendirilen inflamuar süreçlerde rol oynadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. COX-1 gen delesyonu, A β 'nin indüklediği nöroinflamasyon ve nöronal hasarı azaltmaktadır. Oluşturulan AH fare modellerinde selektif COX-1 inhibitörü kullanımıyla aktive mikrogliaların alternatif fenotipe dönüştüğü, amiloid depozitlerinin ve tau hiperfosforilasyonunun azaldığı, hafızanın ve öğrenmenin iyileştiği gözlenmiştir [76].

Çalışmalarda sistemik bakteriyel veya viral enfeksiyonların artmış AH riskiyle ilişkili bulunması, AH'nin inflamatuvar mekanizmalarla meydana geldiği görüşünü desteklemektedir. Aynı şekilde ateroskleroz, DM, obezite ve depresyon gibi kronik inflamatuvar hastalıkların da AH patogeneziyle ilişkili olduğu bilinmektedir [62]. Buradan hareketle epidemiyolojik çalışmalarda organ transplantasyonunu takiben immunsupresif tedavi alan hastalarda da AH oranının azaldığı ispatlanabilir. Kronik enfeksiyon veya inflamasyon, mikrogliaların uzamış ve disfonksiyonel aktivasyonuna neden olur. Erken yaşam döneminde veya yaşam boyu çeşitli inflamatuvar etkenlerle aktive olan mikroglialar, yaşlanma ile birlikte immün uyarılara karşı hipersensitif hale gelir [77]. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin de katkısıyla proinflamatuvar ve anti-inflamatuar sitokinlerin arasındaki denge bozulur ve AH'ye ait patofizyolojik süreçler başlar.

2.3.6. Mitokondrial Translokator Protein (TSPO)

Mitokondrial Translokator Protein (TSPO) (18 kDa), mitokondri dış membranında bulunan bir transmembran proteindir ve beyin de dahil olmak üzere başlıca steroid sentezleyen hücrelerde bulunur [78, 79]. Steroid sentezi için prekürsör olan kolesterolü mitokondri içine taşımaktadır, ki bu steroid ve nörosteroidlerin sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. TSPO, santral sinir sisteminde glia, mikrogliya ve reaktif astrositlerde bulunur. TSPO ligandları kullanılarak monitorize edilebilecek olan TSPO ekspresyonu, beyin inflamasyonu ve reaktif gliozis için bir biomarker teşkil edebilir. Bu nedenle son zamanlarda bu süreçleri göstermede biomarker olarak kullanıldığı araştırmalara konu olmaktadır [5]. Nöroinflamatuvar süreçlerin gözlenebilmesi için, PET çalışmalarında nörogörüntüleme ajanı olarak kullanılmak üzere bir çok TSPO ligandı geliştirilmiştir [80, 81]. Bunun yanı sıra TSPO ligandlarının nörodejenerasyon ya da anksiyete modeli oluşturulmuş hayvanlara ve panik bozukluğu olan insanlara uygulanmasıyla in vivo terapötik etkinlik gösterdiği gözlenmiştir [82-84]. Bu çalışmalar, TSPO ve ligandlarının nöroinflamasyonu sınırlama ve rejenerasyonu indüklemeye gibi nöroprotektif etkilerinin önemini vurgulamakta ve sinir sistemi hastalıklarında yeni bir tedavi aracı olarak kullanılabileceklerini savunmaktadırlar.

Aslında TSPO, yepyeni bir protein değildir. Bilinen eski adıyla ‘periferik tip benzodiazepin reseptörü’ (PBR) 1977’de keşfedilmiştir. İlk olarak, mitokondride benzodiazepinlerin ikincil bağlanma bölgesi olarak tanımlanmış, ancak merkezi sinir sistemindeki benzodiazepin bağlanma bölgesine (GABA-A reseptörüne) kıyasla daha farklı bir ligand bağlama profili olduğu için ‘periferik tip’ BZD reseptörü olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmaların sonucunda steroid sentezi, stres yanıtı, inflamasyon süreçlerindeki rolünün anlaşılmasıyla birlikte 2006’da ‘Translokator protein (TSPO)’ olarak yeniden adlandırılmıştır. [78].

TSPO ekspresyonu bir çok organda bulunsa da en çok adrenal, gonad ve beyin hücreleri gibi steroid sentezinin yoğun olduğu yerlerde bulunur. Dış mitokondrial membranın majör bir komponenti olarak TSPO, kolesterol transportu ve steroid sentezi, mitokondrial respirasyon, MPT (mitochondrial permeability transition) porunun açılması, apoptoz ve hücre proliferasyonu gibi birçok mitokondrial fonksiyona aracılık eder [85-90]. Tüm vücudun ihtiyaç duyduğu steroid miktarı periferik endokrin organlarca yüksek miktarlarda salgılanırken, beyinde lokal nöronal fonksiyonlar için gerekli olan

nörosteroidler küçük miktarlarda üretilir ve TSPO nörosteroid üretiminde bilinen tek faktördür. Hücre yenilenmesi ya da proliferasyonu sırasında mitokondriler de proliferer olur. Nöronal hasar ya da çeşitli SSS hastalıklarında uzamış ve artmış TSPO ekspresyonunun gözlenmesi, bu hücrelerin dejeneratif süreçlere verdiği onarım cevabında TSPO'nun önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Sağlıklı beyinde TSPO ekspresyonu düşük seviyelerdeyken hasar almış bölgelerde lokal olarak artmış bulunmaktadır. Dolayısıyla radyo-etiketli TSPO ligandları kullanılarak PET ve SPECT gibi görüntüleme teknikleriyle lezyonun lokalizasyonu hassas şekilde yapılabilmektedir. Nörodejeneratif hastalığı olan bireylerde artmış TSPO ligand bağlanması, nöronal hasar ve inflamasyonu gösteren in vivo bir sensör olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır; Alzheimer hastalığı [91-93], frontotemporal demans [94], multipl skleroz [95, 96], Huntington hastalığı [97] amyotrofik lateral skleroz [98] ve Parkinson hastalığında [99, 100] TSPO ligand tutulumu incelenmiştir. Tüm bu hastalıklarda TSPO ekspresyonu dejeneratif değişikliklerin olduğu alanlarda artmış bulunmuş, bazen uzak alanlarda da artış gözlenmiştir. Multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalık modellerinin oluşturulduğu hayvan çalışmalarında miyelin onarımı ve iyileşme süreci tamamlanmaya kadar TSPO seviyelerinin yüksek kalması, TSPO'nun rejeneratif süreçlerdeki muhtemel rolünü ortaya koymaktadır.

Başlangıçta beyindeki TSPO ekspresyonunun aktive mikrogliya ve makrofajlara özgü olduğu düşünüldüğü için inflamasyon biomarkeri olarak kullanılmaktayken, aktive astrositlerin ve bazı nöronların da TSPO eksprese ettiği anlaşılınca kafa travması ya da inme gibi beyin hasarlarında da hasarın derecesini ve lokalizasyonunu belirlemek üzere kullanılmıştır [101-103]. Bu çalışmaların neticesinde TSPO upregülasyonu hasarın derecesiyle doğrudan ilişkilendirilmiştir. Travmatik beyin hasarı oluşturulan hayvan modeli çalışmalarında da TSPO seviyeleri hasarı takip eden rejenerasyon sürecinde yüksek seyretmeye devam etmiştir.

Nörosteroidlerin depresyon ve anksiyetede modülör rolü iyi biliniyor olsa da, psikiyatrik hastalıklarda TSPO ekspresyonunu araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmalarda anksiyetesi yüksek bireylerde periferik mononükleer hücrelerde ve trombositlerde TSPO mRNA seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür [104, 105]. Azalmış TSPO ekspresyonu ayrıca yaygın anksiyete bozukluğu [106], sosyal fobi [107], travma sonrası stres bozukluğu [108] ve yetişkin ayrılık anksiyetesi ile ilişkilendirilen

panik bozukluğunda da [109] saptanmıştır. Depresyon ile azalmış TSPO ekspresyonu arasında ilişki bulunamamıştır [110] ancak depresif ya da bipolar bozukluğu olan hastalarda komorbid yetişkin ayrılık anksiyetesi ve suisidalite, azalmış TSPO ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir [111-113].

Şizofreni grubunda düşük TSPO ekspresyonunun anksiyete, huzursuzluk ve agresyon ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [114]. Yakın zamanda bir PET çalışmasında TSPO ligand tutulumu ile pozitif semptomlar ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır, ki bu da pozitif semptomların patofizyolojisinde glial aktivasyonun rolü olduğunu düşündürdüren bir bulgudur [115].

AH ve başka çeşitli nörodejeneratif hastalıklar oluşturulan hayvan modellerinde astrositlerde TSPO upregülasyonunun nörotrofik destekle ilişkili olduğu görülmüştür [116]. TSPO'nun inflamatuvar hasara cevaben rejeneratif süreçlerde rol oynuyor oluşu TSPO ligandlarının nöroterapötik ajanlar olarak kullanılabilmesi fikrini doğurmuştur. Nörodejenerasyonu olan bazı fare modellerinde TSPO ligandlarının nöroinflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Örneğin ailesel ALS modeli oluşturulan farelere TSPO ligandı olezoksim uygulanmasıyla motor performansın arttığı ve hastalık başlangıcının geciktiği gözlenmiştir [117]. Diabetik ya da kemoterapinin indüklediği periferik nöropati modellerinde de TSPO ligandlarının nöroprotektif etkileri gösterilmiştir [118, 119]. Periferik sinir hasarında TSPO ligandı etifoksin uygulanması, makrofaj aktivasyonunu modüle ederek inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır [82]. TSPO ekspresyonunun nöroinflamatuvar süreçlerde artıyor oluşu ve TSPO ligandlarının nöroinflamasyonu azaltıyor oluşu, TSPO indüksiyonunun inflamatuvar yanıtın abartılı bir hal almasını önleyen intrinsek bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir.

2016 tarihli bir çalışmada TSPO'nun, Alzheimer hastalığının gidişatında zamanla artış gösterdiği bulunmuştur [120]. Söz konusu çalışmada bir TSPO radyoligandı olan 11(C)-PBR28, 14 amiloid pozitif hastaya ve 8 amiloid negatif kontrole verilerek PET görüntüleme yapılmış, ortalama 2.7 yıl takipten sonra aynı gruplara tekrar uygulanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastalarda kontrol grubuna göre inferior parietal lobül, preuncus, oksipital korteks, hipokampus, entorinal korteks ve orta ve inferior temporal kortekste TSPO ligandı tutulumunun çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. TSPO ligand tutulumu klinik demans derecelendirme ölçeğindeki kognitif kötüleşme ve kortikal volüm kaybı ile korele bulunmuş, ayrıca temporoparietal bölgedeki TSPO artışının yıllık hızı,

klirik progresyonu olan 9 hastada olmayan 5 hastaya göre 5 kat daha fazla bulunmuştur. Buradan hareketle TSPO'nun Alzheimer hastalığının progresyonunu ve anti-inflamatuar tedavilere yanıtını gösterecek bir biomarker olarak kullanılması düşünülebilir.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Geropsikiyatri polikliniğine Ağustos 2015- Ağustos 2016 tarihleri arasında unutkanlık şikayeti ile başvuran 60 yaş ve üstü kişiler dahil edildi. Hastaların fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri yapılarak sekonder unutkanlığa yol açabilecek nedenler dışlandı. DSM-4'e göre yapılandırılmış klinik görüşme sonrasında hastalar Standardize Mini Mental Test (SMMT), CDR, Hachinski İskemik Skalası (HİS), Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) uygulanarak tarandı. Ardından ileri değerlendirme amacıyla sayı menzili testi, stroop testi, sözel kategorik akıcılık, sözel bellek süreçleri testi, mantıksal bellek testi, WAİS ikili benzerlikler alt testi ve saat çizme testlerinden oluşan ayrıntılı nöropsikolojik batarya uygulandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

- ✓ 60 yaşından büyük olma,
- ✓ Bellek yakınmalarının ön planda olması,
- ✓ DSM-4'e göre olası AH tanı kriterlerini karşılıyor olma,
- ✓ HBB için en az bir kognitif alanda bozulma saptanması (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği Çalışma Grubu'nun 2011 yılında tanımlamış olduğu AH'ye bağlı HBB tanısı kriterleri), günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede temel bir bozukluk saptanmamış olması ve DSM-4'e göre demans kriterlerini karşılamıyor olma [21],
- ✓ Subjektif unutkanlık için AH ve HBB kriterlerini karşılamıyor olma,
- ✓ SMMT'te 20 puan ve üzeri, CDR'den 1 puan veya altında olma,
- ✓ GDÖ'den 14 puandan düşük almış olma,
- ✓ HİS'den 4 puan veya altında almış olma,
- ✓ Başvuru tarihinden en az 6 ay önce semptomların başlamış olması,
- ✓ Herhangi bir antidemansiyel ilaç tedavisi kullanmıyor olma,
- ✓ Test uygulamalarına kooperasyonu bozacak ölçüde işitme ve duyma problemlerine sahip olmama,
- ✓ İhtiyaç halinde test uygulanmasına yardım edebilecek bir yakınınının olmasıdır.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- ✓ Hastane yatışını gerektirecek bir sağlık sorununun varlığı,
- ✓ Sekonder unutkanlık nedenlerinin dışlanamıyor oluşu,
- ✓ Bilinç kaybı veya AH dışında diğer nörolojik hastalıklara yol açabilecek kafa travması öyküsü olması,
- ✓ Klinik açıdan önemli ya da stabil olmayan majör tıbbi hastalık varlığı,
- ✓ AH dışında kalan muhtemel demans varlığı,
- ✓ Orta/şiddetli demans varlığı (SMMT <20 ve CDR>1),
- ✓ GDÖ'den 14 puandan yüksek almış olma,
- ✓ HİS'den 4 puandan yüksek alma,
- ✓ Antidemansiyel ilaç kullanıyor değildir.

Toplamda 241 hasta çalışma için değerlendirildi. GDÖ'den 14 puan üzeri olarak depresif bozukluk kriterlerini karşılayan 68 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Geri kalan hastaların 27'si herhangi bir tanı almazken, 22 hasta AH dışı muhtemel demans tanılarını karşıladığından çalışmaya alınmadı. 32'si ise eksik bilgiler veya araştırmaya devam etmeme nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak, 32'si subjektif unutkanlık, 31'i HBB ve 29'u erken evre AH olmak üzere üç gruba ayrılan 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Katılımcılara ve yakınlarına çalışma hakkında açık bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formunun okunması ve imzalanması istenmiştir. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu gibi sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla doldurulan görüşme formudur. Ayrıca, kan basıncı ölçümleri, kullandığı ilaçlar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü,

TSPO düzeyini etkileyebileceği varsayılarak kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), böbrek ve karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalığı, malignite

varlığı başta olmak üzere tıbbi hastalık öyküsü, alkol ve sigara kullanımını ile ilgili bilgiler toplanmıştır (Ek 1).

3.2.2. Standardize Mini Mental Test

Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında bilişsel bozuklukların derecelendirilmesi amacıyla geliştirilen ve klinik pratikte en sık kullanılan mental durum muayenesi testidir [121]. Ayrıca demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde de kullanılmaktadır. Kolay ve hızlı uygulanabilir oluşu en büyük avantajıdır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşur ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilir. 23-30 puan arası normal, 20-23 arası hafif evre, 10-19 arası orta evre, 0-9 arası ise ileri evre demans olarak kabul edilmektedir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır [122]. Bu çalışmada SMMT ile hafif evre demans tanısı için 23-24 kesme değerinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %95 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre test, Türk toplumunda hafif demans tanısında yüksek düzeyde geçerliğe sahiptir.

3.2.3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

Demansın evrelendirilmesi için kullanılan bir ölçektir, Alzheimer tipi demansı olduğu gibi diğer demans tiplerini de evrelendirmek için kullanılabilir. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve mental durum muayenesi sonrasında muayene eden klinisyen tarafından doldurulur. Toplam 6 eksen (bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, toplumsal katılım, ev yaşamı-hobiler, kendine bakım) görüşme ve muayene sonuçları değerlendirilerek 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Evreye karar vermede öncelikli belirleyici bellek eksenidir. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı değilse (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) evre bellek eksenini puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Bu kuralın istisnaları vardır; eğer 3 eksen belleğin bir tarafında, 2 eksen diğer tarafında ise evre bellek puanı ile aynıdır. Ayrıca bellek eksenini puanı 0.5 ise evre 0 olamaz. 0 puan normal yaşlılık, 0.5 puan kuşku demans, 1 puan hafif evre demans, 2 puan orta evre demans, 3 puan ağır evre demans anlamına gelir. 0.5 puan klinik tanı olarak çoğunlukla HBB'ye karşılık gelmektedir [123].

3.2.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği

Yaşlı popülasyonda depresyonu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan, Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir ölçektir [124]. Hastanın kendisi tarafından doldurulabileceği gibi, klinisyen tarafından da doldurulabilir. Evet-Hayır şeklinde cevaplanan toplam 30 sorudan oluşur. Ölçekten alınabilecek puanlar 0-30 arasındadır. Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [125]. Ölçeğin kesme puanı 14 olarak kabul edildiğinde, duyarlılığı %90, özgüllüğü %94 olarak hesaplanmıştır.

3.2.5. Hachinski İskemi Skalası

Bu ölçek demans saptanan hastaların iskemik etyoloji açısından değerlendirilmesine olanak sağlar. Hachinski ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. HİS vasküler demansı Alzheimer hastalığından ayırt etmede yardımcıdır. Yedi ve üzerinde alınan puanlar vasküler demansla, dört ve altında alınan puanlar Alzheimer hastalığıyla uyumlu iken, beş ve altı puan mikst demansı düşündürülebilir. Duyarlılık ve özgüllüğü %89'dur [126].

3.2.6. Nöropsikolojik Test Bataryası

3.2.6.1. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır [127]. Öget Öktem tarafından, Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi'nden yararlanılarak geliştirilmiştir. Birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşan bir liste katılımcıya okunarak, aklında kalan kelimeleri sırasına bakmaksızın söylemesi istenir. Aynı deneme 10 kez ya da tüm liste hatasız söyleninceye kadar tekrar edilir. Her denemede katılımcının cevapları kaydedilir. Kırk dakika sonra katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir; bu geciktirilmiş kendiliğinden anımsama denemesidir. Katılımcının hatırlayamadığı kelimeler için tanıyarak anımsama denemesi yapılır. Bu amaçla her bir kelime, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve sessel (fonetik) olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılmış olarak daha önce hazırlanmış bir liste katılımcıya gösterilerek (örnek olarak, listedeki “davul” kelimesinin yerine “duvar”,

“davul” ve “zurna” kelimeleri gösterilerek) tanınması beklenir. Değerlendirmede dikkate alınan puanlar şunlardır:

- **Anlık Bellek Puanı:** İlk denemede söylenen kelime sayısı
- **Öğrenme Puanı:** Katılımcının 10 denemenin tümünde söylediği doğru kelimelerin toplamı
- **En Yüksek Öğrenme Puanı:** 10 denemenin sonuna kadar 15 kelimeyi öğrenemeyen katılımcı hangi denemede en çok kelimeyi söylemişse bu kelime sayısı en yüksek öğrenme puanı olur.
- **Uzun Süreli Bellek Puanı:** 40 dakika sonra katılımcının hatırlayarak söylediği kelime sayısı
- **Tanım Puanı:** Katılımcının hatırlayamadığı kelimeler arasından doğru olarak tanıdığı kelime sayısı
- **Yanlış Puanı:** Katılımcının öğrenme denemelerinin tümünde söylediği yanlış kelime toplamı
- **Toplam puan:** Uzun süreli bellek puanı ile tanıma puanının toplam değeri

3.2.6.2. Mantıksal Bellek Testi

Bu test, her biri birer paragraf uzunluğunda iki hikayeden oluşmaktadır. Katılımcıya hikayeler bir kere okunduktan sonra tekrarlayabildiği unsurlar üzerinden değerlendirme yapılır. Orijinal formda A hikayesi 24, B hikayesi 22 unsurdan oluşmakta iken Türkçe uyarlamasında her iki hikaye de 24'er unsur içermektedir. Katılımcı, hatırladığı her unsur için 1 puan kazanır. Fakat katılımcının bu unsurlardan özel isimler ve sayılar dışında paragrafta geçen aynı kelimeyi kullanması beklenmez. Toplam puan her bir paragraf için hatırlanan unsurların ortalamasıdır. Bu çalışmada her bir paragraf yirmi dört puan üzerinden değerlendirilmiştir.

3.2.6.3. Stroop Renk Kelime Testi

Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendiren bir testtir. İlk kez J. R. Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş, daha sonra pek çok uyarlaması yapılmıştır. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup inhibe edebilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir. Testin Türkçe

geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [128]. Dört kısımdan oluşur. Birinci aşamada birinci karttaki siyah-beyaz basılmış kelimelerin okunması, ikinci aşamada ikinci karttaki farklı renklerle basılmış renk isimlerinin okunması, üçüncü aşamada üçüncü karttaki renkli basılmış karelerin renginin söylenmesi, dördüncü aşamada farklı renklerle basılmış renk isimlerini içeren ikinci karttaki kelimelerin okunmayıp renklerinin söylenmesi istenir. Testin her aşamasında toplam süre, toplam hata sayısı ve toplam düzeltme sayısı kaydedilir. Değerlendirmede yanlışlar ve spontan düzeltmeler de dikkate alınır.

3.2.6.4. Sayı Menzili Testi

Bu test ileri sayı menzili ve geri sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. İleri sayı menzili dikkat ve kısa süreli belleği, geri sayı menzili ise işlem belleğini değerlendirmede kullanılır. İleri sayı menzili hastaya 1'den 8'e kadar olan sayılar, önceden belirlenmiş karışık bir sırayla söylenir ve hastanın da bu sayıları aynı sıra ile söylemesi istenir (örneğin, 5 sayılık bir dizi 3-7-2-5-1). Geri sayı menzili hastadan kendisine okunan diziyi, son sayıdan başlayıp sırasıyla başa doğru söylemesi istenir. Hasta belirli bir sayıdaki diziyi tekrarlayamazsa, aynı sayıdaki başka bir dizi tekrar okunur, şayet ikinci seferde de tekrar edemezse teste son verilir. Hasta en fazla kaç sayılık bir dizi tekrar edebilirse sayı menzili puanı olarak verilir.

3.2.6.5. WAIS İkili Benzerlikler Testi

Bu test soyutlama yetisini değerlendirmede kullanılır [129]. Katılımcıya somut ve soyut benzerlikleri olan iki nesne sunulur ve bu ikilinin ne bakımdan birbirine benzediklerini söylemesi istenir. İlk iki itemde somut benzerlik söylerse doğru cevap uygulayıcı tarafından söylenir. Diğer itemlerde bu yapılmaz. Bu çalışmada her bir katılımcıya on bir nesne çiftinden oluşan itemler uygulandı.

3.2.6.6. Atasözlerini Yorumlama

Soyutlamanın değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri de somut bir örnekten genel bir ilke oluşturulmasını gerektiren atasözü yorumlamadır [130]. Yaygın olarak kullanılan atasözlerinin yorumu aşırı öğrenilmiş olabileceğinden, daha az bilinen atasözlerini tercih etmek gerekir. Önemli olan hastanın atasözünü kelime anlamıyla mı, soyut anlamıyla mı açıkladığıdır.

3.2.6.7. Vizyospasyal İşlevler

Vizyospasyal algı, nesnenin uzaydaki yerinin ve ne olduğunun algılanması, konstrüksiyon fonksiyonu ise uzay-mekan ilişkilerinin anlaşılması ve bunun motor beceri ile bütünleşmesinden oluşur. Vizyospasyal algı ve konstrüksiyon yetisi sağ hemisferin parietal lobu ile ilişkilidir. Çizgilerin yönünü belirleme, labirent bulmacaları çözme, küplerle desen oluşturma, geometrik bir şekli kopyalama, alışılmadık bir perspektiften görülen objeleri tanıma, bir kısmı görülen objenin bütününün ne olduğunu bilme gibi işlevler vizyospasyal becerileri değerlendirmede kullanılır. Yapılandırma becerisini en basit değerlendirme aracı, hastanın karşısına kağıda çizilmiş bir geometrik şekil koymak ve bir kalem vererek bunu kopyalamasını istemek olabilir. Bir küp şekli, saat çizimi ya da Rey-Osterrieth Karmaşık Şekli kullanılabilir. Çalışmamızda katılımcılara bu amaçla ek 11’de belirtilen geometrik şekiller gösterilerek onları kopya etmeleri beklenmiştir.

3.2.6.8. Saat Çizme Testi

Saat çizme testi, entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırdetmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir. İlk kez 1983 yılında Boston Afazi Bataryasının bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır [131]. Bu testte ölçülebilen bilişsel beceriler kavrama (işitsel), planlama, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel-mekansal beceriler, motor planlama ve yönetim, sayısal bilgi, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan eğilimin ketlenmesi, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır [132]. Yaygın kullanımına karşın, testi kimlerin, ne şekilde uygulayacağı, hangi gruplarda kullanılacağı, uygulama ve puanlama yöntemi hala tartışmalıdır. Testin değişik versiyonları ve puanlama yöntemleri incelendiğinde, üç temel boyut açısından farklılık gösterdikleri görülmektedir. Bunlar saat yuvarlağının hazır olarak verilmesi ya da verilmemesi (serbest çizim), çizilecek saatin kaç gösterceği, çizimin tek (sadece sözel yönerge veya sadece kopyalama) ya da iki farklı koşulda (sözel yönerge ve kopyalama) yapılmasıdır. Can ve arkadaşlarının üç değerlendirme yöntemini karşılaştırdıkları çalışmalarında, demans tanısı için en yüksek duyarlık ve özgüllüğe Shulman ve arkadaşlarının geliştirdiği puanlama yönteminin sahip olduğu gösterilmiştir. Buna göre katılımcılara önceden çizilmiş bir daire içine saatin rakamlarını ve kollarını

saat 11'i 10 geçeyi gösterecek biçimde yerleştirmeleri istenmekte ve 0 (belirsiz)-5 (kusursuz saat) arasında puanlama yapılmaktadır [133].

3.2.6.9. Sözel Kategorik Akıcılık Testi

Sözel kategorik akıcılık testi bilişsel değerlendirmede kullanılan yardımcı bir tarama testidir. Belli bir kategoriden türetilmesi istenen kelimelerin, kişilerin yürütücü işlevleri olarak nitelendirilen kelimelerin taranması, hatırlanması, geri çağırılması, bilgi işleme hızı, çalışma belleği ve uygun cevabı başlatma ve sonlandırma becerisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [134]. Testteki başarılı performans, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Aynı kelimenin tekrarlaması perseverasyonu gösterir. Değerlendirmede sayı ve perseverasyonlar dikkate alınır [130]. Bu testte hastadan, 1'er dakikalık süreler içinde hayvan, meyve, şehir ve renk isimlerini sayması istenir. Katılımcının bir dakika içinde saydığı kelime sayısı kaydedilir. Puanlama, her bir kategori için maksimum 10, toplamda 40 puan olacak şekilde yapılır [135].

3.2.7. Laboratuvar Yöntemleri

Tüm katılımcılardan sabah erken saatlerde (08:00-09:00), aç karnına, antekubital brakial venden vacutainer kullanılarak EDTA'lı mor kapaklı kan sayımı tüpüne 10 cc kan alınmıştır. Alınan numuneler aynı gün 3000 devirde (rpm) 15 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan kan plazma örnekleri 1.5'luk üç ayrı epandorfa alınmış, -80 derecede saklanmıştır. Plazma örnekleri toplu halde, ELISA kiti kullanılarak çalışılmış, okutmaları aynı laborant tarafından yapılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 22 ile yapılmıştır. Nominal değişkenler çapraz tablolar kullanılarak verilmiş, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının anlaşılması amacı ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değerler gruplar arasında tek yönlü ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Tukey testi kullanılarak

yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan değerler gruplar arasında Kruskal-Wallis kullanılarak karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi kullanılarak yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır. p değerinin 0.05'ten düşük olması anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Geropsikiyatri Bilim Dalı'nda tanı alan 32 subjektif unutkanlık, 31 HBB ve 29 erken evre AH olmak üzere toplam 92 katılımcı dahil edilmiştir.

Katılımcıların yaş ortalaması 74.13 ± 6.50 yıl bulundu. Subjektif unutkanlık grubunun yaş ortalaması 71.35 ± 4.84 yıl, HBB grubunun yaş ortalaması 74.33 ± 7.31 ve AH grubunun yaş ortalaması 76.90 ± 6.12 yıl idi. Her 3 grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ($F=6.081$, $p=0.003$). AH grubunun yaş ortalaması subjektif unutkanlık grubuna göre anlamlı olarak yüksekken ($p=0.002$), AH ve HBB grubu ile ($p=0.252$) ve HBB ve subjektif unutkanlık grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.159$). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde %kadın/erkek cinsiyet oranı subjektif unutkanlık grubunda %75/25, HBB grubunda %61.3/38.7 ve AH grubunda %62.1/37.9 saptandı. Her üç grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2=1.665$, $df=2$, $p=0.435$). Medeni durum açısından değerlendirildiğinde %evli/bekar oranı subjektif unutkanlık grubunda %68.8/31.2, HBB grubunda %58.1/41.9, AH grubunda %55.2/44.8 idi. Her üç grup arasında medeni durum açısından anlamlı fark gözlenmedi ($X^2=5.889$, $df=4$, $p=0.208$). Subjektif unutkanlık grubunda lise ve üstü eğitim alan kişi yüzdesi %56.3 iken bu oran HBB grubunda %25.9 ve AH grubunda %13.8 idi. Her üç grup eğitim durumları açısından karşılaştırıldığında subjektif unutkanlık grubunda eğitim düzeyi diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($X^2=21.918$, $df=8$, $p=0.005$). Katılımcılardan hiçbiri çalışmıyordu. Katılımcıların alışkanlıkları incelendiğinde sigara kullanımı oranı subjektif unutkanlık grubunda %25, HBB grubunda %3.3 ve AH grubunda %20.7 idi. Sigara kullanımı subjektif unutkanlık ve AH grubunda HBB grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($X^2=6.042$, $df=2$, $p=0.049$) (tablo 2).

Tablo 2. Sosyodemografik Veriler

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p değeri
¹ Yaş (ort±SS)	71.35±4.84	74.33±7.31	76.90±6.12	F=6.081 p=0.003
² Cinsiyet (%Kadın/%Erkek)	75/25	61.3/38.7	62.1/37.9	X ² =1.665 df=2 p=0.435
² Medeni durum (%evli/%bekar)	68.8/31.2	58.1/41.9	55.2/44.8	X ² =5.889 df=4 p=0.208
² Eğitim durumu (%lise ve üstü)	56.3	25.9	13.8	X ² =21.918 df=8 p=0.005
² Sigara kullanımı (%kullananlar)	25	3.3	20.7	X ² =6.042 df=2 p= 0.049

¹tek yönlü ANOVA testi, ²Ki-kare testi, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların klinik özellikleri komorbid hastalık varlığı açısından incelendiğinde, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanların oranı subjektif unutkanlığı olan grupta %68.8 iken HBB grubunda %90, AH grubunda %82.8 olarak bulundu. Diabetes mellitusu (DM) olanların oranı subjektif unutkanlık grubunda %15.6, HBB grubunda %26.7, AH grubunda %17.2 olarak bulundu. Malignite oranları subjektif unutkanlık grubunda %3.2, AH grubunda %3.4 bulunurken, HBB grubunda malignite saptanmadı. Karaciğer hastalığı oranları subjektif unutkanlık grubunda %6.3 olarak bulunurken, HBB ve AH gruplarında karaciğer hastalığı bulunmadı. İnflamatuar hastalık oranları subjektif unutkanlık grubunda %3.2, AH grubunda %3.4 bulunurken, HBB grubunda inflammatuar hastalık saptanmadı. Gruplar arasında KVH (X²=3.680, df=2, p= 0.159), DM (X²=1.262, df=2, p=0.532), malignite (X²=1.026, df=2, p=0.599), karaciğer hastalıkları (X²=3.893, df=2, p=0.143) ve inflammatuar hastalıklar (X²=1.026, df=2, p=0.599) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Soygeçmişte birinci derece yakınlarında demans varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (X²=4.811, df=6, p= 0.568) (tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Klinik Özellikleri

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AD (n=29)	p değeri
Kardiyovasküler sistem hastalıkları (%var)	68.8	90	82.8	$X^2=3.680$ df=2 p=0.159
Diabetes mellitus (%var)	15.6	26.7	17.2	$X^2=1.262$ df=2 p=0.532
Malignite (%var)	3.2	0	3.4	$X^2=1.026$ df=2 p= 0.599
Karaciğer hastalıkları (%var)	6.3	0	0	$X^2=3.893$ df=2 p= 0.143
İnflamatuvar Hastalıklar (%var)	3.2	0	3.4	$X^2=1.026$ df=2 p= 0.599
Soygeçmişte demans öyküsü (%var)	10.6	12.9	10.3	$X^2=4.811$ df=6 p= 0.568

Ki Kare Testi, $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Ortalama MMT skorları incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık saptandı ($p<0.0001$). İleri ve geri sayı menzili test skorlarının ortalama değerleri arasında da gruplar arasında anlamlı ölçüde fark gözlemlendi (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.0001$). Mantıksal bellek alt testlerinin her ikisi de gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p<0.0001$, her ikisi için). Sözel bellek süreçleri testinin anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, uzun süreli bellek ve toplam puan alt testlerinin ortalama puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.0001$, hepsi için). Gruplar arası tanıma puanlarının ortalama değerleri arasında fark anlamlı olma yönünde trend gösterdi ($p=0.051$). Vizyospasyal işlevler değerlendirildiğinde, gruplar arasında ortalama puanlarda anlamlı ölçüde farklılık saptandı ($p<0.0001$). Sözel kategorik akıcılık test skorları da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p<0.0001$). Stroop 1 testi ortalama süreleri kıyaslandığında, gruplar arasındaki fark açısından anlamlılık yönünde bir trend saptanırken ($p=0.061$), Stroop 2 testi ortalama süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.100$). Saat çizme testi ortalama değerleri, gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.0001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Nöropsikolojik Batarya Verilerinin Karşılaştırılması

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	P ¹	P ²	P ³
¹ SMMT	28.39±1.57	25.62±2.35	21.55±5.53	0.020	0.001	<0.0001
² İleri Sayı Menzili Testi	5.48±1.38	4.43±1.22	3.60±2.02	0.005	0.412	0.001
² Geri Sayı Menzili Testi	3.90±1.29	1.97±1.77	1.84±1.65	<0.0001	0.748	<0.0001
² Mantıksal Bellek Testi 1	11.59±3.31	9.57±2.40	5.68±3.58	0.017	<0.0001	<0.0001
² Mantıksal Bellek Testi 2	9.41±3.34	6.50±3.71	3.76±3.17	0.004	0.005	<0.0001
² Anlık bellek	4.79±1.32	3.77±1.33	2.16±1.60	0.009	<0.0001	<0.0001
² Öğrenme	82.21±11.20	65.43±13.09	39.80±24.31	0.001	<0.0001	<0.0001
² En yüksek öğrenme	9.48±1.09	10.37±11.34	5±2.9	0.001	<0.0001	<0.0001
² Uzun süreli bellek	6.93±2.02	5.20±2.07	1.84±2.87	<0.0001	<0.0001	<0.0001
² Tanıma	2.59±1.78	3.93±2.01	4±3.4	0.005	0.932	0.208
² Toplam öğrenme	9.52±0.95	9.13±0.97	5.84±3.71	0.037	<0.0001	<0.0001
² Vizyospasyal	1.66±0.72	1.03±0.96	0.48±0.77	0.008	0.031	<0.0001
² SET	38.52±3.02	36.47±3.34	30.88±11.17	0.006	0.031	<0.0001
² Stroop 1	35.62±17.37	28.38±29.42	18.72±29.61	0.354	0.188	0.014
² Stroop 2	86.66±35.95	71.48±71.71	47.52±75.12	0.795	0.182	0.018
² Saat Çizme	8.53±2.66	5.32±3.88	3.80±4.36	<0.0001	0.256	<0.0001

¹tek yönlü ANOVA ve post-hoc Tukey testi, ²Kruskal Wallis testi ve Bonferroni düzeltmesi, p<0.017 anlamlı kabul edilmiştir; p¹, subjektif unutkanlık ve HBB; p², HBB ve hafif evre AH; p³, subjektif unutkanlık ve erken evre AH için hesaplanmıştır.

İnflamasyonla ilişkili laboratuvar parametreleri bakımından her üç grup kıyaslandığında CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.161$). Her üç grup kıyaslandığında, sedimentasyon hızı HBB’de subjektif unutkanlık grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken ($Z=-2.670$ $p=0.008$), erken evre AH ile subjektif unutkanlık grubunda ($Z=-2.055$ $p=0.040$) ve erken evre AH ile HBB grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.155$ $p=0.877$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların İnflamasyonla İlişkili Laboratuvar Parametreleri

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p ¹	p ²	p ³
ESR (mm/s) (ort±SS)	35.06±15.64	45.67±20.33	45.41±24.10	0.008*	0.877	0.040
CRP (mg/dl) (ort±SS)	3.97±2.53	4.75±4.41	5.15±9.92	0.677	0.082	0.129

Kruskal Wallis, post Hoc Bonferroni düzeltmesi sonrası sonrası $p<0.017$ anlamlı kabul edilmiştir. p¹ subjektif unutkanlık ve HBB grupları için, p² HBB ve AH grupları için, p³ subjektif unutkanlık ve AH grupları için hesaplanmıştır. * $p<0.017$

Hastaların plazma TSPO düzeyleri subjektif unutkanlık grubunda $0.71±0.87$, HBB grubunda $0.46±0.47$, AH grubunda $1.00±1.82$ ng/ml saptandı. Plazma TSPO düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.152$). Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında, TSPO düzeyi subjektif unutkanlık grubunda HBB grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.075$). HBB ile AH grubu arasında ($p=0.119$) ve subjektif unutkanlık ile AH grubu arasında da ($p=0.954$) TSPO düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 6).

Tablo 6. Kan TSPO düzeyleri

	Subjektif unutkanlık (n=32)	HBB (n=31)	AH (n=29)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ³ değeri
TSPO (ng/ml) (ort±SS)	0.71±0.87	0.46±0.47	1.00±1.82	0.075	0.119	0.954

Kruskal Wallis, post Hoc Bonferroni düzeltmesi sonrası sonrası $p<0.017$ anlamlı kabul edilmiştir. p1 subjektif unutkanlık ve HBB grupları için, p2 HBB ve AH grupları için, p3 subjektif unutkanlık ve AH grupları için hesaplanmıştır.

Plazma TSPO düzeyleri ile laboratuvar ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan korelasyon analizinde subjektif unutkanlık grubunda plazma TSPO düzeyi ile sözel bellek süreçleri testinin öğrenme puanı arasında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptanırken ($p=0.046$), diğer bilişsel testler ve inflamasyon parametreleri CRP, ESR arasında korelasyon saptanmadı.

HBB grubunda yapılan korelasyon analizinde de TSPO düzeyi ile sözel bellek süreçleri testinin öğrenme puanı arasında negatif yönde korelasyon saptanırken ($p=0.020$), diğer bilişsel testler ve inflamasyon parametreleri CRP, ESR arasında korelasyon saptanmadı.

Erken evre AH grubunda yapılan korelasyon analizinde TSPO düzeyi ile mantıksal bellek testi-2 arasında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptanırken ($p=0.008$), diğer bilişsel testler ve inflamasyon parametreleri CRP, ESR arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Alzheimer Hastalığının patofizyolojisinde inflamatuvar mekanizmaların temel rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Birçok çalışma AH'de görülen karakteristik bulgular olan amiloid plaklar ve nörofibriller yumakların oluşumu ile lokal inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamıştır. Nöroinflamasyonun AH'ye yakalanma riskini arttırdığı ve gidişatını kötüleştirdiğine dair veriler mevcuttur [77]. Son yıllarda yapılan çalışmalarla nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinde bir biomarker olarak TSPO'nun kullanılabilmesinin gösterilmesi, TSPO'nun AH'de gözlenen inflamatuvar süreçlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu alanda radyoetiketli TSPO ligandları ve görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda da subjektif unutkanlık, HBB ve hafif evre AH tanısı almış ve henüz tedavi başlanmamış kişilerde plazma TSPO düzeyleri araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

TSPO nörosteroid sentezinde kilit rol oynayan bir proteindir ve nörosteroidlerin çeşitli psikiyatrik hastalıklardaki rolü gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Kan nörosteroid düzeylerinde görülen değişiklikler birçok araştırmanın konusu olmuştur [136]. AH gibi inflamasyonun rol oynadığı hastalıklarda TSPO upregüle olarak nörosteroid sentezini arttırmakta, bu sayede inflamatuvar hasarı kısıtlayıp nöroprotektif etki göstermektedir.

Çeşitli görüntüleme çalışmalarında radyoetiketli TSPO ligandlarının tutulumunun AH'de artmış olduğunu görmekteyiz. Örneğin Cagnin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 8 AH ve 1 HBB olan hasta grubu ile 15 sağlıklı bireye TSPO ligandı karbon-11-etiketli (R)-PK11195 verilerek yapılan PET görüntüleme sonuçları karşılaştırılmıştır [137]. Sağlıklı bireylerin talamus dışındaki beyin bölgelerinde ligand tutulumunda yaşa bağımlı bir değişiklik saptanmazken, yalnızca talamusta artan yaşla ligand tutulumunun arttığı gözlenmiştir. AH grubunda ise entorinal, temporoparietal, ve singulat kortekste anlamlı derecede artmış ligand tutulumu izlenmiştir. Özellikle sol inferior temporal lobdaki artmış ligand tutulumunun, Alzheimer hastalarını sağlıklı kontrollerden %75 duyarlılıkla ayırt edebildiği görülmüştür. Çalışmada PET'in yanı sıra MR görüntüleme de yapılmış, AH grubunda 12-24 aylık izlem sonrası MRG tekrarlanmıştır. Başlangıç ve takip MR görüntülemeleri kıyaslandığında, TSPO ligand tutulumu en yoğun olan bölgelerin aynı zamanda en yüksek atrofi hızına sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgu

lokal immün yanıt varlığının gerçekten aktif hastalık süreciyle ilişkili doku kaybını yansıttığını kanıtlar niteliktedir. HBB olan hastanın PET görüntülemesinde de çeşitli bölgelerde artmış TSPO ligand tutulumu izlenmiştir. 23 aylık takip sonrasında hastanın bilişsel fonksiyonlarında kötüleşme saptanmamış ancak MRG’de gözlenen atrofi paterni ligand tutulum artışı olan bölgelerle örtüşmüştür.

AH’nin seyrindeki A β birikimi ve bunun mikroglial aktivasyonla ilişkisini henüz presemptomatik evrede açıklayabilecek güvenilir ve hassas bir biyobelirteç bulmak hem hastalığın patofizyolojik süreçlerini daha iyi anlayabilmek hem de hastalık henüz prodromal evredeyken teşhis koyup tedavi başlama imkanı açısından oldukça önemlidir. İdeal bir biyobelirteç non-invazif ya da minimal invazif olmalı, gerçekleştirilmesi kolay olmalı, ucuz ve tekrarlanabilir olmalıdır. Çalışmamızda kullandığımız plazma TSPO seviyesi ölçümü yalnızca periferik kan örneği alma işlemini gerektirdiğinden klinik pratikte kolaylıkla uygulanabilir, tekrarlanabilir ve aynı zamanda ucuz bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Görüntüleme teknikleri gibi pahalı ya da lomber ponksiyon gibi invazif prosedürler gerektirmemesi en büyük avantajıdır. Daha önce çeşitli psikiyatrik hasta gruplarında kan hücrelerinde TSPO seviyelerini araştıran birçok çalışma yapılmış ve büyük çoğunluğunda TSPO seviyelerinde değişiklik gözlenmiştir [136]. Söz konusu çalışmalarda trombositlerde, lenfositlerde ya da mononükleer kan hücrelerinde TSPO dansitesi ya da TSPO mRNA seviyeleri araştırılmıştır. Yaygın anksiyete bozukluğu [106, 138], majör depresyon [87, 110], şizofreni [87, 114], travma sonrası stres bozukluğu [108, 139], sosyal fobi [107], OKB [87, 140], premenstruel sendrom [141] gibi gruplarda TSPO seviyeleri çalışılmışken henüz AH grubunda çalışılmamış olması dikkatimizi çekmiştir. Bu alanda yapılan ilk çalışma olması çalışmamızı önemli kılmaktadır.

Hipotezimizi destekleyen mevcut verilerin ışığında çalışmamızı planlarken inflamasyondaki artışla paralel olacak şekilde AH’de hastalık şiddeti ve progresyonu ile plazma TSPO düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmasını bekliyorduk. Ancak beklentimizin aksine çalışmamızda subjektif unutkanlık, HBB ve erken evre AH grupları arasında plazma TSPO düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunamamıştır.

Katılımcıların eğitim durumları değerlendirildiğinde subjektif unutkanlık grubunda lise ve üstü eğitim alan kişi yüzdesi %56.3 iken bu oran HBB grubunda %25.9 ve AH grubunda %13.8 idi. Her üç grup eğitim durumları açısından kıyaslandığında subjektif unutkanlık grubunda eğitim düzeyi diğer gruplara oranla anlamlı olarak yüksekti

($X^2=21.918$, $df=8$, $p=0.005$). Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, eğitim durumu ve kognitif rezervle AH arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Bir çalışmada ilerleyen yaşla birlikte, eğitim yılı fazla olan ve yüksek bilişsel rezerve sahip kişilerin AH ile ilişkili BOS biyobelirteçlerinde bilişsel rezervi düşük bireylere kıyasla belirgin düşüklük saptanmıştır [142]. Çalışmamıza yalnızca nöropsikolojik testleri yapabilecek düzeyde eğitim seviyesi olan kişileri almış olmamız ve dolayısıyla testleri yapamayan kişilerin araştırmaya dahil edilmemiş olması araştırma sonuçlarını etkilemiş olabilir, bu nedenle TSPO düzeyi ile kognitif rezervler arasındaki ilişkiyi sağlıklı şekilde yansıtmıyor olabilir. Nöroinflamasyon ile bilişsel işlevler arasındaki negatif korelasyon göz önüne alınırsa, çalışmaya dahil etmediğimiz testleri yapamayan kişilerin TSPO düzeylerinin daha düşük olabileceği düşünülebilir.

Korelasyon analizlerinde plazma TSPO düzeyi ile sözel bellek süreçleri testinin öğrenme puanı arasında subjektif unutkanlık ($p=0.046$) ve HBB ($p=0.020$) gruplarında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca erken evre AH grubunda plazma TSPO düzeyi ile mantıksal bellek testi-2 arasında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0.008$). Bu bulgu TSPO ekspresyonunun mevcut literatürde belirtildiği üzere bilişsel kötüleşmeyle doğru orantılı olduğunu düşündürmektedir. Ancak diğer bilişsel test puanlarıyla TSPO düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır.

Gruplar arasında TSPO seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmayışı birkaç şekilde yorumlanabilir. Birincisi, bu bulgudan yola çıkılarak TSPO ekspresyonu değişikliklerinin AH patofizyolojisinde yeri olmadığı ya da en azından hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı sonucuna varılabilir. Ancak bu sonuç daha önce hastalık şiddetiyle TSPO ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulan radyoligand çalışmalarının sonuçlarıyla çelişmektedir. Bununla birlikte söz konusu görüntüleme çalışmalarına benzer birkaç çalışmada AH tanısı ve şiddeti ile TSPO seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır [143, 144]. Ayrıca radyoligand PET çalışmalarının birçoğunun 15'i geçmeyen hasta gruplarından oluştuğu ve bunun da istatistiksel hatalara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. TSPO ekspresyonunda anlamlı artış saptayan çalışmaların yazarları bu durumdan diğer araştırmacıların kullandıkları voxel tabanlı analiz sistemleri gibi metodolojik yöntemleri sorumlu tutmuş ya da kullandıkları radyoligandların yeterince duyarlı olmadığını savunmuşlardır.

İkincisi, bu çalışmada TSPO seviyeleri periferik kan örneğinden çalışılmıştır. Demans hastalığında asıl patoloji beyin dokusunda olduğundan, plazma düzeyini

incelemek çalışmamız için dezavantaj oluşturmaktadır. Her ne kadar BOS'un kan dolaşımına emilmesi beyin hücreleri atıklarının periferik dolaşımında izlenmesine imkan verse de bulduğumuz sonuç gerçek mikrogial TSPO ekspresyonunu yansıtmıyor olabilir. TSPO böbrekler, karaciğer, nazal epitel, kalp, akciğerler, adrenal bez, gonadlar gibi periferik dokularda ve hemapoetik hücrelerde de yaygın olarak ekprese edilmektedir. Bu dokulardaki TSPO ekspresyonu plazma TSPO seviyelerini etkileyerek araştırmamızın sonucunu değiştirmiş olabilir. Bu noktada belirtmeliyiz ki, çalışmamızda deneklerden eşzamanlı olarak BOS örneği alınarak BOS'taki TSPO düzeylerine bakılabilsen ortaya çıkan sonuçlar plazma TSPO düzeyleri karşılaştırılarak daha sağlıklı bir yargıya varılabilirdi. Bu alanda BOS ve beyin dokusunda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Üçüncüsü, çalışmamızda AH grubuna yalnızca daha önce AH tedavisi almamış erken evre Alzheimer demansı olan vakalar alınmıştır. Orta ve ileri evre AH vakalarının da çalışmaya dahil edilmesi durumunda plazma TSPO düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunup bulunmayacağı konusu belirsizliğini korumaktadır. Patolojik evrelendirme çalışmalarında gösterildiği üzere mikrogial aktivasyon amiloid birikimi başlayan beyin bölgelerinde başlamaktadır. Aslında mikrogial aktivasyonun gizil bir durum olduğu ve hastalığın ileri evrelerinde amiloid birikiminin klinik olarak ciddi belirtilere yol açtığı dönemlerde aşikar hale geldiği düşünülmektedir. Çalışmamızı dizayn ederken AH tedavisine yönelik ilaç kullanımının mikrogial aktivasyonu ve dolayısıyla TSPO ekspresyonunu etkileyebileceğini düşünerek tedavinin kafa karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla tedavi almakta olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Orta ve ileri evre Alzheimer hastalığı olup daha önce tedavi almamış hasta grubunu toplamak nispeten zor olacağı için yeni tanı almış ve daha önce tedavi görmemiş erken evre hasta grubunu tercih etmiş olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Çalışma sonucumuzu etkileyebilecek bir diğer faktör hasta gruplarımızdaki sigara kullanım profilidir. Sigara kullanımının serbest radikal maruziyetine ve oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir [145]. Çeşitli çalışmalarda yüksek ve uzun süreli sigara kullanımının bilişsel bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir [146]. Katılımcıların alışkanlıkları incelendiğinde sigara kullanımı oranı subjektif unutkanlık grubunda %25, HBB grubunda %3,3 ve AH grubunda %20,7 idi. Sigara kullanımı subjektif unutkanlık ve AH gruplarında HBB grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p= 0.049$). TSPO

seviyelerinin HBB grubunda subjektif unutkanlık grubuna kıyasla daha yüksek olmasını beklerken yakın düzeylerde saptanmasının bir nedeni subjektif unutkanlık grubunda nörotoksik etkisi bilinen sigara kullanımının daha yüksek olması olabilir. Beklentimizin aksine AH grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek TSPO düzeyi saptanmamış olması ise AH'de inflamatuvar rezervlerin artık tükenme eğiliminde olduğu ihtimalini düşündürmektedir.

Öte yandan çalışmamız kesitsel bir çalışmadır, TSPO düzeylerinin AH tanı ve prognozunu belirlemedeki etki gücünü daha sağlıklı değerlendirebilmek için uzun süreli takip çalışmaları planlanmalıdır. Çalışmamızdaki subjektif unutkanlık ve HBB gruplarındaki katılımcıların uzunlamasına takipleri yapılabilsede, demansa dönüşüm saptananlarda başlangıç ve takip plazma TSPO düzeylerinin karşılaştırılması önemli bilgiler sağlayabilirdi. Aynı şekilde erken evre AH grubunun takip edilerek progresyon gösteren hastaların başlangıç ve takip TSPO seviyelerinin karşılaştırılması hastalığın seyri boyunca TSPO seviyelerinin gösterdiği değişiklikleri gözleme imkanı verebilirdi.

Çalışmamızda inflamasyonla ilişkili laboratuvar parametreleri bakımından her üç grup kıyaslandığında CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.161$). Çeşitli çalışmalarda AH olan bireylerin postmortem beyin dokuları incelendiğinde senil plaklar ve nörofibriler yumaklarda CRP gibi akut faz reaktanlarının konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir [147, 148]. Schmidt ve arkadaşlarının yaptıkları 25 yıllık bir takip çalışmasında orta yaşta artmış CRP düzeylerinin artmış demans riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [149]. Ancak bunun aksine CRP düzeyleri AH ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığında AH grubu lehine yükseklik saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur [150]. Çalışmamızda gruplar arasında inflamasyonu işaret eden CRP düzeylerinin farklı olmayışı yine inflamatuvar bir belirteç olan TSPO düzeylerinin de bu durumdan etkilenmiş olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızdaki gruplar eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) açısından kıyaslandığında HBB grubunda subjektif unutkanlık grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken ($p=0.008$), erken evre AH ile subjektif unutkanlık grubunda ($p=0.040$) ve erken evre AH ile HBB grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.877$). Bu bulgu inflamatuvar süreçlerin hastalığın preklinik döneminde pik yapıp hastalığın ilerlemesi ve klinik olarak manifest hale gelmesiyle birlikte inflamatuvar mediyatörlerin

tükenme eğilimine girebileceği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim Brosseron ve arkadaşlarının AH ve HBB grubunda 66 sitokin ya da inflamasyonla ilişkili proteinin kan ya da BOS seviyelerini karşılaştırdıkları derlemede IL-18, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve interferon γ uyarılabilir protein-10 (IP-10) gibi bir grup sitokinin özellikle HBB'den erken evre AH'ye geçiş döneminde pik yaptığı, daha sonra gerileme eğilimi gösterdiği, ileri evre AH'de ise kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark gözlenmediği rapor edilmiştir [69]. Söz konusu çalışmada gruplarda ESR seviyesi incelenmemiştir. 2013 ve 2015 tarihli iki farklı yerli çalışmada AH grubu ile sağlıklı kontroller arasında ESR açısından anlamlı fark saptanmamıştır [150, 151].

Bir önceki paragrafta belirtildiği üzere, Brosseron ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı, HBB ve AH gruplarında sitokin ve çeşitli inflamatuvar protein düzeylerinin araştırıldığı 118 çalışmanın incelendiği karşılaştırmalı analizde, AH'de sitokin düzeylerinin hastalık progresyonu boyunca temelde üç farklı motif gösterdiği gözlenmiştir: IL-2 veya IL-1- α gibi sitokinlerin yer aldığı birinci grupta bu sitokinlerin hastalık gidişatı boyunca düzeylerinin değişmediği, IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin hastalık süresince hafif ama sabit bir yükseliş gösterdiği ve daha önce bahsettiğimiz gibi IL-18, MCP-1, IP-10 gibi sitokinlerin HBB'den AH'ye geçiş dönemi ve hafif evre AH'de en yüksek düzeylere ulaştığı, hastalığın ilerleyen evrelerinde de normal düzeylere gerilediği bildirilmiştir. Çalışmamız AH spektrumunda plazma TSPO düzeylerini inceleyen ilk çalışma olduğundan TSPO'nun kategorizasyonu daha geniş ve homojen gruplarda yürütülecek ileri araştırmalarla desteklenerek belirlenmelidir.

Son olarak belirtmek gerekir ki çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, bellek yakınması olmayan sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemiş olması önemli bir kısıtlılıktır. İkincisi, eşzamanlı BOS TSPO düzeylerine bakılarak periferik salınımın karıştırıcı faktör olması ihtimali ortadan kaldırılabilirdi. Üçüncü olarak, izlem çalışması olarak planlansaydı TSPO'nun AH sürecindeki değişimi daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilirdi. Bildiğimiz kadarıyla daha önce AH spektrumundaki bireylerde plazma TSPO düzeylerinin incelendiği bir çalışma olmaması bulduğumuz sonuçların yorumlanmasında kısıtlılığa yol açmıştır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Plazma TSPO düzeyleri açısından subjektif unutkanlık, HBB ve erken evre AH grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Periferik TSPO ekspresyonunun karıştırıcı etkisi, katılımcıların sigara kullanım profilleri, çalışmaya yalnızca nöropsikolojik testleri yapabilecek eğitim seviyesindeki katılımcıların alınması, orta ve ileri evre demansların dahil edilmemiş olması gibi faktörler çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.
- Plazma TSPO düzeyi ile sözel bellek süreçleri testinin öğrenme puanı arasında subjektif unutkanlık ve HBB gruplarında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca erken evre AH grubunda plazma TSPO düzeyi ile mantıksal bellek testi-2 arasında anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular TSPO ekspresyonunun mevcut literatürde belirtildiği üzere bilişsel kötüleşmeyle doğru orantılı olduğunu düşündürmüştür.
- Gruplar arasında DM, KVH ve inflamatuvar hastalıklar gibi parametreler açısından anlamlı fark olmaması bu parametrelerin karıştırıcı faktör olmasını engellemiştir.
- Benzer çalışma dizaynı daha geniş ve homojen örneklemelerle tekrarlanabilir, yaş eşleşmeli kontrol grubu araştırmaya dahil edilebilir.
- TSPO düzeylerinin AH progresyonundaki seyrini daha iyi gözlemlemek amacıyla sağlıklı kontrol grubu, subjektif unutkanlık, HBB, erken ve orta evre AH grupları ile izlem çalışmaları yapılabilir.
- TSPO'nun AH patofizyolojisindeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için benzer gruplarda BOS seviyeleri bakılabilir.
- TSPO ligandları AH tedavisinde umut vadeden potansiyel ajanlardır.
- Subjektif unutkanlık grubunda yaş ortalaması AH grubuna göre daha düşük bulunmuştur.
- Sigara içme oranları subjektif unutkanlık ve AH grubunda HBB grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır.
- Subjektif unutkanlık grubunda eğitim düzeyi diğer gruplara kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Villemagne, V.L., et al., *Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study*. The Lancet Neurology, 2013. **12**(4): p. 357-367.
2. Jessen, F., et al., *AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment*. Alzheimer's & Dementia, 2014. **10**(1): p. 76-83.
3. Heneka, M.T., et al., *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(4): p. 388-405.
4. Heppner, F.L., R.M. Ransohoff, and B. Becher, *Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease*. Nature Reviews Neuroscience, 2015. **16**(6): p. 358-372.
5. Rupprecht, R., et al., *Translocator protein (18 kDa)(TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders*. Nature reviews Drug discovery, 2010. **9**(12): p. 971-988.
6. Jessen, F., et al., *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia, 2014. **10**(6): p. 844-852.
7. Dik, M., et al., *Memory complaints and APOE- ϵ 4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly*. Neurology, 2001. **57**(12): p. 2217-2222.
8. van Oijen, M., et al., *Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, 2007. **3**(2): p. 92-97.
9. Reisberg, B., et al., *Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment*. Alzheimer's & Dementia, 2010. **6**(1): p. 11-24.
10. Slavin, M.J., et al., *Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2010. **18**(8): p. 701-710.
11. Buckley, R., et al., *Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age*. International Psychogeriatrics, 2013. **25**(8): p. 1307-1315.

12. Stogmann, E., et al., *Activities of daily living and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, Mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2016. **49**(4): p. 1043-1050.
13. Comijs, H., et al., *Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics: a 6-year follow-up study*. Journal of affective disorders, 2002. **72**(2): p. 157-165.
14. Mitchell, A., et al., *Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2014. **130**(6): p. 439-451.
15. Hong, Y.J., et al., *Predictors of clinical progression of subjective memory impairment in elderly subjects: data from the Clinical Research Centers for Dementia of South Korea (CREDOS)*. Dementia and geriatric cognitive disorders, 2015. **40**(3-4): p. 158-165.
16. Kryscio, R.J., et al., *Self-reported memory complaints Implications from a longitudinal cohort with autopsies*. Neurology, 2014. **83**(15): p. 1359-1365.
17. van Harten, A.C., et al., *Cerebrospinal fluid A β 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints*. Alzheimer's & dementia, 2013. **9**(5): p. 481-487.
18. Peter, J., et al., *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment*. Alzheimer's Dement, 2014. **10**(1): p. 99-108.
19. Scheef, L., et al., *Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment*. Neurology, 2012. **79**(13): p. 1332-1339.
20. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. Journal of internal medicine, 2004. **256**(3): p. 183-194.
21. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia, 2011. **7**(3): p. 270-279.

22. Langa, K.M. and D.A. Levine, *The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review*. *Jama*, 2014. **312**(23): p. 2551-2561.
23. Janoutová, J., et al., *Is Mild Cognitive Impairment a Precursor of Alzheimer's Disease? Short Review*. *Central European journal of public health*, 2015. **23**(4): p. 365.
24. FOLLOWED, I., *HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK SÜRECİ NASIL İZLENMELİ? ÖZ*.
25. Frank, A.R. and R.C. Petersen, *Mild cognitive impairment*. *Handbook of clinical neurology*, 2008. **89**: p. 217-221.
26. Meyer, J.S., et al., *Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging*. *Journal of the neurological sciences*, 2002. **201**(1): p. 19-25.
27. Alexopoulos, P., et al., *Do all patients with mild cognitive impairment progress to dementia?* *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006. **54**(6): p. 1008-1010.
28. Wada-Isoe, K., et al., *Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the rural island town of Ama-cho, Japan*. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 2012. **2**(1): p. 190-199.
29. Tokuchi, R., et al., *Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition*. *Journal of the neurological sciences*, 2014. **346**(1): p. 288-292.
30. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2011: Nobel Tıp Kitapları.
31. Association, A.s., *2012 Alzheimer's disease facts and figures*. *Alzheimer's & Dementia*, 2012. **8**(2): p. 131-168.
32. Birliği, A.P., *DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı*. E Köroğlu (Çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013. **158**.
33. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2013: Cambridge university press.

34. Kamboh, M.I., *Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease*. Annals of human genetics, 2004. **68**(4): p. 381-404.
35. Hardy, J. and D.J. Selkoe, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*. science, 2002. **297**(5580): p. 353-356.
36. ELMACI, N.T., *Alzheimer hastalığının patofizyolojisi*. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2012. **5**(3): p. 7-10.
37. Hollingworth, P., et al., *Alzheimer's disease genetics: current knowledge and future challenges*. International journal of geriatric psychiatry, 2011. **26**(8): p. 793-802.
38. Glenner, G.G. and C.W. Wong, *Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein*. Biochemical and biophysical research communications, 1984. **122**(3): p. 1131-1135.
39. Corder, E., et al., *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science, 1993. **261**(5123): p. 921-923.
40. Carrasquillo, M.M., et al., *Replication of CLU, CR1, and PICAM associations with alzheimer disease*. Archives of neurology, 2010. **67**(8): p. 961-964.
41. Guerreiro, R., et al., *TREM2 variants in Alzheimer's disease*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(2): p. 117-127.
42. Blennow, K., et al., *Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease*. Nature Reviews Neurology, 2010. **6**(3): p. 131-144.
43. Galasko, D., et al., *High cerebrospinal fluid tau and low amyloid β 42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype*. Archives of neurology, 1998. **55**(7): p. 937-945.
44. Hansson, O., et al., *Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(3): p. 228-234.
45. Visser, P.J., et al., *Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild*

- cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study.* The Lancet Neurology, 2009. **8**(7): p. 619-627.
46. Overk, C.R. and E. Masliah, *Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease.* Biochemical pharmacology, 2014. **88**(4): p. 508-516.
 47. Díez-Guerra, F.J., *Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity.* IUBMB life, 2010. **62**(8): p. 597-606.
 48. Brinkmalm, A., et al., *SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease.* Molecular neurodegeneration, 2014. **9**.
 49. Frisoni, G.B., et al., *The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease.* Nature Reviews Neurology, 2010. **6**(2): p. 67-77.
 50. Frisoni, G.B., et al., *Imaging markers for Alzheimer disease Which vs how.* Neurology, 2013. **81**(5): p. 487-500.
 51. Minoshima, S., et al., *Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease.* Annals of neurology, 1997. **42**(1): p. 85-94.
 52. Herholz, K. and K. Ebmeier, *Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease.* The Lancet Neurology, 2011. **10**(7): p. 667-670.
 53. Irizarry, M.C., *Biomarkers of Alzheimer disease in plasma.* NeuroRx, 2004. **1**(2): p. 226-234.
 54. Parkhurst, C.N., et al., *Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor.* Cell, 2013. **155**(7): p. 1596-1609.
 55. Krstic, D. and I. Knuesel, *Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease.* Nature Reviews Neurology, 2013. **9**(1): p. 25-34.
 56. Hickman, S.E., E.K. Allison, and J. El Khoury, *Microglial dysfunction and defective β -amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice.* Journal of Neuroscience, 2008. **28**(33): p. 8354-8360.

57. Leissring, M.A., et al., *Enhanced proteolysis of β -amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death*. *Neuron*, 2003. **40**(6): p. 1087-1093.
58. Yan, P., et al., *Matrix metalloproteinase-9 degrades amyloid- β fibrils in vitro and compact plaques in situ*. *Journal of Biological Chemistry*, 2006. **281**(34): p. 24566-24574.
59. El Khoury, J., et al., *Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease*. *Nature medicine*, 2007. **13**(4): p. 432-438.
60. Mantovani, A., et al., *Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes*. *Trends in immunology*, 2002. **23**(11): p. 549-555.
61. Bradshaw, E.M., et al., *CD33 Alzheimer's disease locus: altered monocyte function and amyloid biology*. *Nature neuroscience*, 2013. **16**(7): p. 848-850.
62. Lim, S.L., C.J. Rodriguez-Ortiz, and M. Kitazawa, *Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease*. *Microbes and Infection*, 2015. **17**(8): p. 549-556.
63. Yamanaka, M., et al., *PPAR γ /RXR α -induced and CD36-mediated microglial amyloid- β phagocytosis results in cognitive improvement in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice*. *Journal of Neuroscience*, 2012. **32**(48): p. 17321-17331.
64. Medeiros, R. and F.M. LaFerla, *Astrocytes: conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony*. *Experimental neurology*, 2013. **239**: p. 133-138.
65. Terwel, D., et al., *Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial A β phagocytosis*. *Journal of Neuroscience*, 2011. **31**(19): p. 7049-7059.
66. Zhao, J., T. O'Connor, and R. Vassar, *The contribution of activated astrocytes to A β production: implications for Alzheimer's disease pathogenesis*. *Journal of neuroinflammation*, 2011. **8**(1): p. 150.

67. Lue, L.F., et al., *Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro*. *Glia*, 2001. **35**(1): p. 72-79.
68. İRKEÇ, C. and B. KOÇER, *Alzheimer Hastalığı'nda İmmün Sistem Değişiklikleri*. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*, 2003. **1**(1): p. 44-48.
69. Brosseron, F., et al., *Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview*. *Molecular neurobiology*, 2014. **50**(2): p. 534-544.
70. Johnstone, M., A.J. Gearing, and K.M. Miller, *A central role for astrocytes in the inflammatory response to β -amyloid; chemokines, cytokines and reactive oxygen species are produced*. *Journal of neuroimmunology*, 1999. **93**(1): p. 182-193.
71. Smits, H.A., et al., *Amyloid- β -induced chemokine production in primary human macrophages and astrocytes*. *Journal of neuroimmunology*, 2002. **127**(1): p. 160-168.
72. Xia, M., et al., *Immunohistochemical study of the β -chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains*. *The American journal of pathology*, 1998. **153**(1): p. 31-37.
73. Strohmeyer, R., et al., *Association of factor H of the alternative pathway of complement with agrin and complement receptor 3 in the Alzheimer's disease brain*. *Journal of neuroimmunology*, 2002. **131**(1): p. 135-146.
74. Vodovotz, Y., et al., *Inducible nitric oxide synthase in tangle-bearing neurons of patients with Alzheimer's disease*. *Journal of Experimental Medicine*, 1996. **184**(4): p. 1425-1433.
75. Mackenzie, I.R. and D.G. Munoz, *Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging*. *Neurology*, 1998. **50**(4): p. 986-990.
76. Choi, S.-H. and F. Bosetti, *Cyclooxygenase-1 null mice show reduced neuroinflammation in response to β -amyloid*. *Aging*, 2009. **1**(2): p. 234.
77. Perry, V.H., C. Cunningham, and C. Holmes, *Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration*. *Nature Reviews Immunology*, 2007. **7**(2): p. 161-167.

78. Papadopoulos, V., et al., *Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function*. Trends in pharmacological sciences, 2006. **27**(8): p. 402-409.
79. Papadopoulos, V., J. Liu, and M. Culty, *Is there a mitochondrial signaling complex facilitating cholesterol import?* Molecular and cellular endocrinology, 2007. **265**: p. 59-64.
80. Chauveau, F., et al., *Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [11C] PK11195 challengers*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008. **35**(12): p. 2304-2319.
81. Miyoshi, M., et al., *Quantitative analysis of peripheral benzodiazepine receptor in the human brain using PET with 11C-AC-5216*. Journal of Nuclear Medicine, 2009. **50**(7): p. 1095-1101.
82. Girard, C., et al., *Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. **105**(51): p. 20505-20510.
83. Da Settimo, F., et al., *Anxiolytic-like effects of N, N-dialkyl-2-phenylindol-3-ylglyoxylamides by modulation of translocator protein promoting neurosteroid biosynthesis*. Journal of medicinal chemistry, 2008. **51**(18): p. 5798-5806.
84. Rupprecht, R., et al., *Translocator protein (18 kD) as target for anxiolytics without benzodiazepine-like side effects*. Science, 2009. **325**(5939): p. 490-493.
85. Lacapere, J.-J. and V. Papadopoulos, *Peripheral-type benzodiazepine receptor: structure and function of a cholesterol-binding protein in steroid and bile acid biosynthesis*. Steroids, 2003. **68**(7): p. 569-585.
86. Casellas, P., S. Galiegue, and A.S. Basile, *Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function*. Neurochemistry international, 2002. **40**(6): p. 475-486.
87. Gavish, M., et al., *Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor*. Pharmacological reviews, 1999. **51**(4): p. 629-650.

88. Hirsch, J.D., et al., *Mitochondrial benzodiazepine receptors mediate inhibition of mitochondrial respiratory control*. *Molecular pharmacology*, 1989. **35**(1): p. 157-163.
89. Corsi, L., E. Geminiani, and M. Baraldi, *Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) new insight in cell proliferation and cell differentiation review*. *Current clinical pharmacology*, 2008. **3**(1): p. 38-45.
90. Veenman, L., V. Papadopoulos, and M. Gavish, *Channel-like functions of the 18-kDa translocator protein (TSPO): regulation of apoptosis and steroidogenesis as part of the host-defense response*. *Current pharmaceutical design*, 2007. **13**(23): p. 2385-2405.
91. Edison, P., et al., *Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: An [11C](R) PK11195-PET and [11C] PIB-PET study*. *Neurobiology of disease*, 2008. **32**(3): p. 412-419.
92. Yasuno, F., et al., *Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [11 C] DAA1106*. *Biological psychiatry*, 2008. **64**(10): p. 835-841.
93. Papadopoulos, V., et al., *Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and neurological disorders*. *Neuroscience*, 2006. **138**(3): p. 749-756.
94. Cagnin, A., et al., *In vivo detection of microglial activation in frontotemporal dementia*. *Annals of neurology*, 2004. **56**(6): p. 894-897.
95. Vowinckel, E., et al., *PK11195 binding to the peripheral benzodiazepine receptor as a marker of microglia activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis*. *Journal of neuroscience research*, 1997. **50**(2): p. 345-353.
96. Versijpt, J., et al., *Microglial imaging with positron emission tomography and atrophy measurements with magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: a correlative study*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2005. **11**(2): p. 127-134.
97. Pavese, N., et al., *Microglial activation correlates with severity in Huntington disease A clinical and PET study*. *Neurology*, 2006. **66**(11): p. 1638-1643.

98. Turner, M., et al., *Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [¹¹C](R)-PK11195 positron emission tomography study*. *Neurobiology of disease*, 2004. **15**(3): p. 601-609.
99. Ouchi, Y., et al., *Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease*. *Annals of neurology*, 2005. **57**(2): p. 168-175.
100. Gerhard, A., et al., *In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease*. *Neurobiology of disease*, 2006. **21**(2): p. 404-412.
101. Gerhard, A., et al., *Evolution of microglial activation in patients after ischemic stroke: a [¹¹C](R)-PK11195 PET study*. *Neuroimage*, 2005. **24**(2): p. 591-595.
102. Moustafa, R. and J.C. Baron, *Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery*. *British journal of pharmacology*, 2008. **153**(S1).
103. Venneti, S., et al., *The high affinity peripheral benzodiazepine receptor ligand DAA1106 binds specifically to microglia in a rat model of traumatic brain injury: implications for PET imaging*. *Experimental neurology*, 2007. **207**(1): p. 118-127.
104. Nudmamud, S., et al., *Stress, anxiety and peripheral benzodiazepine receptor mRNA levels in human lymphocytes*. *Life sciences*, 2000. **67**(18): p. 2221-2231.
105. Nakamura, K., et al., *Peripheral-type benzodiazepine receptors on platelets are correlated with the degrees of anxiety in normal human subjects*. *Psychopharmacology*, 2002. **162**(3): p. 301.
106. Rocca, P., et al., *Peripheral benzodiazepine receptor messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalized anxiety disorder patients*. *Biological psychiatry*, 1998. **43**(10): p. 767-773.
107. Johnson, M.R., et al., *Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia*. *Biological psychiatry*, 1998. **43**(4): p. 306-309.
108. Gavish, M., et al., *Altered platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in posttraumatic stress disorder*. *Neuropsychopharmacology*, 1996. **14**(3): p. 181-186.

109. Pini, S., et al., *Peripheral-type benzodiazepine receptor binding sites in platelets of patients with panic disorder associated to separation anxiety symptoms*. *Psychopharmacology*, 2005. **181**(2): p. 407-411.
110. Weizman, A., et al., *Platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in major depression*. *Journal of affective disorders*, 1995. **33**(4): p. 257-261.
111. Chelli, B., et al., *Platelet 18 kDa translocator protein density is reduced in depressed patients with adult separation anxiety*. *European Neuropsychopharmacology*, 2008. **18**(4): p. 249-254.
112. Abelli, M., et al., *Reductions in platelet 18-kDa translocator protein density are associated with adult separation anxiety in patients with bipolar disorder*. *Neuropsychobiology*, 2010. **62**(2): p. 98-103.
113. Soreni, N., et al., *Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in adolescent inpatients with repeated suicide attempts*. *Biological psychiatry*, 1999. **46**(4): p. 484-488.
114. Ritsner, M., et al., *Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in persistently violent schizophrenia patients*. *Journal of psychiatric research*, 2003. **37**(6): p. 549-556.
115. Takano, A., et al., *Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C] DAA1106*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010. **13**(7): p. 943-950.
116. Ji, B., et al., *Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies*. *Journal of Neuroscience*, 2008. **28**(47): p. 12255-12267.
117. Bordet, T., et al., *Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007. **322**(2): p. 709-720.
118. Bordet, T., et al., *Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-*

- induced neuropathy*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008. **326**(2): p. 623-632.
119. Giatti, S., et al., *Neuroprotective effects of a ligand of translocator protein-18kDa (Ro5-4864) in experimental diabetic neuropathy*. Neuroscience, 2009. **164**(2): p. 520-529.
120. Kreisl, W.C., et al., *11 C-PBR28 binding to translocator protein increases with progression of Alzheimer's disease*. Neurobiology of aging, 2016. **44**: p. 53-61.
121. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research, 1975. **12**(3): p. 189-198.
122. Güngen, C., et al., *Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliđi*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2002. **13**: p. 273-281.
123. Mattis, S., *Dementia rating scale (DRS)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1988.
124. Yesavage, J.A. and J.I. Sheikh, *9/Geriatric depression scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version*. Clinical gerontologist, 1986. **5**(1-2): p. 165-173.
125. Ertan, T., E. Eker, and V. Şar, *Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği*. Nöropsikiyatri arşivi, 1997. **34**(1): p. 62-71.
126. Hachinski, V.C., et al., *Cerebral blood flow in dementia*. Archives of neurology, 1975. **32**(9): p. 632-637.
127. Tanör, Ö.Ö., *Öktem sözel bellek süreçleri testi. (Öktem-SBST) el kitabı*. 2011, Türk Psikologlar Derneđi.
128. Karakaş, S., et al., *Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik*. Klinik Psikiyatri, 1999. **2**(2): p. 75-88.
129. Kaufman, A.S., *Test Review: Wechsler, D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised*. New York: Psychological Corporation, 1981. Journal of Psychoeducational Assessment, 1983. **1**(3): p. 309-313.

130. Mesulam, M., *Davranışsal ve kognitif nörolojinin ilkeleri*. İstanbul: Yelkovan Yayınları, 2004.
131. Goodglass, H., E. Kaplan, and B. Barresi, *The assessment of aphasia and related disorders*. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
132. Royall, D.R., et al., *Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods*. The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 1999. **54**(5): p. P328-P333.
133. DUMAN, B., et al., *Yaşlılık Çağı Depresyonu ve Hafif Bilişsel Bozukluğu Olan Hastalarda Öznel Bellek Yakınmaları ile Nesnel Bellek Bozukluklarının Karşılaştırılması*.
134. Rosser, A. and J.R. Hodges, *Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1994. **57**(11): p. 1389-1394.
135. Isaacs, B. and A.J. Akhtar, *The set test: a rapid test of mental function in old people*. Age and ageing, 1972. **1**(4): p. 222-226.
136. Da Pozzo, E., B. Costa, and C. Martini, *Translocator protein (TSPO) and neurosteroids: implications in psychiatric disorders*. Current molecular medicine, 2012. **12**(4): p. 426-442.
137. Cagnin, A., et al., *In-vivo measurement of activated microglia in dementia*. The Lancet, 2001. **358**(9280): p. 461-467.
138. Chiu, S., et al., *Inverse agonist binding of peripheral benzodiazepine receptors in anxiety disorder*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2001. **251**(3): p. 136-140.
139. Dell'Osso, L., et al., *Lifetime manic-hypomanic symptoms in post-traumatic stress disorder: Relationship with the 18 kDa mitochondrial translocator protein density*. Psychiatry research, 2010. **177**(1): p. 139-143.
140. Rocca, P., et al., *Lymphocyte peripheral benzodiazepine receptor mRNA decreases in obsessive-compulsive disorder*. European Neuropsychopharmacology, 2000. **10**(5): p. 337-340.

141. Daly, R.C., et al., *Effects of gonadal steroids on peripheral benzodiazepine receptor density in women with PMS and controls*. *Psychoneuroendocrinology*, 2001. **26**(6): p. 539-549.
142. Almeida, R.P., et al., *Cognitive Reserve Modifies Age-Related Alterations in CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease*. *JAMA neurology*, 2015. **72**(6): p. 699.
143. Schuitemaker, A., et al., *Microglial activation in Alzheimer's disease: an (R)-[11 C] PK11195 positron emission tomography study*. *Neurobiology of aging*, 2013. **34**(1): p. 128-136.
144. Wiley, C.A., et al., *Carbon 11–Labeled Pittsburgh Compound B and Carbon 11–Labeled (R)-PK11195 Positron Emission Tomographic Imaging in Alzheimer Disease*. *Archives of neurology*, 2009. **66**(1): p. 60-67.
145. Cano, M., et al., *Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration*. *Vision research*, 2010. **50**(7): p. 652-664.
146. Anstey, K.J., et al., *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. *American journal of epidemiology*, 2007. **166**(4): p. 367-378.
147. Duong, T., M. Nikolaeva, and P.J. Acton, *C-reactive protein-like immunoreactivity in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease*. *Brain research*, 1997. **749**(1): p. 152-156.
148. Iwamoto, N., et al., *Demonstration of CRP immunoreactivity in brains of Alzheimer's disease: immunohistochemical study using formic acid pretreatment of tissue sections*. *Neuroscience letters*, 1994. **177**(1): p. 23-26.
149. Schmidt, R., et al., *Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the Honolulu-Asia aging study*. *Annals of neurology*, 2002. **52**(2): p. 168-174.
150. KIZILARSLANOĞLU, M.C., et al., *Alzheimer disease, inflammation, and novel inflammatory marker: resistin*. *Turkish journal of medical sciences*, 2015. **45**(5): p. 1040-1046.

151. Cankurtaran, M., et al., *Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2013. **33**(4): p. 1051-1058.



8. EKLER

EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:

Cinsiyeti: 1. Kadın 2. Erkek

Doğum yeri:

Yaşı:

Medeni durum: 1.Evli 2.Bekar 3.Dul

Çocuk: var/yok

Kardeşlerinin sayısı:

Eğitimi: 1.Yok 2.Okur yazar 3.İlköğretim 4.Lise mezunu 5.Yüksekokul-Üniversite mezunu

Çalışma durumu: 1.Halen çalışıyor 2. Çalışmıyor

Sigara kullanımı: 0. Yok 1. Var

Kronik alkol kullanımı: 0. Yok 1.Var

Ailede psikiyatrik hastalık mevcudiyeti: 0. Yok 1. Var

Varsa hangi hastalık:

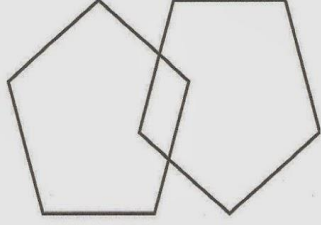
Psikotrop ilaç kullanıyor mu? 0.Yok 1.Var

Kullanıyorsa uygulanan psikiyatrik tedavinin şekli - süresi:

Kendisinde bulunan diğer tıbbi hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

EK 2. STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Standardize Mini Mental Test					
Ad/Soyad	:	_____	Tarih	:	_____
Yaş	:	_____	Eğitim (yıl)	:	_____
Aktif El:	:	_____	Meslek	:	_____
	:	_____	Toplam puan	:	_____
YÖNELİM (Toplam puan 10)					
Hangi yıl içindeyiz <input type="checkbox"/>					
Hangi mevsimdeyiz <input type="checkbox"/>					
Hangi aydayız <input type="checkbox"/>					
Bugün ayın kaçı <input type="checkbox"/>					
Hangi gündeysiniz <input type="checkbox"/>					
Hangi ülkede yaşıyoruz <input type="checkbox"/>					
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız <input type="checkbox"/>					
Şu an bulunduğunuz semt neresidir <input type="checkbox"/>					
Şu an bulunduğunuz bina neresidir <input type="checkbox"/>					
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız <input type="checkbox"/>					
KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)					
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanırın) Her doğru isim 1 puan <input type="checkbox"/>					
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)					
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) <input type="checkbox"/>					
HATIRLAMA (Toplam puan 3)					
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise) <input type="checkbox"/>					
LİSAN (Toplam puan 9)					
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) <input type="checkbox"/>					
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan <input type="checkbox"/>					
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan. <input type="checkbox"/>					
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (aşağıda) <input type="checkbox"/>					
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) <input type="checkbox"/>					
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizim (aşağıda) (1 puan) <input type="checkbox"/>					
GÖZLERİNİZİ KAPATIN					
					

EK 3. KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Gündelik problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür.
Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir.	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans görülür.

EK 4. GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Geçen hafta kendinizi nasıl hissettiniz? Buna göre aşağıdaki sorulara en doğru cevapları veriniz.	
1. Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	Evet/Hayır
2. Faaliyet ve ilgilerinizin çoğunu bıraktınız mı?	Evet/Hayır
3. Hayatınızın anlamsız olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet/Hayır
4. Sıklıkla canınız sıkın mıdır?	Evet/Hayır
5. Gelecekte ümitli misiniz?	Evet/Hayır
6. Sizi rahatsız eden ve kafanızdan bir türlü atamadığınız düşünceler var mı?	Evet/Hayır
7. Keyfiniz çoğu zaman yerinde mi?	Evet/Hayır
8. Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korku yaşıyor musunuz?	Evet/Hayır
9. Kendinizi çoğu zaman mutlu hisseder misiniz?	Evet/Hayır
10. Sıklıkla çaresiz hisseder misiniz?	Evet/Hayır
11. Sıklıkla huzursuz ve yerinde duramaz olur musunuz?	Evet/Hayır
12. Dışarı çıkıp değişik şeyler yapmaktansa, evde kalmayı mı tercih edersiniz?	Evet/Hayır
13. Gelecekle ilgili olarak sık sık endişelenir misiniz?	Evet/Hayır
14. Birçok kişiye göre daha fazla unutkanlığınız var mı?	Evet/Hayır
15. Hayatta olmak sizin için güzel birşey mi?	Evet/Hayır
16. Çoğu zaman kederli ve üzgün müsünüz?	Evet/Hayır
17. Kendinizi oldukça değersiz buluyor musunuz?	Evet/Hayır
18. Geçmiş düşünmek canınızı oldukça sıkıyor mu?	Evet/Hayır
19. Hayat size oldukça heyecan verici geliyor mu?	Evet/Hayır
20. Yeni birşeylere kalkışmak size oldukça zor geliyor mu?	Evet/Hayır
21. Gücünüz kuvvetiniz yerinde mi?	Evet/Hayır
22. Durumunuz size ümitsiz geliyor mu?	Evet/Hayır
23. Çoğu insanın sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet/Hayır
24. Küçük şeyler sık sık canınızı sıkıyor mu?	Evet/Hayır
25. Sıklıkla ağlamaklı olur musunuz?	Evet/Hayır
26. Dikkatinizi toplamada güçlüğüünüz var mı?	Evet/Hayır
27. Sabahları yataktan kalkmak çok zor geliyor mu?	Evet/Hayır
28. Başkaları ile birlikte olmayı eskisi gibi istiyor musunuz?	Evet/Hayır
29. Kolayca karar verebiliyor musunuz?	Evet/Hayır
30. Eskisi kadar iyi düşünebiliyor musunuz?	Evet/Hayır

Not: 1., 5., 7., 9., 15., 19., 21., 28., 29., 30. sorulara verilen Evet cevapları 0, Hayır cevapları 1, diğer sorulara verilen cevapların kodlaması ters yönde. Toplam puan= 30, kesme değeri 13/14.

EK 5. HACHİNSKİ İSKEMİ SKALASI

	Puan
1. Ani başlangıç	2
2. Adım adım kötüleşme	1
3. Fluktuasyon gösteren gidiş	2
4. Noktürnal konfüzyon	1
5. Kişiliğin rölatif olarak korunması	1
6. Depresyon	1
7. Somatik yakınmalar	1
8. Emosyonel inkontinans	1
9. Hipertansiyon öyküsü*	1
10. İne öyküsü	2
11. Aterosklerozun varlığı	1
12. Fokal nörolojik semptomlar	2
13. Fokal nörolojik bulgular	2
Toplam	18

* Hipertansiyon nedeniyle önceden antihipertansif tedavi alıyor olması ya da o sırada kan basıncı 170/110 veya daha yüksek olması anlamındadır.



EK 6. SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ

ÖĞET ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ A LİSTESİ – SBST - A																		
TEKRAR SAYISI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	YANLIŞ PUANI	YANLIŞ / YANLIŞLIK PUANI	DOĞRU PUANI
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindî	Renk	Ev	Nehir			
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
TOPLAM																		
USB-G. Ç.																		
TANIMA																		
TOPLAM																		

DUVAR	ABLA	BOĞAZ
DAVUL	ANNE	BURUN
ZURNA	BABA	AĞIZ
PENCERE	AĞAÇ	HİNDİ
PERDE	ÇİÇEK	HOROZ
PİDE	BAHÇE	HENDEK
ZİL	EŞARP	RESİM
ZİNCİR	ŞAPKA	RENK
KAPI	KASKET	REKLAM
ÇAY	AY	ODA
KAHVE	AYVA	EL
KAHVALTI	GÜNEŞ	EV
OYUN	TARLA	DENİZ
OKUL	ÇİFTÇİ	NEHİR
ÖĞRETMEN	ÇİFTLİK	DERE

SBST – A PUANLARI	
Anlık Bellek Puanı	
Öğrenme Puanı	
Kritere Kaçınıcı Denemede Ulaşıldığı	
En Yüksek Öğrenme Puanı	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Perseverasyon Puanı	
Tutarsızlık Puanı	
İp Ucuyla Hatırlama Puanı	
USB - Kendiliğinden Hatırlama Puanı	
Tanıyarak Hatırlama Puanı	
TOPLAM Hatırlama Puanı	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanıma Puanı	
Zorunlu Seçimde Doğru Puanı	
Zorunlu Seçimde Yanlış Puanı	

EK 7. MANTIKSAL BELLEK TESTİ

WMS IV - MANTIKSAL HAFIZA

WMS IV - A HİKAYESİ

Kadıköy'de bir okulda hademe olarak çalışan bir hanım var; adı Ayşe Öztürk. Bu hanım
1 2 3 4 5 6
polis karakoluna başvuruyor ve "dün akşam" diyor "sokakta giderken, iki kişi
7 8 9 10 11
yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 240 liram vardı" diyor. Bu
12 13 14 15
hanımın dört küçük çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece
16 17 18 19 20
doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında
21 22 23
bağış toplamışlar.
24

WMS IV - MANTIKSAL HAFIZA

WMS IV - B HİKAYESİ

Kırım isimli bir Rus gemisi, pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış.
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi
10 11 12 13 14 15
kurtarılmış ve karaya çıkartılmış. Ertesi gün sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon
16 17 18 19 20 21 22
Limanı'na götürmüşler.
23 24

EK 8. STROOP TESTİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

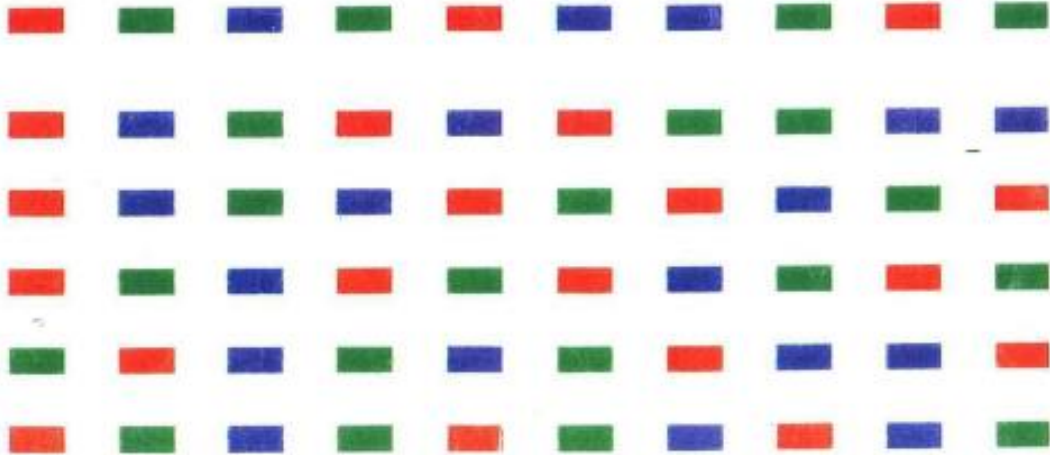
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



EK 9. SAYI MENZİLİ TESTİ

WMS - R DÜZ (→) VE TERS (←) SAYI MENZİLLERİ

Skor: →

629	5417	36925	918427	1285346	38295174
375	8396	69471	635482	2814975	59182647

Skor: ←

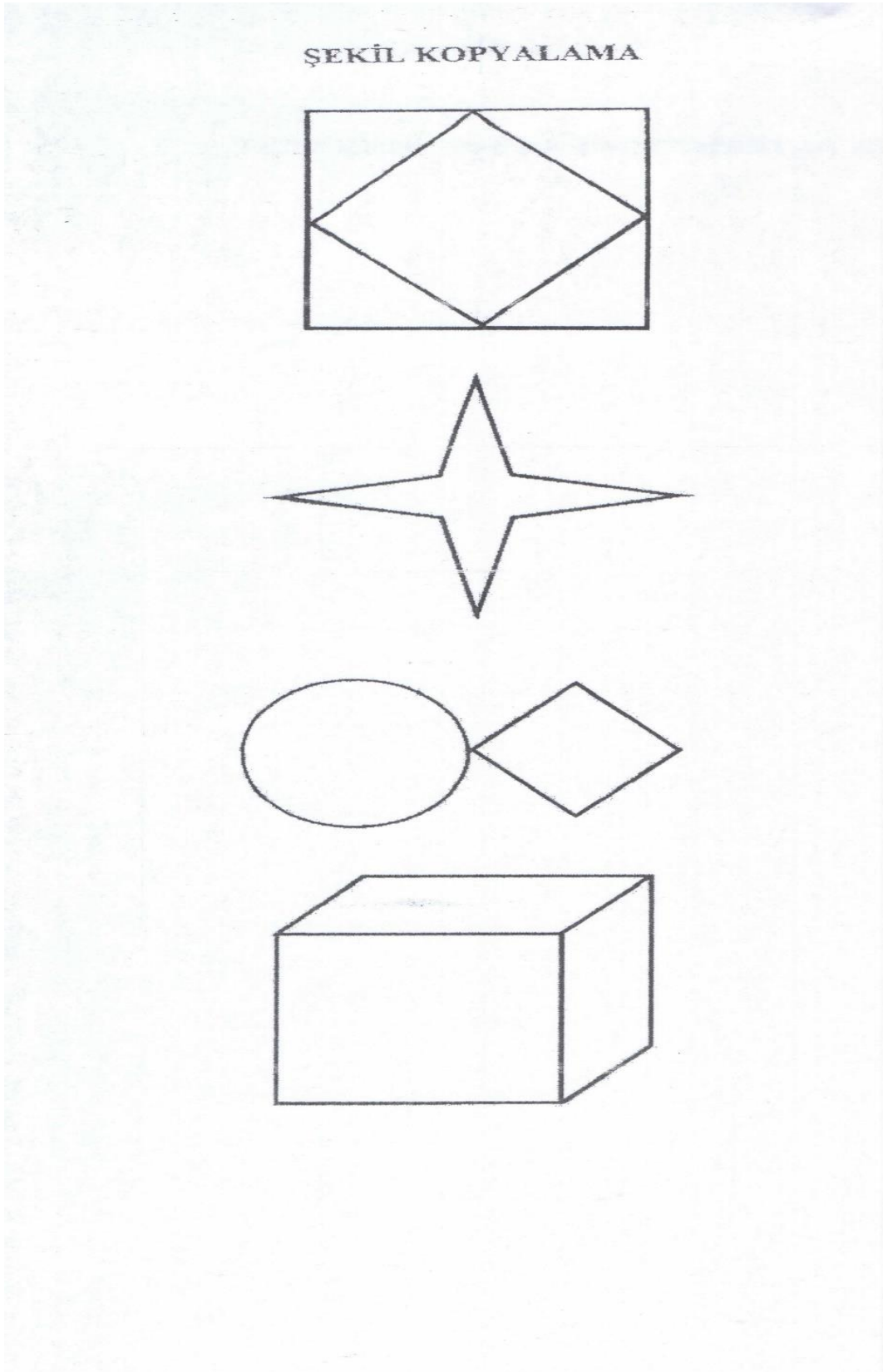
51	493	3814	62973	715286	4739128
38	526	1795	48527	831964	8129365

100	99	98	97	96	95	94	93	92	91
90	89								
80	79								
70	69								
60	59								
50	49								
40	39								
30	29								
20	19								
10	9								

EK 10. İKİLİ BENZERLİKLER TESTİ

<u>BENZERLİKLER(SOYUTLAMA)</u>	
Portakal-muz:	
Palto-elbise:	
Köpek-aslan:	
Balta-testere:	
Batı-kuzey:	
Göz-kulak:	
Hava-su:	
Masa-sandalye:	
Odun-ispirto:	
Yumurta-tohum:	
●Uçak-kuş (benzerlik):	
●Uçak-kuş (fark):	

EK 11. ŞEKİL KOPYALAMA TESTİ



EK 12. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

1) Hafif Evre Alzheimer Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Subjektif Unutkanlığı Olan Yaşlı Hastalarda Mitokondrial Translokator Protein Düzeyinin Araştırılması başlıklı tez çalışması planlanmıştır.

2) Bu çalışmada unutkanlık yakınması ile başvuruda bulunan katılımcılara olası bir bunamanın var olup olmadığını test etmek amacıyla ayrıntılı bilişsel testler uygulanacaktır.

3) Bu çalışmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

4) Toplum içerisinde yapılan tüm bilimsel araştırmalarda gerekli, bazı kimlik ve sosyoekonomik durumla ilgili bilgiler, ayrı bir soru formunda sorulacaktır.

5) Araştırma için sizden herhangi bir maddi talepte bulunulmadığı gibi sağlık güvencenize de hiçbir maddi külfet yüklenmemektedir.

6) Bu araştırmada deneysel işlemler uygulanmamaktadır.

7) Araştırmaya özel olarak kanda bulunan Mitokondrial Translokator Protein isimli bir molekülün düzeyini ölçebilmek amacıyla çalışmaya katılan kişilerden görüşme sonrasında rutin tetkikleriniz için alınan kan örneğinden 10 cc kadarı ayrı bir tüpe ayrılarak sonradan çalışılmak üzere saklanacaktır.

8) Bu çalışmadan beklenen yararlar olmakla birlikte çalışmaya katılan gönüllüler açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar yoktur.

9) Yukarıda belirtilenler dışında gönüllüye uygulanacak alternatif yöntemler veya tedavi şeması bulunmamaktadır.

10) Bu araştırmaya katılmak isteğe bağlıdır ve gönüllü kişiler istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

11) İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

12) İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

13) Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

14) Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numara bilgileri verilecektir.

15) Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 90'dır.

Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

‘Hafif Evre Alzheimer Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Subjektif Unutkanlığı Olan Yaşlı Hastalarda Mitokondrial Translokator Protein Düzeyinin Araştırılması’ isimli tez çalışmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllü Adı Soyadı:

İmza:

Gönüllü yakını/ yasal temsilcisi Adı Soyadı:

İmza:

Açıklama yapan doktorun Adı Soyadı:

İmza:

Olur işlemine tanık olan kişinin Adı Soyadı:

İmza: