

T.C

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİĞİN BEYİN OMURİLİK SIVISINDA BAKILAN

ALZHEİMER HASTALIĞI MARKERLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Hazırlayan

Dr.HATİCE BALCI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç.Dr.AYDIN KÖŞÜŞ

ANKARA-2015

T.C

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİĞİN BEYİN OMURİLİK SIVISINDA BAKILAN

ALZHEİMER HASTALIĞI MARKERLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Hazırlayan

Dr.HATİCE BALCI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç.Dr.AYDIN KÖŞÜŞ

ANKARA-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım ve asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum anabilim dalı başkanım Doç. Dr. Zehra Candan İLTEMİR DUVAN 'a, Eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran , her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Aydın KÖŞÜŞ ' e, Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Doç.Dr.Nermin KÖŞÜŞ,Dr.Seyfi KARTAL, Dr.Bahadır KÖSEM, Dr.Hatice KILINÇ ve Dr.Hüseyin Tuğrul ÇELİK ' e, Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan tüm anabilim dalı başkanı ve öğretim üyelerine, Eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm hocalarım ve servisimizin tüm uzmanlarına, Asistanlığım süresince göstermiş olduğu destek ve sabrından dolayı sevgili dostum can yoldaşım eş kıdemlim Dr. Ayşe ALTINDIŞ BAL 'a, Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimizin hemşire ve personeline, Bugünlere gelmemde en büyük etken olan, eğitim hayatım boyunca benden hiçbir desteğini esirgemeyen, beni her zaman destekleyip yanımda olan aileme, Asistanlık süresince bütün kahrımı çeken, hayatı çok daha güzel ve anlamlı kılan, yaşamayı daha da güzel hale getiren en büyük destekçim, eşim Murat BALCI' ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ALZHEİMER HASTALIĞI	3
2.1.1 TARİHÇE	3
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.1.3 TANI KRİTERLERİ	5
2.1.4 PATOGENEZ VE FİZYOPATOLOJİSİ.....	9
2.1.5 NÖROFİBRİLER YUMAKLAR.....	9
2.1.6 AMİLOİD PLAKLAR	10
2.1.7 NÖROTRANSMİTTER KAYIPLARI	11
2.1.8 KLİNİK EVRELERİ.....	12
2.1.9 TEDAVİSİ	15
2.2 BEYİN OMURİLİK SIVISI VE ALZHEİMER HASTALIĞI	16
2.3 GEBELİKTE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ	17
2.4 ALZHEİMER HASTALIĞI VE HORMONLARIN İLİŞKİSİ	17
3. MATERYAL VE METOD	18
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	29
6. ÖZET.....	33
7. SUMMARY	34
8. KAYNAKLAR.....	35

KISALTMALAR

AH: Alzheimer hastalığı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

APP: Amiloid prekürsör protein

Apo-E4: apolipoprotein E'nin e4 aleli

NFY: nörofibriller yumak

Ach: Asetil kolin

5-HT-erjik: Seratonerjik

NA-erjik: Noradrenarjik

LC: Locus ceruleus

CDR: Clinical Demantia Rating Scale

NMDA: N-metil-D-aspartat

Plt: Platelet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer Hastalığı(AH) en sık demans nedeni olup tüm demans vakalarının yaklaşık %50-70 ini oluşturmaktadır(1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye 2050 yılında dünyada en fazla Alzheimer hastası olacak 4 ülkeden birisidir. Türkiye'de yaklaşık olarak 300 bin Alzheimer hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Erken teşhisin büyük bir önem taşıdığı hastalıkla ilgili halkı bilgilendirmenin ve gelişmelerin duyurulmasının son derece önemli olduğunu düşünülmektedir. Orta yaşlarda alınabilecek tedbirlerle başlangıcının geciktirilebileceği bireylere öğretilmelidir. Sağlık Bakanlığının Türkiye Ulusal Hastalık Yüğü 2004 Araştırması'na göre 60 yaş ve üzeri grupta Alzheimer ve diğer demanslar toplam hastalık yükünün % 3.2'sini oluşturmakta ve en fazla hastalık yükü oluşturan hastalıklar arasında 6. sırada yer almaktadır. AH ABD'de kalp hastalıkları ve kanserden sonra en maliyetli üçüncü hastalık olarak tespit edilmiş ve yıllık toplam maliyetin yaklaşık 100 milyar USD düzeyinde olduğu hesaplanmıştır(2).

Nöronal dejenerasyon, plaklarda amiloidbeta peptid depolanması ve yumak formasyonları AH'nın biyokimyasal belirteçleridir. Bu patolojik sürecin olası Beyin omurilik sıvısı(BOS) belirteçleri fosforile tau protein, tau protein, amiloidbeta seviyeleridir. Yapılan çalışmalarda insan BOS unda tau protein artışının AH için güvenilir bir biyolojik belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BOS total tau düzeyinin AH'nın evrelerine göre belirgin farklılıklar gösterdiği bulunmuş, böylece BOS tau protein düzeyinin AH'nın gelişimini izlemek için biyokimyasal bir test olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Ayrıca insan BOS'unda amiloidbeta seviyeleri de Alzheimer hastalığında amyloid birikimi nedeniyle azalmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda yine BOS da transthyretin düzeyinin Alzheimer hastalığında arttığı gösterilmiştir. Literatürde gebelik ve gebelik parametrelerinin beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerine bakılarak ilerde AH' ını artırıcı veya azaltıcı bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır(3,4).

AH için risk altında olan kişilerin saptanması, kontrol altına alınabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi, erken teşhis ve tedavi gibi konular giderek önem kazanmaktadır. AH ile ilgili öne sürülen birçok risk faktörü halen tartışmalı iken kesin kabul edilen risk faktörleri yaş, aile hikayesi ve

apoE 4 alelinin varlığıdır. Kesin kabul edilmiş risk faktörü olmasa da kadın cinsiyette Alzheimer hastalığı daha sık görülmektedir. AH patolojisi beyine sınırlı olduğundan BOS önemli bir biyolojik belirteç kaynağıdır. Bu yüzden kadınlarda geçirilmiş gebeliklere ve gebeliğin diğer parametrelerine bağlı AH riskinin artabileceğini veya azalabileceğini BOS da bakacağımız markerlara göre söyleyebiliriz(5).

Gebelikle AH arasında yapılan çalışmalarda herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir, biz de mevcut çalışmamızda gebelikte BOS dan alınan örneklerde Amiloidbeta, tau protein, fosforile tau protein, transtretin biyobelirteçlerine bakmayı planlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALZHEİMER HASTALIĞI

2.1.1 TARİHÇE

AH, bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve davranışsal ve psikolojik bozukluklarla sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır(6).

AH ilk olarak 1907 yılında Alman nörolog ve patolog olan Alois Alzheimer tarafından klinik ve nöropatolojik özellikleri ile tanımlanmıştır(7). 20. yüzyılın ilk yarısında AH'ye presenil demansın nadir bir formu olarak bakılmıştır. Sonradan Blessed ve arkadaşları yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AH tipi patoloji arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir(8).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

AH ile ilgili değişik ülkelerde birçok yapılmış epidemiyolojik çalışma vardır. Çalışmalarda AH prevalansı %3.6 ile %23 arasında değişmektedir. Bu fark çalışmalarda metodolojik farklar olmasından, farklı tanısal kriterlerin uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Genel olarak AH prevalansı 65 yaş üstü kişilerde %3–5 iken 85 yaş üstü kişilerde %50'dir(9). Ülkemizde Alzheimer hastalığının epidemiyolojik çalışmaları yetersizdir.

İngiltere Alzheimer cemiyetinin bilgilerine göre AH' nın İngiltere'deki prevalansı yaklaşık %1'dir ve günümüzde 775,000 üzerinde demans olgusu vardır. 2010 yılında demansı olan yaklaşık 840.000 kişi olacaktır ve bu sayının 2050 yılında 1,5 milyon kişiyi aşması öngörülmektedir(10).

AH' nın etyolojisi bilinmemektedir. Hastalığın etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır(11).

AH genetik olarak karmaşık ve heterojen bir gruptur. Alzheimer hastalığında genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini oluşturmaktadır. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalara göre, ikizlerden birinde Alzheimer

hastalığı belirtileri görüldüğünde, diğer ikizde hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %40'tır. Ancak diğer ikizde AH'nın başlaması daha uzun bir dönemden sonra olur(12).

Otozomal dominant geçişten sorumlu olan şimdiye kadar 3 ayrı gen bulunmuştur: amiloid prekürsör protein (APP) geni (21. kromozom), presenilin 1 geni(14. kromozom) ve presenilin 2 geni (1. kromozom). Bu genlerin kodladığı 3 protein de normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol oynadıkları yönünde varsayımlar ileri sürülen transmembran proteinlerdir(13).

AH daha genç bireylerde de görülebilir (40–60 yaş arası) ve bu kişiler tüm hastaların yaklaşık %5'ni oluşturur. Bu kişilerin çoğunda belirgin bir aile öyküsü vardır ve bilinen bir genetik mutasyon bulunabilir(14). 3 gen defektinin ailelerde erken başlangıçlı AH' na neden olduğu bilinir(13, 15, 16).

Erken başlangıçlı AH ile ilgili en sık mutasyon kromozom 14'de PS–1 geninde bulunmuştur. Bu durum erken başlangıçlı tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'sinin nedenini açıklar. Bu mutasyonla AH 40–50 yaş dolaylarında başlar. Kromozom 1'deki presenil 2 genindeki homolog proteindeki mutasyon birkaç ailede bulunmuştur(15).

APP ile ilgili gen 21 nolu kromozomun uzun kolundadır. Değişim süreci boyunca 4 değişik amiloid prekürsör proteini vardır. Senil plakların temel yapısını oluşturan R/A4 proteini amiloid prekürsör proteinin parçalanması sonucu ortaya çıkan bir 42-aminoasit peptittir. Down sendromunda (trisomi21) amiloid preskürsör protein geninin üç kopyası vardır ve hastalıkta bu proteinin kodon-717'de mutasyona uğraması sonucu B/A4 proteininin (Ab Protein) aşırı birikmesi oluşur. Anormal APP' nin gelişmesinin AH' nın birincil nitelikteki nedeni olup olmadığı bilinmemektedir(17).

Geç başlangıçlı AH ile ilişkili olduğu kesin olarak kanıtlanmış tek gen 19 kromozomda kodlanan, kolesterol taşıyan bir enzim olan apolipoprotein E'nin e4 alelidir (Apo-E4). Apo E'nin AH' ndaki önemi, AH' nı karakterize eden senil plaklar ve nörofibriler yumaklarda(NFY) da bulunmasıdır. Apo E beyinde lipaz aktivitesini bozarsa maruz kalan beyin bölgelerinde kolesterol ve lipid transportunu değiştirebilir. Defektif reinnervasyon ve yetersiz sinaptik plastisite oluşur. AH' da neokorteks incelendiğinde presinaptik terminal dansitede %45 azalma ve frontal, temporal bölgelerde kortekste önemli ölçüde sinaptik kayıp ortaya konmuştur. Apo-E4 allel sıklığı Avrupa'da

AH için %20, kontroller için %15 bulunmuştur. Siyah ırk için Apo-E4 allel sıklığı %30 olarak bildirilmiştir. Apo-E4 allelinin normal yaşlı erkeklerde bilişsel fonksiyonlarda azalma ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür. Apo E-4 allel sıklığı normal popülasyon için %20 iken, AH için %40'tır(18).

Hastaların bazıları AH sıklığının genel nüfustan daha yüksek olduğu ailelerden gelir. Bu hastaların AH'nin dominant olmayan, ancak ailevi bir şekilde sahip olduğu kabul edilir. Otozomal geçiş göstermeyen ve genellikle 65 yaşından sonra başlayan bu sporadik şekilde ortaya çıkan hastalığa neden mutasyon bulunmamasıyla beraber çok sayıda risk faktörleri tanımlanmıştır(13).

Çalışmalarda tanımlanmış diğer risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, sigara içmek, obezite, diabetes mellitus, yüksek lipid düzeyleri ve hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri yer almaktadır(19). Ayrıca Down sendromu, tekrarlayan kafa travmaları, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, nörotoksinlere maruziyet, östrojen eksikliği, menapoz, inflamasyon, oksidatif hasar, beslenme yetersizlikleri de minör risk faktörleri arasındadır(20,21). Yapılan bazı çalışmalarda non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımının AH riskini azalttığı düşünülmektedir(22).

Kimlerin yaşlanmakla AH için daha fazla risk taşıdığına saptanması ve risk taşıyan insanların daha sık değerlendirilmesi, kontrol altına alınabilecek risk faktörlerinin düzeltilmesi ve erken tanıya ısrar edilmesi gibi konular giderek önem kazanmaktadır(23).

2.1.3 TANI KRİTERLERİ

AH kesin tanısı post-mortem dönemde yapılan nöropatolojik incelemeler sonucu olmakla birlikte, klinik tanı için bugün Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnce- Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği) (NINCDS-ADRDA) (24), Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) (25) tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 1. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri

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

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

2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozukluklardan en az biri:

a. Afazi (dil bozukluğu)

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

c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)

d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

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

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

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

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

2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)

3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.

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

Tablo 2. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Durum Testi, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dökümanente edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok.
- Başlangıç 40–90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

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

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

- Hastalığın seyrinde platolar;

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

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

- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;

- Yaş için normal BT.

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

- İnme tarzında ani başlangıç;

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

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

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

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

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

- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:

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

2.1.4 PATOGENEZ VE FİZYOLOGİSİ

AH, demansın en sık nedeni olan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, histopatolojik ve morfolojik olarak hücre dışında amiloid plaklarının ve hücre içinde de NFY' ın birikimi ile karakterize olup, bu değişimlerin AH' daki nörodejenerasyonda aktif rol oynadığı bilinmektedir(26). Yapılan histopatolojik çalışmalar beynin hipokampus ve neokorteks gibi farklı bölgelerinde senil plakların ve nörofibriler ipliklerin var olduğunu ayrıca geniş nöronal kaybın oluştuğunu göstermiştir. AH' nın fizyopatolojisindeki etmenler şu şekilde sıralanabilir; sinaps kaybı, nöronal kayıp, amiloid plaklar, NFY, gliosis, kolinerjik kayıp ve diğer nörotransmitterlerin kaybı(27).

2.1.5 NÖROFİBRİLER YUMAKLAR

NFY' ların temel bileşeni hiperfosforile tau proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiyasyon proteinleri ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak

mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau çözilemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY' lar haline gelir. Bu sürecin uzun bir dönem olduğu düşünülmekte ve bu süreçte tau hedefli tedavi stratejilerinin, çözilemeyen çift sarmallı filamanların NFY şeklinde çökmesini azaltması ile AH progresyonunu azaltabileceği düşünülmektedir. NFY sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. Yukarıda belirtildiği üzere AH' daki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile koreledir(28,29).

Tau depozitleri AH dışında, progresif supranükleer palsy, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, Pick Hastalığı, argirofilik grain hastalığı ve Guam'ın Parkinson-Demens kompleksi gibi diğer bazı nörodejeneratif hastalıklarda da bulunur. AH dışındaki hiçbir tau patolojisinde amiloid β depozitleri yoktur(30).

2.1.6 AMİLOİD PLAKLAR

AH' daki ikinci temel nöropatolojik değişikliktir. Amiloid plakların kaynağı APP kompleksleridir. Amiloid plakların temel bileşeni olan amiloidbeta, 21. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak bilinmeyen bir transmembran protein olan APP' nin metabolizma ürünlerindedir. APP' nin doğal nöroprotektif ajan olduğu düşünülmektedir. APP' nin nöronları glutamat eksitoksisitesinden koruyup, nöronal hasardan koruyucu olduğu düşünülmektedir. NFY' ların tersine yükleri hastalık şiddetiyle korele değildir(31).

APP metabolizmasında alfa, beta ve gama sekretazlar olarak adlandırılan üç proteaz görevlidir. α -sekretaz aktivitesiyle hücre kültürlerinde nöronlar üzerinde nörotrofik etkileri gösterilmiş olan çözünebilir APP oluşur. Beta ve gama sekretazların aktiviteleri sonucunda belirgin derecede bölgesel nörotoksik etkiler çıkartan katı ve nöritik β kıvrımlı plaklar oluşur(32). Aktive olmuş mikrogliya hücreleri serbest radikallerle birleşir. Aktive olmuş astrosit ve mikrogliyal nöronların ölümüne neden olur(33). Amiloid kaskadı hipotezi; AH' nda kilit noktanın beyindeki amiloidbeta üretimi ve yıkımı arasındaki dengesizlik olduğunu savunur. Amiloidbetanın prekürsör proteini olan APP çeşitli dokularda eksprese edilmektedir. APP ekspresyonu; stres, büyüme

hormonları, sitokinler gibi çeşitli ajanlarla indüklenebilmektedir(34). Ayrıca in-vitro çalışmalar oligomerik amiloidbeta türlerinin, fibriler türlerden daha toksik olduğunu göstermiştir(35).

Amiloid ile NFY'ler arasındaki bağlantıyı anlamak AH patogenezi anlamak için kesinlikle gereklidir ve muhtemelen AH fizyopatolojisindeki en büyük bilinmezi oluşturmaktadır(35). Varsayılan bağlantılardan biri, apoptoz başlatıcıları olan sistein aspartil proteazlarını içermektedir. Giderek artan kanıtlar amiloidbeta protein birikiminin kaspazların aktivasyonunu tetiklediği, böylelikle tau'nun kaspaz tarafından indüklenen bölünmesine sebep olduğunu ve bu işlemin erken AH' da olduğunu düşündürmektedir(36).

2.1.7 NÖROTRANSMİTTER KAYIPLARI

Asetil kolin (Ach) hipokampusu serebral kortekse bağlayan nörotransmitterdir. Kolin ve asetil koA'dan 'asetil transferaz' enzimi ile 'asetil kolin' oluşur. AH' da primer defisit beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili bölgelerde, bozulmasıdır. Ach sentezinden sorumlu olan kolin asetiltransferaz seviyesi, hipokampus ve neokortekste %58-90 azalmıştır. Ach presinaptik nöronlardaki veziküllerden salınır ve postsinaptik reseptörlere bağlanır. Sinaptik aralıkta difüzyonla ilerleyen Ach postsinaptik membranda nikotinik reseptörlere bağlanarak doğrudan, muskarinik reseptörlere bağlanarak G-proteini ilişkili ikincil mesajcılar üzerinden etkisini gösterir. Nikotinik etkilerin hücrenin uyarılabilirliğini artırarak dikkat tonusunun sağlanmasında rol oynadığı, muskarinik etkilerin ise kalıcı sinaptik değişikliklerle yeni bilginin depolanması şeklindeki nöroplastisite mekanizmalarının unsuru olduğu bilinmektedir. Hem nikotinik, hem de muskarinik stimülasyon kaybının amiloidbeta oluşumunun artması ve amiloidbeta nörotoksitesinin artması şeklinde in vitro etkileri gösterilmiş, amiloidbetanın sentez, salınım ve postsinaptik etkinliğini azaltabileceği de ortaya konmuştur. Asetil kolin esteraz enzimi Ach'yi "asetat" ve "kolin"e hidrolize ederek Ach'nin post-sinaptik aktivitesini durdurur. Kolinesterazların iki formu bulunur: asetil kolinesteraz (daha çok beyinde bulunur) ve butiril kolinesteraz (daha çok periferde bulunur). Buna göre, AH'de kolinerjik kaybın kendisi de amiloid plak oluşumuna katkıda bulunan özelliklerdendir. Amiloidbetada muhtemelen kolinerjik kaybı artırarak bir kısır döngü ortaya çıkarmaktadır. Ek olarak, bazal önbeyinde kolinerjik nöron dejenerasyonu olur. Bu nedenle, Ach üretiminde ilerleyici bir düşüş olur. Bütün korteksin kolinerjik innervasyonu temel limbik yapılardan biri olan bazal ön beyindeki Meynert çekirdeğinden sağlanır. Bu innervasyon dikkat ve bellek işlevlerinin optimal sürdürülebilmesi açısından büyük önem taşır. Tau hiperfosforilasyonun ilk görüldüğü alanlardan

biri de Meynert çekirdeğidir. AH' da limbik alanlardaki yaygın NFY formasyonu ve nöron kaybı Meynert çekirdeğini de etkiler. Kolinerjik aksonların kaybı diğer patolojik özellikler gibi bir bölgesel yatkınlık gösterir. Lokal internöronlardan sağlanan striatal kolinerjik innervasyon ve talamusun beyin sapı pedinkülopontin çekirdek kaynaklı kolinerjik innervasyonu etkilenmezken, Meynert kaynaklı kolinerjik innervasyonda etkilenir. Kortekste en fazla etkilenen bölgeler limbik ve asosiasyon korteksleri iken, primer sensoryel ve motor korteksler görece olarak salim kalırlar(37).

AH' da serotonerjik (5-HT-erjik) dorsal raphe çekirdeğinde Meynert düzeyinde olmasa bile kayda değer nöron kaybı ve kalan nöronlarda NFY' ler görülür. Kortikal 5- HT-erjik akson terminallerinde 5-HT'nin salınımı ve geri alınımı ciddi düzeyde bozulmuştur. AH'de 5-HT-erjik kayıpla depresyon ve saldırgan davranışın korelasyonu bildirilmektedir. 5-HT geri alım blokerlerinin (SSRI) AH' daki depresyon ve agresyonun tedavisindeki rasyoneli bu gözlemlere dayanmaktadır(38).

Beyin sapındaki noradrenerjik (NA-erjik) çekirdek olan 'locus ceruleus'ta (LC) da dorsal raphe benzeri bir nöronal kayıp ve NFY oluşumu gözlenir. LC' deki patoloji seçici yatkınlığa uygun biçimde LC' nin kortikal projeksiyonları olan anterior ve medial bölümlerini etkilerken spinal ve serebellar projeksiyonları içeren kaudal ve lateral bölümleri salim kalır. NA-erjik kaybın klinik karşılığı iyi belirlenmemiştir(38).

AH ileri evrelerinde parkinsonizm sıra dışı bir olgu değildir. Bu olguların patolojik karşılığı büyük sıklıkla "substantia nigra pars compacta" dopaminerjik nöronlarında kayıp ve Lewy cisimcikleridir(38).

2.1.8 KLİNİK EVRELERİ

Yaygın olarak kullanılan iki evreleme sistemi vardır: Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) ve Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) (tablo 3).

GDS, AH dışı demanslarda AH' na özgülüğü dolayısıyla kullanılamaz. GDS evreleri 1 ila 7 arasında değişir. Kabaca GDS-1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GDS-2'ye AAMI (age associated memory impairment), GDS-3'e ise HKB evreleri denilebilir. GDS 4, 5, 6, 7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir.

CDR'de bellek yine merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla diğer demansların evrenmesinde de kullanılabilir. CDR evreleri 0, 0.5, 1, 2, 3 olarak sıralanırlar. CDR 0, AAMI'ı da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. CDR 0.5 HKB'ye karşılık gelir ve 'kuşkulu demans' evresi adını alır. CDR 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir.

Hafif evredeki demanslı hasta halen çalışmaktaysa artık işinde verimliliğini yitirmiştir. Yakın geçmişe ait olayların hatırlanmasındaki güçlük, aynı soruların tekrarlanması, kelime bulma güçlükleri yakınların dikkatini çeken başlıca özelliklerdir. Halen bildik mekanlarda dolaşabilse ve yolculuk yapabilse de, yabancı mekanlarda kaybolabilir. Araba kullanırken sinyalizasyona dikkatsizlik, tepkilerde yavaşlama, yönleri karıştırma gibi güçlükler başlamıştır. Banka işleri, fatura ödemeleri gibi mali işlerde hatalar olmaktadır. Okumak ve gazete-televizyon aracılığıyla aktüaliteye ilgi azalmıştır. Giyinmek, yıkanmak, sofrta alışkanlıkları ve temel hijyende henüz bir sorun yoktur. İrritabilite, duygulanımda küntleşme ve inkar eğilimi ile kendiliğindenliğin azalması dışında davranışsal belirtiler yoktur ve sosyal uygunluk iyi korunmuştur. Uyku kalitesi bozulmaya başlar. Cinsel ilgi ve iştah bozular. Bazı olgularda depresyon belirtileri ön planda olabilir. Muayenede yakın bellek ön planda olmak üzere, vizuospanyal bozukluk, uzak bellekte bozulmalar, adlandırma güçlükleri, dikkat ve soyutlama-planlamada bozulmalar saptanır. Praksi muayenesinde "beden-parçası-nesne-gibi" cevapları alınır. Henüz gnostik bir kusur saptanmaz. Temel nörolojik muayene normaldir. KMDD skoru kabaca 20-24 arasında olabilir. Sıklıkla GDS 4, CDR 1 olarak evrenirler. Bu hastaların otopsislerinde heteromodal kortekste nörofibriler yumaklar, limbik sistemde nörotik senil plaklar saptanır.

Orta demans evresine ulaşıldığında, hasta ev dışındaki bağımsızlığını artık tümüyle yitirmiştir. Evdeki odaları dahi karıştırabilir. Yeni öğrenme artık hemen hiç mümkün olamamaktadır. Anlama, okuma ve yazma giderek bozular; evrenin sonlarına doğru imzası tanınmaz olabilir. Birinci derece yakınları hakkındaki bilgiyi genellikle korusa da, torunlarının sayısı, isimleri, okulları gibi bilgileri karıştırmaktadır. Evdeki işlevselliği son derece yüzeyselleşmiştir. Giyinme sırasında mevsime ya da günün saatine uygun giysiyi seçmede zorlanma, düğmeleri yanlış ilikleme gibi güçlükler başlar.

Sofrada öncelikle bıçağı kullanamaz olduğunda yemeklerinin önceden kesilmesi gerekir. Henüz sfinkter kontrolü seyrek gece kaçırmaları dışında sorunsuzdur. Tuvalet mekaniği, elini yüzünü yıkamak gibi işlevleri kendi başına yapabilir. Davranışsal belirtiler artık vurgulanmaya başlamıştır. Hırsızlık, terkedilme ve sadakatsizlik hezeyanları olabilir. Yalnız kalmaktan ürker ve yakınıni sürekli gözünün önünde ister. Uyku-uyanıklık ritiminde bozulma artık belirginleşmiştir. Dilsel işlevlere ait bulguların ağırlaşması dile dayanan testlerin yapılamaz olmasına neden olabilir. Praksi bozukluğu taraf apraksisi düzeyine ulaşabilir. Gnostik bozukluklar, özellikle sofrada göz önündeki nesneyi diğerleri arasından ayırıp bulamamak (simultanagnozi) şeklinde olabilir. KMDD skoru 10-19 arasında değişir. GDS 5, CDR 2 olarak evrenirler.

Ağır demans evresinde bellekte artık sadece parçacıklar söz konusudur. Yakınıni, anababasıyla karıştırabilir; aynadaki kendi yüzünü tanıyamayabilir. Giyinmek, yıkanmak, yemek gibi temel günlük yaşam aktiviteslerinde tam bir gözetim gerekmektedir. Evrenin sonlarında yutma güçlüğü de ortaya çıkar. Kelime hazinesi son derece fakirleşmiştir. Evrenin sonlarında tüm verbal yetenekler yitirilir. Ambulasyon giderek zorlaşır ve sonlara doğru giderek oturmak dahi mümkün olmaz hale gelir. Tuvalet alışkanlığında bozulmalar, idrar kaçırma giderek belirginleşir. Epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Temel nörolojik muayenede tonus değişiklikleri, yürüyüş bozuklukları şeklinde parkinsonian bulgular biraz daha ortaya çıkmıştır. KMDD 0-9 arasındadır. GDS 6-7, CDR 3 olarak evrenirler.

Tablo 3. Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği

CDR	1. Bellek	2. Oryantasyon	3. Yargılama – Problem çözme
0	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler, çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
0,5	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıklar kavramakta hafif bozukluk
1	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur
2	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir; yeni materyel hızla yitilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
3	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
CDR	4. Ev dışında işlevsellik	5. Ev yaşamı – Hobiler	6. Kişisel bakım
0	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
0,5	Anılan aktivitelerde hafif bozulma	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	
1	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar görünür	Yalnızca basit işler yapılabilir; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
3	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / ev dışında aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; genellikle enkontinandır

Evrelendirme: Bellek ekseninin dışındaki eksenlerden en az üçü bellek ekseninden farklı değilse, evre bellek eksenine aittir. Farklı olduğu durumda ise, evre bellek ekseninin üstünde ya da altında kalan bu 3 eksenin derecesidir. Bu kuralın tek istisnası bellek eksenini dışarıda kalan 5 eksenin üçünün belleğin bir tarafında geri kalan ikisinin diğer tarafında olmasıdır ki bu durumda da evre bellek eksenine aittir. Bellek eksenini 0,5 ise evre 0 olamaz; diğer eksenlerin derecesine bağlı olarak 0,5 ya da 1 olmalıdır. Bellek 0, fakat en az iki eksen 1 ya da daha fazla ise, evre 0,5 olmalıdır.

2.1.9 TEDAVİSİ

AH' nın tanımlanmasının üzerinden uzun zaman geçmesine rağmen, hala hastalığın kesin tedavisi bulunmamaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri kognitif fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve davranışsal belirtilerde bir miktar iyileşme sağlar. Hasta yakını ve bakım verenlerin görevleri çok önemlidir.

Tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri içerir. AH' nın tedavisinde onaylanmış olan ilaçlar kesin kür sağlamamaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar asetilkolinesteraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleridir. Güncel tedavi, hastalık sürecinde kolinerjik innervasyon kaybı olmasından yola çıkarak, kolinerjik rezervin desteklenmesine dayanmaktadır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin ve galantamin), AH' da azalmış olan asetilkolinin enzimatik yıkımını azaltır. Kognisyonu iyileştirdikleri, davranış ve günlük yaşam aktiviteleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri erken ve orta evre demansta endikedir(39). Memantin, orta-ileri evre AH'de kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir. Memantin, aşırı glutamaterjik uyarımla hücreyi apoptoza götüren süreci baskılayarak etki gösterdiği varsayılmaktadır. Memantin NMDA reseptör düzeyinde glutamati antagonize eder, sinyal transmisyonusunu arttırarak kolinerjik nöronlar üzerindeki potansiyel toksik hasarı azaltır(40).

2.2 BEYİN OMURİLİK SIVISI VE ALZHEİMER HASTALIĞI

AH patolojisi beyine sınırlı olduğundan BOS önemli bir biyobelirteç kaynağıdır. BOS belirteçleri fosforile tau protein, tau protein, amiloidbeta seviyeleridir. APP bir hücre membran proteinidir ve sekretaz enzimleri ile kesilerek amiloidbeta proteinine dönüşür. Amiloidbeta esas olarak beyinde üretilir ve BOS' a daha fazla plazmaya daha az konsantrasyonlarda geçer. Amiloidbeta₄₀ en fazla bulunan protein türüdür. Ancak amiloidbeta₄₂ beyinde amiloid birikiminin başlaması için temel protein olarak gözükmektedir. Bu yüzden BOS da biyobelirteç olarak Amiloidbeta₄₂ daha sık kullanılmaktadır(41).

AH' nda amiloid peptitlerin plaklar içinde depolanması sonucu beyinden BOS içine geçişi engellendiği için Amiloidbeta₄₂ seviyesi azalmaktadır. BOS'taki amiloidbeta₄₂ konsantrasyonunun AH da tek başına tanısal ve öngörücü olması yeterli değildir. Amiloidbeta₄₂ BOS'taki tau protein düzeyleri ile kombine olarak değerlendirildiğinde daha yararlı bir biyobelirteçtir(42).

Tau bir sitozolik proteindir ve büyük oranda nöronlarda bulunur. AH' nda aşırı fosforilize olan tau nörotik plakların distrofik nöritlerinde ve nörofibriller yumakların içinde bulunur. Alzheimer hastalarında BOS' taki tau ve fosforilize tau düzeyleri normale göre artmıştır. BOS' taki tau ve fosforile tau miktarı AH' ndaki en önemli biyobelirteçlerdendir ve nöronal hasarı yansıttığı düşünülmektedir(43).

AH' nda biyolojik belirteçlerle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarında BOS' ta ki transthyretin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(44).

2.3 GEBELİKTE SANTRAL SINIR SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Gebelikte beyin hacmi gebelik haftasının artması ile birlikte azalır. Doğum sonrası altı ay sonra normal hacmine yaklaşır veya ulaşır. Bununla birlikte ventriküler hacim ise gebelik haftasının artması ile birlikte özellikle 35.gebelik haftasından itibaren artış gösterir. Yine aynı şekilde doğum sonrası altıncı ayda normal hacmine ulaşır. Bu durumdan çeşitli hormonal, vasküler ve metabolik faktörler etkilidir(45).

Gebelik boyunca hipofiz bezi hacminin de arttığı doğum sonrası altıncı haftada eski boyutlarına tekrar döndüğü çalışmalarda belirtilmiştir(46).

Gebelerde yapılan çalışmalarda gebelik haftası arttıkça özellikle otuzaltıncı gebelik haftasından sonra doğuma kadar middle cerebral arter ve posterior cerebral arterin kan akımında azalma gözlenmiştir ve doğum sonrası altıncı-sekizinci haftalarda kan akımının normale döndüğü gözlenmiştir(47).

2.4 ALZHEİMER HASTALIĞI VE HORMONLARIN İLİŞKİSİ

Postmenapozal östrojen replasman tedavisi AH riskini amiloidbeta birikimini engelleyerek azaltmaktadır. Östrojenin AH üzerine iyileştirici etkileri dört başlık altında incelenebilir: antidepresif ve duygudurum değişiklikleri üzerine pozitif etkisi, santral sinir sisteminde vasküler

dilatasyon yaparak nöron aktivitesini artırıcı etkisi, Ach metabolizmasını aktive edici etkisi, glia hücrelerinin geliştirici etkisi(48).

Progesteron da tek başına yada östrojen ile kombine verildiğinde tau hiperfosfarilasyonunu azaltarak AH riskini düşürmektedir. Ancak diğer taraftan progesteron östrojenin amiloid β birikimini engelleyici etkisini bloke eder. Yinede yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteronun kombine kullanılması postmenapozal kadınlarda AH riskini azaltabileceği söylenmektedir(49).

Bir taraftan menapozda östrojen ve progesteronun kullanımının AH' nı engelleyici etkisi olduğu söylenirken yapılan bazı çalışmalarda özellikle geçirilmiş gebelik sayısı üç ve üzerinde olan kadınlarda AH riskinin artabileceği belirtilmiştir(50).

Litratüre bakıldığında gebelikte BOS' daki AH biyobelirteçlerinin incelenmediği görülmektedir. Bu çalışmadaki amaç gebeliğin BOS' daki AH biyobelirteçleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışmamız, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi,26.09.2014-26.09.2015 tarihleri arasında Kadın hastalıkları ve doğum servisine başvuran spinal ve epidural anestezi altında sezeryan olan 20 hasta ve yine spinal ve epidural anestezi altında elektif cerrahi uygulanacak 20 gebe olmayan bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrollere ait bos örnekleri Turgut Özal Üniversitesi, Tıbbi Etik Kurulu 26.09.2014 tarih ve 18 sayılı kararına uygun olarak gönüllü olur formlarının imzalanmasını takiben toplandı. Alınan BOS örnekleri kısa süreliğine -20°C'de uzun süreliğine -80°C'de saklandı.

Bu çalışmaya Spinal veya kombine spinal epidural anestezi altında elektif cerrahi uygulanacak, 18-40 yaş arası, ASA I-II, 20 gebe ve 20gebe olmayan kadın hasta dahil edildi. Kanama bozukluğu olanlar, antikoagülan ilaç kullananlar, lomber spinal hastalığı olanlar, uygulanacak bölgede cilt enfeksiyonu olanlar, çalışmada kullanılan ilaçlara bilinen alerji ve

sensivitesi olanlar, psikiyatrik hastalığı olanlar, boyu <145 cm veya >180 cm olanlar, Body mass index (BMI) <20 kg/m² veya >35 kg/m² hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara işlem öncesi 10ml/kg Ringer Laktat solusyon intravenöz olarak uygulandı. Hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra DII ve V5 elektrokardiyografi, pulse oksimetre ve noninvaziv kan basıncı ile standart monitörizasyon uygulandı.

Hastalara oturur pozisyon verilerek spinal veya kombine spinal epidural anestezi için sterilizasyon sağlandıktan sonra 18 gauge Touhy iğnesi (Espocan; B.Braun, Melsungen, Germany) kullanılarak lomber (L) 3-4 veya L4-5 aralığından direnç kaybı tekniği ile epidural aralık tespit edildi. Daha sonra 27 G spinal iğne ile iğne içinden iğne tekniği kullanılarak subaraknoid aralığa girildi. Berrak BOS akışı görüldükten sonra aseptik kurallara uyularak 1 ml BOS incelenmek üzere alındı. Subaraknoid aralığa 12.5 mg hiperbarik bupivakain + 25 µg fentanil uygulandı. Hemen ardından spinal iğne çıkarılarak, 3 ml SF ile epidural aralık genişletildikten sonra 20 G Epidural kateter Touhy iğnesi içinden geçirilerek 3-4 cm epidural mesafede kalacak şekilde tespit edildi. Hastalar supin pozisyona alınarak yüz maskesi ile 4L/dk oksijen uygulandı. Yeteli duyu ve motor blok oluştuğu görüldükten sonra cerrahi başlatıldı.

Demografik veriler, tau protein, fosforile tau protein, amiloidbeta₄₂, transthyretin seviyeleri incelenerek, parametreler kaydedildi. Çalışma metodumuz aşağıda kısaca özetlenmiştir:

1. BOS alma ve ELİSA testi

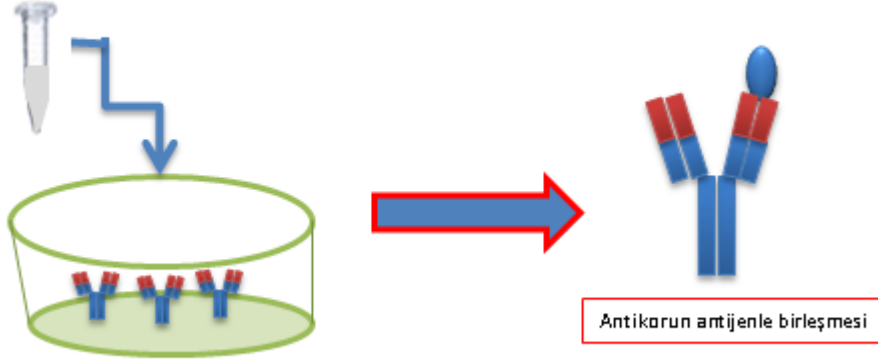
Çalışmaya 20 gebe 20 kontrol grubunda olmak üzere toplam 40 kişi dahil edildi. Her iki gruptan ELİSA testi için 1ml BOS ependorf tüplerine alınacak çalışma yapıncaya kadar -80°C'de saklandı .

2. ELISA Çalışma Aşamaları: BOS Ayırımı

Örnekler -80°C den çıkartılarak çalışmaya başlamadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. Çalışma için gerekli solüsyonların hazırlanması işlemi ticari firmanın vermiş olduğu kit prospektüsünde belirtildiği gibi yapıldı.

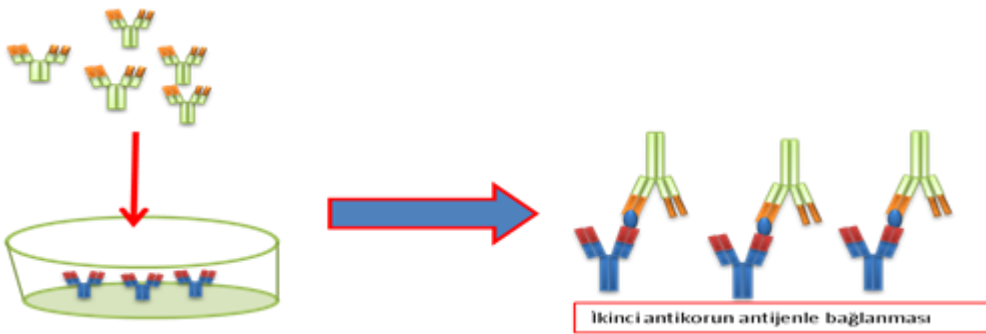
Genel hatları ile ELISA yöntemi şu şekilde açıklanabilir;

1. Daha önceden bakacak olduğumuz proteine (örnek; tau protein) karşı antikorla kaplanmış mikrolatlara (Hazır kit) BOS örnekleri test protokolünde söylendiği kadar eklenir. BOS da bulunan bakmak istediğimiz (Örneğin: tau protein) antijeni, daha önceden hazırlanmış ve mikrolate fikse edilmiş tau protein'e karşı oluşturulan monoklonal antikorlara bağlanması için inkübasyona bırakılır (Şekil 1).



Şekil 1: ELISA'da birinci antikorun bağlanması

2. İnkübasyon sonrasında mikrolate içindeki sıvı dökülür ve tamamen kurumasına izin vermeden hemen HRP (horseradish peroxidase) ile işaretlenmiş olan ikinci antikor (Detection antibody) kit prospektüsünde söylendiği şekilde eklenir. İkinci antikorun antijene bağlanması için inkübasyona bırakılır. (Şekil2)



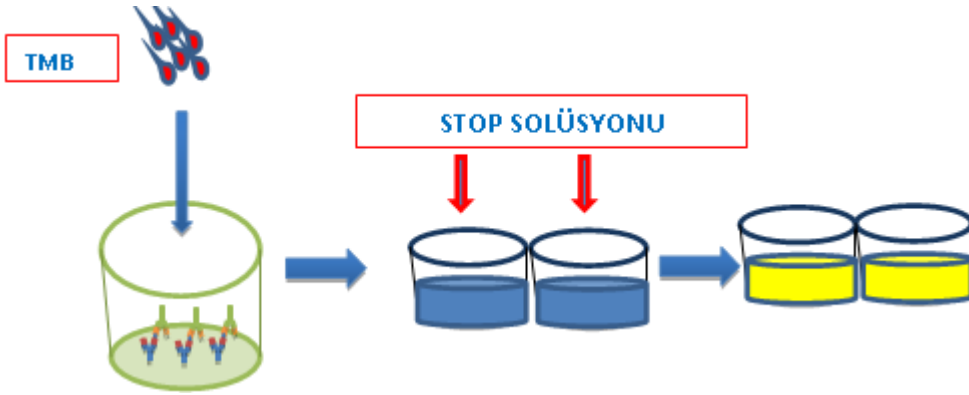
Şekil 2: ELISA'da ikinci antikorun bağlanması

3. Non-spesiifik bağlanmaları önlemek için ELISA yıkayıcı ile prospektüste söylendiği gibi yıkanır.

4. Tetramethylbenzidine (TMB) substrat solüsyonu prospektüste söylendiği kadar eklenir, karanlıkta 370 de 20-30 dakika inkübe edilir. Örnekte bulunan tau protein miktarına orantılı bir şekilde HRP enzim substratını kullanarak mavi renk oluşturur.

5. Son olarak stop solüsyonu reaksiyonu durdurmak için eklenir ve daha önce oluşmuş olan mavi renk sarı renge dönüşür (Şekil 3).

6. Oluşmuş olan sarı renk 450 nm dalga boyunda okutularak absorbans değerleri alınır. Örneklerle birlikte daha önceden hazırlanmış olan standartlara karşılık gelen absorbans değerlerinden örnekteki tau protein miktarı çizilen standart grafiği kullanılarak hesaplanır



Şekil 3: Reaksiyonun durdurulması

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. Vakaların dağılımı 20 gebe ve 20 kontrol hastası şeklinde idi. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik ve biyokimyasal verilerin dağılımı Tablo 1’de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, AKŞ, AST, Hb, Htc değerleri açısından fark tesbit edilmedi ($p>0.05$). Üre, kreatinin, ALT ve PLT değerleri gebe grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$)(Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara ait demografik ve biyokimyasal verilerin dağılımı.

	Kontrol		Gebe		p
	Ortalama Ortanca*	SS (min-max)†	Ortalama Ortanca*	SS (min-max)†	
yas	32.60	6.992	29.60	5.22	0.133
gravida	1*	(0-4)†	1*	(1-5)†	0.223
parite	1*	(0-3)†	0*	(0-2)†	0.132
abortus	0*	(0-1)†	0*	(0-3)†	0.694
aks	89.25	11.28	85.80	13.15	0.515
ure	24.21	7.99	14.50	3.65	<0.001
kreatinin	6.63	1.01	5.150	0.87	<0.001
ast	16.21	5.59	16.25	4.97	0.982
alt	15.26	6.09	11.50	3.39	0.025
hb	12.44	1.47	12.84	1.06	0.345
htc	37.96	4.24	38.79	3.18	0.492
plt	271.33	87.89	212.68	50.44	0.020

SS: Standart sapma, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Gruplar Alzheimer markeleri açısından kıyaslandığında, total tau, amiloidbeta ve ttr değerlerinin gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, fosforilettau değerlerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi ($p<0.05$)(Tablo 2).

Tablo 2. Alzheimer belirteçlerinin gruplara göre dağılımı.

	Kontrol		Gebe		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
totaltau	455.33	47.14	394.23	64.02	0.001
fosforilettau	113.93	16.01	124.72	9.05	0.012
amiloidb	227.66	23.57	197.11	32.00	0.001
ttr	284.63	22.96	259.48	33.24	0.008

SS: Standart sapma, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Yapılan korelasyon analizi sonucunda incelenen belirteçlerden hiçbirisinin yaş, gravida, parite yada abortus sayıları ile korelasyonu tesbit edilmedi ($p>0.05$)(Tablo 3).

Tablo 3. Demografik verilerle Alzheimer belirteçleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

Belirteç		yaş	gravida	parite	abortus
totaltau	r	0.239	0.063	0.313	0.060
	p	0.137	0.715	0.063	0.728
fosforiletau	r	0.042	0.103	-0.145	0.082
	p	0.797	0.548	0.400	0.634
amiloidb	r	0.239	0.063	0.313	0.060
	p	0.137	0.715	0.063	0.728
ttr	r	0.255	0.088	0.288	0.080
	p	0.112	0.608	0.088	0.641

r: Pearson correlation coefficient, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut.

Biyokimyasal verilerle Alzheimer belirteçleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, plt değerleri ile total tau, amiloidbeta ve ttr arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0.05$)(Tablo 4).

Tablo 4. Alzheimer belirteçleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

		aks	ure	Kre	ast	alt	hb	htc	plt
totaltau	r	0.114	0.325	0.249	-0.129	0.218	-0.234	-0.191	0.499
	p	0.612	0.050	0.126	0.432	0.183	0.152	0.245	0.002
fosforiletau	r	-0.133	-0.214	-0.148	0.311	0.012	0.271	0.270	-0.296
	p	0.556	0.203	0.368	0.054	0.942	0.095	0.097	0.076
amiloidb	r	0.114	0.325	0.249	-0.129	0.218	-0.234	-0.191	0.499
	p	0.612	0.050	0.126	0.432	0.183	0.152	0.245	0.002
ttr	r	0.090	0.292	0.227	-0.067	0.230	-0.185	-0.140	0.455
	p	0.691	0.080	0.164	0.687	0.159	0.261	0.396	0.005

r: Pearson correlation coefficient, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut.

Total tau ve amiloid beta değerleri kontrol grubunda gebelik olmamış hasta grubuyla 2 sefer gebelik olan grup arasında istatistiksel fark olduğu tesbit edildi ($p < 0.05$). Diğer gebelik sayılarıyla belirteçler arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Doğum sayısı ile belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Total tau, amiloidbeta ve ttr değerlerinin gebelik sayısı ve parite sayısı ile beraber arttığı, 3 ve üzerindeki gebelik hikayesi ve doğum hikayesi olanlarda ise düştüğü gözlemlendi. Gebe olan grupta ise 2 gebelik hikayesi olanlar ile 1 doğum hikayesi olanlarda düzeyler azalırken, 3 ve üzeri gebelik hikayesi olanlar ile 2 ve üzeri doğum hikayesi olan grupta tekrar yükseldiği görüldü (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Önceki gebelik sayısının Alzheimer belirteçleri üzerine etkisi.

Belirteç	Gebelik(n)	kontrol		p	gebe		p
		Ortalama	SS		Ortalama	SS	
totaltau	0	419.79	35.72	0.015			0.042
	1	464.57	24.93		409.05	64.95	
	2	534.45	51.53		324.95	42.01	
	≥3	463.54	39.51		419.06	24.91	
fosforiletau	0	110.70	16.14	0.247			0.741
	1	121.10	7.25		123.80	9.60	
	2	91.86	41.57		127.99	9.04	
	≥3	118.95	7.91		124.24	9.05	
amiloidb	0	209.89	17.86	0.015			0.042
	1	232.28	12.46		204.52	32.47	
	2	267.23	25.76		162.47	21.01	
	≥3	231.77	19.75		209.53	12.45	
ttr	0	265.25	20.63	0.033			0.074
	1	292.83	12.44		266.42	34.74	
	2	313.16	4.97		226.47	23.67	
	≥3	291.24	23.49		271.65	13.07	

SS: Standart sapma, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Tablo 6. Önceki doğum sayısının Alzheimer belirteçleri üzerine etkisi.

Belirteç	Doğum (n)	kontrol		p	gebe		p
		Ortalama	SS		Ortalama	SS	
totaltau	0	423.87	34.35	0.081	403.90	64.90	0.331
	1	476.98	26.47		364.29	59.69	
	2	501.16	66.29		448.17	.	
	3	460.78	56.20				
fosforileta u	0	112.43	15.43	0.604	123.43	9.28	0.493
	1	120.70	7.16		128.34	8.94	
	2	101.70	34.67		119.80	.	
	3	116.59	8.35				
amiloidb	0	211.93	17.17	0.081	201.95	32.45	0.331
	1	238.49	13.23		182.14	29.85	
	2	250.58	33.14		224.08	.	
	3	230.39	28.10				
ttr	0	268.15	20.34	0.081	263.67	34.71	0.453
	1	298.84	13.54		246.32	30.56	
	2	301.43	21.63		283.98	.	
	3	288.68	32.27				

SS: Standart sapma, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 16.0 (.....) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli verilerin gösteriminde normal dağılmayanlarda ortanca (minimum-maximum), normal dağılanlarda ortalama ve standart sapma kullanıldı. Grupların kıyaslanmasında sürekli verilerde normal dağılmayanlarda Mann Whitney testi, normal dağılanlarda ikili grupların kıyaslanmasında student t testi, 3 ve daha fazla grubun kıyaslanmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gebeliğin BOS' daki tau protein, fosforile tau protein, amiloidbeta ve transthyretin seviyeleri üzerindeki etkisi incelendi. Çalışmamız bu konu ile ilgili literatürde yapılmış ilk çalışmadır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz en önemli sonuç, gebe grubunda Alzheimer belirteçlerinden tau protein, amiloidbeta, transthyretin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmasıdır. Gebeliğin Alzheimer belirteçleri üzerine etkileri ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Gebelikteki bu değişiklikleri açıklayan direkt bir bulgu yoktur. Ancak Honjo ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmaya göre östrojen ve progesteron seviyesinin artması ile AH' nın oluşma riskinin azaldığı söylenmektedir. Östrojenin artan seviyelerinde amiloidbeta birikimini engelleyerek Alzheimer riskini azalttığı, progesteronun ise tau hiperfosfarilasyonunu azaltarak Alzheimer riskini azalttığından bahsedilmiştir(48). Gebelikte artan östrojen ve progesteron seviyelerinin bu sonuca yol açtığı düşünülebilir. Yine bu konuda yapılan başka bir çalışmada östrojen ve progesteronun kombine kullanılmasının postmenapozal kadınlarda AH riskini azalttığı söylenmektedir(51).

Gebelikte fetusun hayatını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmesi için fizyolojik bir insülin direnci ve hiperinsülinemi oluşmaktadır. Watson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada insülinin APP ve amiloidbeta düzenlenmesinde rolü olduğu ve insülin direnci olduğu durumlarda Alzheimer riskinin arttığı söylenmektedir(52). Benzer şekilde Starks ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da insülin direncinin BOS' daki tau protein düzeylerini arttırdığını dolayısıyla AH riskinin arttırdığından bahsedilmektedir(53). Bu çalışmada gebelerdeki insülin direnci objektif olarak ölçülmedi. Oluşan fizyolojik insülin direnci ve hiperinsülineminin şiddeti ile alakalı olarak BOS' daki belirteçlerin seviyeleri etkilenebilir. Gebelikte belirteçlerin düşük bulunmasının nedeni fizyolojik insülin direncinin diabetik hastalığa yol açan patolojik insülin direnci kadar şiddetli olmaması şeklinde düşünülebilir. Bunun için daha objektif verilerle insülin direncinin seviyesi ölçülmüş gebe gruplarıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelikte maternal beyin hacminde gebelik haftası ilerledikçe azalma olmaktadır. Bu sonuçlarda gebelikte BOS ta azalan belirteçleri açıklayabilir. Literatürde gebelikte BOS ta Alzheimer belirteçlerine bakılan bir çalışma olmamakla birlikte Oatridge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ventriküler hacmin arttığı beyin hacminin ise azaldığı söylenmektedir(45).

Gebelikte maternal organlarda kanlanma dağılımı değişmektedir. Beynin kanlanması azalmaktadır. Bu konuda Gerda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle middle cerebral ve posterior cerebral arterde kan akımının doğuma yakın azaldığını söylemişlerdir(47).

Bu çalışmada bulduğumuz ikinci önemli sonuç BOS' taki belirteçler ile önceki gebelik sayısı arasındaki ilişkidir. Genel olarak bakıldığında önceki gebelik sayısı yada doğum sayısı ile BOS' taki belirteçler arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ancak bu sonuç hasta sayısının az olmasından etkilenmiş olabilir. Yapılan detaylı analizde kontrol grubunda önceki gebelik sayısı ile beraber BOS' taki tau protein, amiloidbeta, transthyretin seviyelerinin giderek arttığı, 3 ve üzeri gebelik olanlarda ise tekrar azaldığı tesbit edildi. Gebelikte ise 2 gebeliği olanlarda seviyeler yine azalmakta ancak 3 ve üzeri gebeliği olanlarda tekrar artmaktadır. Gebelerdeki bu değişim, içinde bulunulan gebeliğin belirteçler üzerindeki etkisi nedeniyle tam gerçekleşmemiş olabilir.

McLay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, nulliparların kontrol grubundakilere oranla Alzheimer riskinin daha az olduğu söylenmiştir(54). Ptok ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise gebelik ve doğum sayısı arttıkça, uzun süre estrojen maruziyetine bağlı olarak Alzheimer riskinin arttığı söylenmiştir(55). Colucci ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 3 ve daha fazla doğum yapan hastalarda Alzheimer hastalığı riskinin arttığı söylenmiştir(50).

Bu çalışma sonucunda kontrol grubunda da gebelik ve doğum sayısı arttıkça belirteçlerin yükseldiği, dolayısıyla gebelik ve doğum sayısı arttıkça AH riskinin artabileceği düşünülebilir. Ancak bu yükseliş 3 ve üzerinde gebelik yada 2 ve üzeri doğum hikayesi olanlarda gözlenmemiştir. Buradan gebelik sayısı 3 ve üzerine yada doğum sayısı 2 ve üzerine çıkınca riskin azaldığı sonucuna varılabilir. Ancak çalışmaya dahil edilen kontrol popülasyonu içinde gebelik sayısı en fazla 4, doğum sayısı ise en fazla 3 olduğundan, bu sayıların üzerindeki gebelik ve doğumun belirteçler

üzerindeki etkisi konusunda net bir sonuca varılması mümkün değildir. Gebelik ve doğum sayısının daha fazla olduğu popülasyonlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada önemli sonuçlarımızdan bir diğeri ise hastaların platelet(plt) değerleri ile total tau, amiloidbeta ve transthyretin değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olmasıdır. Prodan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kollojen ve trombin ile aktive edilmiş artan platelet seviyelerinin Alzheimer riskini arttırdığını söylemişlerdir(56). Yine benzer bir çalışmada Luca ve arkadaşları, amiloidbeta öncülü olan APP nin, dolaşımdaki %95 inin, insan plateletlerini içerdiğini ve plt seviyelerinin APP düzenlemesinde rolü olduğunu, artan plt seviyelerinde amiloidbeta artışına sebep olduğunu söylemişlerdir(57). Davies TA ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise amiloidbetanın trombin aktivitesi sonrası artan aktive pltlerden de derive olmuş olabileceğini söylemişlerdir. Bu durumda da artan plt seviyelerinde amiloidbetanın artabileceği söylenebilir(58).

Bu çalışmada gebe grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede plt seviyeleri düşük bulunmuştur. Gebe grubunda total tau,amiloidbeta ve transthyretin seviyelerinin düşük olması, plt seviyelerinin düşük olması ile ilişkili olabilir. Plt sayısı ile belirteçler arasındaki korelasyon göz önüne alındığında gebeliğin AH riskini azaltabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda fosforile tau düzeyleri gebe grubunda anlamlı şekilde yüksek tesbit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda fosforile tau miktarının AH' da BOS' ta arttığı görülmüştür. Guerra-Araiza ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada östrojenin tau hiperfosfarilasyonunu azalttığı ancak progesteron uygulamasının ise bazı tau protein alt tiplerinin fosforilasyonunu arttırdığını söylemişlerdir(59). Bizim çalışmamızdaki fosforile tau protein yüksekliği gebelikte artan progesteron etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttur. Birincisi vaka sayısı yeterli değildir. Ancak yapılan işlemin invaziv ve riskli bir işlem olmasından dolayı hasta sayısı sınırlı tutulmuştur. Bu çalışmada alınan sonuçlar ışığında daha geniş serilerle ya da çok merkezli çalışmalar yapılabilir. İkincisi önceki gebelik ve doğum sayısındaki düşüklüktür. Gebelik ve doğum sayısının yüksek olduğu değişik popülasyonlarda çalışmalar yapılarak önceki gebelik yada doğum sayısının belirteçler üzerine etkisi

incelenebilir. Bir diğer yetersizlik ise çalışmamız prospektif kohort bir çalışma değildir. Bu çalışmada gebeliğin belirteçler üzerindeki etkileri incelenmekle beraber, gebelikteki bu değişikliklerin AH gelişmesindeki önemi konusunda net bir fikir beyan etmek mümkün değildir.

Sonuç olarak gebelikte Alzheimer belirteçleri anlamlı şekilde azalmaktadır. Bu sonuç, gebeliğin Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceği düşüncesini zihinlerde oluşturmaktadır. Ancak bu sonuca varabilmek için daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Alzheimer Hastalığı(AH), bilinen en sık demans nedeni olup tüm demans vakalarının yaklaşık %50-70 ini oluşturmaktadır. AH için risk altında olan kişilerin saptanması, erken teşhis ve tedavi gibi konular giderek önem kazanmaktadır. Alzheimer hastalığı ile ilgili öne sürülen birçok risk faktörü halen tartışmalı iken kesin kabul edilen risk faktörleri yaş, aile hikayesi ve apoE €4 allelinin varlığıdır.

AH patolojisi beyine sınırlı olduğundan BOS önemli bir biyolojik belirteç kaynağıdır. Bu belirteçlerden en çok kabul görenleri tau protein, fosforile tau protein, amiloidbeta ve transthyretindir.

Kesin kabul edilmiş risk faktörü olmasa da kadın cinsiyette Alzheimer hastalığı daha sık görülmektedir. Geçirilmiş gebeliklerle ilgili yapılan çalışmalarda gebelik sayısının artması ile AH riskinin arttığı söylenmektedir. Ancak gebeliğin Alzheimer belirteçleri üzerine etkileri ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada gebeliğin beyin omurilik sıvısındaki Alzheimer belirteçlerinin üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. 20 gebe ve 20 gebe olmayan hastadan, spinal anestezi sırasında alınan BOS materyalinde, tau protein, fosforile tau protein, amiloidbeta, transthyretin seviyeleri çalışıldı.

Çalışmamızda gebe grubunda Alzheimer belirteçlerinden tau protein, amiloid-β, transthyretin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunurken, fosforile tau protein seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu tesbit edildi.

Bu sonuç, gebeliğin Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceği düşüncesini zihinlerde oluşturmaktadır. Ancak bu sonuca varabilmek için daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

Alzheimer disease is the most common reason of dementia and about 50%–70% of all of dementia cases. Detected at risk of Alzheimer disease, early diagnostic and treatment are gain importance day by day. Considered many risk factors about Alzheimer disease are contradictive and risk factors that certain accepted are age, family history and apoE €4 allele existence.

Because of Alzheimer disease's pathology is restricted to the brain, CSF is an important resource of biomarkers. The mostly common accepted of these markers are tau protein, phosphorylated tau protein, amyloid beta and transthyretin.

Although there are not certain accepted risk factors in AD it is more common in female gender. In previous studies about pregnancy, suggest that risk of AD go up with increasing number of pregnancy. But there is no study in the literature, on the effects markers of the AD's pregnancy. In this study CSF during pregnancy that is aimed to investigate the impact of AD's markers.

Tau protein, phosphorylated tau protein, amyloid B and transthyretin were studied in CSF material which was obtained during spinal anesthesia from 20 pregnant-20 non pregnant patient. In this study, we aimed to search affects of pregnant CSF on Alzheimer markers.

In our study, tau protein, amyloid B, transthyretin levels of pregnancy group are lower significantly than control group but phosphorylated tau protein levels are higher.

By this result we thought pregnancy decreased AD risk. But for reaching this result, more extensive and prospective studies are needed.

8. KAYNAKLAR

1. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1206-9.
2. <http://fesraoz.blogspot.com.tr/2012/09/alzheimer-dosyasi.html>
3. Serot J-M, Zmudka J and Jouanny P A Possible Role for CSF Turnover and Choroid Plexus in the Pathogenesis of Late Onset Alzheimer's Disease *Journal of Alzheimer's Disease* 30 (2012) 17–26.
4. Aksam Merched, Jean-Marie Serot, Sophie Visvikis, Dominique Aguillon, Gilbert Faure, Ge rard Siest. ApolipoproteinE, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *FEBS Letters* 425 (1998) 225-228.
5. Relkin NR. The clinical utility of Apolipoprotein E genotyping in neurological practice. In; *Dementia Update*. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. April 12-19. 1997 Boston. MA: 1997. American Academy of Neurology Press. USA.1997:63-75.
6. Kemper P., Murtaugh C. M., (1991). Lifetime use of nursing home care. *New England Journal of Medicine* 324:595-600.
7. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 1907; 64: 146-8.
8. Blessed et al 1968 The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968 Jul;114(512):797-811.
9. Hugh C. Hendrie (1998) Epidemiology of Dementia and Alzheimer's Disease *Am J Geriatr Psychiatry* 6:S3-S18, May.

10. Alzheimer's Society Website <http://www.alzheimers.org.uk>)
11. Selekler K (2003) Alzheimer Hastalığı: patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. Modern Tıp Semineri.26. Alzheimer ve diğer demanslar. Ed. Kaynak Selekler. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.
12. E Eker (2005) Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 1(29):3-16.
13. Schellenberg GD (1995) Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. Proc Natl Acad Sci U S A.;92(19):8552-9.
14. O'Brien JT, Ballard CG (2001) Drugs for Alzheimer's Disease. BMJ;323:123-4.
15. Cruts, M, Van Duijn C. M, Backhovens H ve arkadaşları (1998). Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a populationbased study of presenile Alzheimer disease, Hum Mol Genet 7, 43- 51.
16. Uz. Dr. Şerefür Öztürk (1999) Apolipoprotein E ve Alzheimer Hastalığı, Demans Dizisi;1:62-67.
17. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S (1996) Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. Hum Mol Genet.;5(7):985-8.
18. Blacker D, Bertram L, Saunders A (2003). Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. Hum Mol Genet 12: 23-32.
19. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the

incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1998 Sep;55(9):809-15.)

20. McGonigal G, Thomas B, McQuade C, Starr JM, MacLennan WJ, Whalley LJ. Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974-88. BMJ. 1993 Mar 13;306(6879):680-3.

21. Webber KM, Casadesus G, Perry G, Atwood CS, Bowen R, Smith MA. Gender differences in Alzheimer disease: the role of luteinizing hormone in disease pathogenesis. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2005 Apr-Jun;19(2):95-9

22. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology. 1996 Aug;47(2):425-32.

23. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2003 Jun 3;138(11):927-37.

24. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984 Jul;34(7):939-44.

25. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Koroğlu) Hekimler Yayın Birliği. Ankara.

26. Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. J Neurol. 2012 Feb;259(2):201-11.

27. (27. Castellani RJ, Nunomura A, Lee HG, Perry G, Smith MA. Phosphorylated tau:toxic, protective, or none of the above. *J Alzheimers Dis.* 2008 Aug;14(4):377-83.
28. (28. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
29. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 378.
30. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi Gülistan Bahat ÖZTÜRK, M. Akif KARAN İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri B.D.
31. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolkowski SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM, Klunk WE. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.* 2008 Nov;65(11):1509-17.
32. Tomic JL, Pensalfini A, Head E, Glabe CG. Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction. *Neurobiol Dis.* 2009 Sep;35(3):352-8.
33. Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laakso, M.P., Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study, *BMJ.* 2001; 322, 1447-1451.
34. Öge, A. E., Zarko, B. S. ve Bilgiç B. Nöroloji. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. 2004. s:367-417. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

35. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's Disease. *Science*. 2006; 314: 777-781.
36. Rissman, RA, Poon, WW, Blurton-Jones, M, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J Clin Invest* 2004; 114: 121.
37. Marin DB, Sewell MC, Schlechter A. Alzheimer's disease: accurate and early diagnosis in the primary care setting. *Geriatrics* 2002; 57: 36-40.
38. Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 367-415.
39. Geldmacher DS. Cost-effectiveness of drug therapies for Alzheimer's disease: A brief review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Jun;4(3):549-55.
40. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Feb;3(2):109-10.
41. Petra E. Spiesa, Jurgen A. H. R. Claassena, Petronella G. M. Peerd, Marinus A. Blankensteine, Charlotte E. Teunissen, Philip Scheltens, Wiesj M. van der Flier, Marcel G. M. Olde Rikkert, Marcel M. Verbeek. prediction model to calculate probability of Alzheimer's disease using cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's & Dementia* 9 (2013) 262–268.
42. Anja Soldan , Corinne Pettigrew, Shanshan Li , Mei-Cheng Wang , Abhay Moghekar , Ola A. Selnes , Marilyn Albert , Richard O'Brien. Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 34 (2013) 2827e2834.

43. Meredith Jr. JE, Sankaranarayanan S, Guss V, Lanzetti AJ, Berisha F, et al. (2013) Characterization of Novel CSF Tau and ptau Biomarkers for Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 8(10)(2013): e76523. doi:10.1371/journal.pone.0076523.
44. K. Schultz, K. Nilsson, J. E. Nielsen, S. G. Lindquist, L. E. Hjerfving, B. B. Andersen, A. Wallin, C. Nilsson and A. Peterse'n. Transthyretin as a potential CSF biomarker for Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: effects of treatment with cholinesterase inhibitors. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 456–460.
45. Oatridge A, Holdcroft A, Saeed N, Joseph V., Puri B, Fusi L, and Bydder GM Change in Brain Size during and after Pregnancy: Study in Healthy Women and Women with Preeclampsia *AJNR Am J Neuroradiol* 23:19–26, January 2002.
46. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991;181:531–535.
47. Gerda G, Zeeman MD, Mustapha H, Diane M. Maternal cerebral blood flow changes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003 volum 189, number 4.
48. H. Honjo, N. Kikuchi, T. Hosoda et al. Alzheimer's disease and estrogen. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 76 (2001) 227-230.
49. Carroll JC, Rosario ER, Chang L et al. Progesterone and Estrogen Regulate Alzheimer-Like Neuropathology in Female 3xTg-AD Mice *The Journal of Neuroscience*, November 28, 2007 27(48):13357–13365.
50. M. Colucci, S. Cammarata, A. Assini et al - The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* December 2006; 13(12):1374 -1377.

51. V.W. Henderson, A. Paganini-Hill, B.L. Miller, R.J. Elble, P.F. Reyes, D. Shoupe, C.A. McCleary, R.A. Klein, A.M. Hake, M.R. Farlow, Estrogen for Alzheimer's disease in women — Randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology* 54 (2000) 295–301.
52. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2003;17(1):27-45.
53. Starks EJ ,O'Grady JP, Hoscheidt SM, Racine AM, Carlsson CM et al. Insulin Resistance is Associated with Higher Cerebrospinal Fluid Tau Levels in Asymptomatic APOE ε4 Carriers. *J Alzheimers Dis*. 2015 Mar 26.1387-2877.
54. McLay RN,Maki PM,Lyketsos CG. Nulliparity and late-menopause are associated with decreased cognitive decline. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003;15:161-167.
55. Ptok U, Barkow K, Heun R. Fertility and number of children in patients with Alzheimer 's disease. *Archives of Women's Mental Health* 2002;5:83-86.
56. C.I. Prodan, MD, E.D. Ross, MD, J.A. Stoner, PhD, L.D. Cowan, PhD, A.S. Vincent, PhD and G.L. Dale Coated-platelet levels and progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease *Neurology* January 18, 2011 vol. 76 no. 3 247-252.
57. Monica Di Luca, Lucia Pastorino, Angelo Bianchetti et al. Differential Level of Platelet Amyloid β Precursor Protein Isoforms An Early Marker for Alzheimer Disease *Arch Neurol*. 1998;55(9):1195-1200. doi:10-1001/pubs.Arch Neurol.-ISSN-0003-9942-55-9-noc7558.

58. Davies TA, Long HJ, Sgro K, et al. Activated Alzheimer disease platelets retain more beta amyloid precursor protein. *Neurobiol Aging* 1997;18:147–53.

59. Guerra-Araiza C, Amorim M, Camacho-Arroyo I, Garcia-Segura LM. Effects of Progesterone and Its Reduced Metabolites, Dihydroprogesterone and Tetrahydroprogesterone, on the Expression and Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase-3 and the Microtubule-Associated Protein Tau in the Rat Cerebellum. Received 30 October 2006; revised 4 December 2006; accepted 11 December 2006 *Developmental Neurobiology*. DOI 10.1002/dneu.