

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince her daim bize yardımcı olan, bilgi ve birikimlerini her fırsatta bizimle paylaşan, nöroloji nosyonumuzun oluşmasında en büyük etmen, her zaman sorularımızı çekinmeden sorabildiğimiz, çok yoğun zamanlarında bile bize vakit ayırabilen, her zaman örnek aldığım ve izinden yürümeye çalışacağım, bana aktardığı bilgileri klinik pratiğimde uygulamaktan şeref duyacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Atilla İlhan'a en büyük teşekkürlerimi ve en derin saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen, her zaman yol gösterici olan, eğitimimize katkıda bulunmaya her zaman gayret gösteren, beraber çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim ve keyif aldığım, yayın yapmaya teşvik eden, kıymetli ve saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç.Dr. Zübeyde Aytürk, Yrd. Doç. Dr. Nilgöl Yardımcı, Yrd. Doç.Dr. Emine Rabia Koç ve Uzm. Dr. Onur Serdar Gençler'e, tekrar tekrar teşekkür ederim.

Tezimin ön hazırlıkların yapılması ve deneylerin gerçekleştirilmesi aşamalarında ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalının laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan, sorularına her zaman büyük içtenlikle cevap verip yardımcı olmaya çalışan, çalışkanlıklarına ve akademik ve bilimsel nosyonlarına gıpta ettiğim Doç. Dr. Esra Gündüz, Prof. Dr. Mehmet Gündüz, Yrd. Doç.Dr. Muradiye Acar'a ve genetik doktora öğrencisi sevgili arkadaşım Gülhan Kaya'ya yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarımda bilgi ve becerilerinden faydalandığım değerli hocalarım eski İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. G Cansel Türkay'a, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Tekşam'a, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. Müjgan Sönmez'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Beyhan Eryonucu'ya eğitimime katkılarından dolayı şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük etken olan, eğitim hayatım boyunca benden hiçbir desteğini esirgemeyen, her zaman ve her koşulda destekleyen, hayattaki tek

mirasım olan kıymetli annem, babam ve kardeşime teşekkür, sevgi ve en derin saygılarımı sunarım.

On senedir en güzel paylaşımlarda bulunduğum, asistanlık süresince bütün kahrımı çeken, dostluğundan çok keyif aldığım arkadaşım Dr. İlter Arifoğlu'na ve hayatı çok daha güzel ve anlamlı kılan, yaşamayı daha da güzel hale getiren destekçim, sözlüm Dr. Tayfun Çinleti'ye teşekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

A β	: Amiloid- β
AH	: Alzheimer Hastalığı
AAN	: American Academy of Neurology
ADGC	: Alzheimer Hastalığı Genetik Konsorsiyumu
AP	: Amiloid plaklar
APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
BACE	: Betasite APP Cleaning Enzyme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	: Subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati eşlik eden serebral otozomal dominant arteriyopati (Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)
CDDÖ	: Cornell Demansta Depresyon Ölçeği
CDR	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale)
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSM-IV	: Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders fourth edition)
EBAH	: Erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EGYA	: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
GBAH	: Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GDS	: Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale)
GYA	: Günlük yaşam aktiviteleri
GWAS	: Genome-Wide Association Study
FTD	: Frontotemporal lobar dejenerasyon

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCI	: Hafif kognitif bozukluk (Mild cognitive impairment)
MMSE	: Mini Mental Durum Muayenesi (Mini Mental Status Examination)
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
µl	: Mikrolitre
NCT	: Nicastrin
NFY	: Nörofibriler yumak
NINCDS-ADRDA	: Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association)
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEN-2	: Presenilin enhancer 2
PS1	: Presenilin 1
PS2	: Presenilin 2
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YGYA	: Yardımcı Günlük Yaşam Aktiviteleri
YY1	: Ying Yang 1

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Demans Nedenlerinin Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.	DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	8
Tablo 3.	NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 4.	Alzheimer Hastalığında Klinik Belirti ve Bulgular	12
Tablo 5.	Alzheimer Hastalığı Nöropatolojisi	17
Tablo 6.	Erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ile ilişkili genler ve etkinlikleri.....	21
Tablo 7.	Kognitif Yakınlı Hastanın Değerlendirilmesinde Psikometrik Testler	27
Tablo 8.	Kontrol ve Alzheimer Gruplarına Göre Olguların Yaş Açısından Dağılımı	48
Tablo 9.	Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Cinsiyet Açısından Dağılımı	48
Tablo 10.	Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Diabetes Mellitus Açısından Dağılımı	48
Tablo 11.	Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Hiperlipidemi Açısından Dağılımı	48
Tablo 12.	Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Hipertansiyon Açısından Dağılımı	48
Tablo 13.	Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Eğitim Durumu Açısından Dağılımı	48

Tablo 14. Alzheimer Grubu İçinde Olguların Sigara ve Alkol Kullanım Öyküsü Yönünden Dağılımı	50
Tablo 15. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Ailede Alzheimer Öyküsü ve Anne-Baba Arasında Akraba Evliliği Yönünden Dağılımı	50
Tablo 16. Alzheimer Grubu İçinde Olguların Depresyon Öyküsü Açısından Dağılımı	50
Tablo 17. Alzheimer Grubu İçinde Olguların VKİ ve Obezite Yönünden Dağılımı	51
Tablo 18. Gruplara Göre APH-1A Polimorfizmi Açısından Olguların Dağılımı	51
Tablo 19. Gruplara Göre APOE Polimorfizmi Açısından Olguların Dağılımı	57
Tablo 20. Gruplar İçerisinde Olguların APH-1A ve APOE Polimorfizmi Açısından Dağılımı	58
Tablo 21. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların APH-1A Polimorfizmine Göre Demografik ve Klinik Özellikleri	59
Tablo 22. Alzheimer Grubu İçerisinde Ailede Alzheimer Hastalığı Öyküsüne Göre Olguların APOE ve APH-1A Gen Polimorfizmi Yönünden Dağılımı.....	60
Tablo 23. Alzheimer Grubu İçerisinde APOE Polimorfizmine Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	60
Tablo 24. Alzheimer Grubu İçinde Olguların Nöropsikolojik Test Sonuçları	61

Tablo 25. Alzheimer Grubunda Olguların Global Bozulma Ölçeği Açısından Dağılımı	61
Tablo 26. Alzheimer Grubunda Olguların CDDÖ ve EGYA Açısından Dağılımı	62
Tablo 27. Alzheimer Grubunda Olguların Minimental Skoru Açısından Dağılımı	62
Tablo 28. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Depresyon Öyküsüne Göre Minimental Skoru Açısından Dağılımı	63
Tablo 29. Alzheimer Grubu İçerisinde Nöropsikolojik Testlerin Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayısı.....	63
Tablo 30. Alzheimer Grubu İçerisinde Öğrenim Durumu ve Hastalık Süresi ile Nöropsikolojik test Sonuçları Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri	64
Tablo 31. Alzheimer Grubu İçerisinde APH-1A Polimorfizmine Göre Olguların Nöropsikolojik Test Sonuçları.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Alzheimer Hastalığının Klinik Seyri	15
Şekil 2.	Nörofibriler Yıkımın Aşamaları	18
Şekil 3.	APOE Geni	24
Şekil 4.	Demans Skorum Testler,	44
Şekil 5.	APH-1A rs3754048 gen polimorfizmi, GC alleli	52
APOE gradyent PCR sonucunda elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüsü		
Şekil 6.	APH-1A rs3754048 gen polimorfizmi, CC alleli	52
Şekil 7.	APH-1A rs3754048 gen polimorfizmi, GG alleli	53
Şekil 8.	Alzheimer ve Kontrol Grubu Arasında APH-1A Allellerinin Dağılımı	53
Şekil 9.	Alzheimer ve Kontrol Grupları Arasında APH-1A Allel Frekanslarının Dağılımı	54
Şekil 10.	APOE Rs429358 polimorfizmine ait sekans sonucu	54
Şekil 11.	APOE Rs7412 polimorfizmine ait sekans sonucu	55
Şekil 12.	APOE Rs429358 polimorfizmine ait sekans sonucu	55
Şekil 13.	APOE Rs7412 polimorfizmine ait sekans sonucu	55
Şekil 14.	Alzheimer ve Kontrol Grubu Arasında ApoE Allellerinin Dağılımı	56
Şekil 15.	Alzheimer ve Kontrol Grupları Arasında APOE Allel Frekanslarının Dağılımı	56

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1. APOE gradyent PCR sonucunda elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüsü	39
Resim 2. APOE RFLP Ürünlerinin Agaroz Jel Görüntüsü.....	39
Resim 3. APH-1A Gradyent PCR Sonucunda Elde Edilen Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü.....	40
Resim 4. APH-1A RFLP Ürünlerinin Agaroz Jel Görüntüsü	41

EKLER

Sayfa No:

Ek-1: Global Bozulma Ölçeği	79
Ek-2: Minimental Durum Değerlendirme Testi	81
Ek-3: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği	83
Ek-4: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	84
Ek-5: Cornell Demansta Depresyon Ölçeği	85

ALZHEİMER HASTALIĞINA YATKINLIKTA APH-1A ve APOE POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ

ÖZET

Alzheimer Hastalığı (AH), ileri yaştaki demansların en sık formudur. Demans, erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu gelişen birden fazla kognitif fonksiyonda ilerleyici bozulma ile karakterize bir sendromdur. Kognitif bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde kayda değer bozulmaya yol açacak şiddette olmalıdır. Belirtilmiş tanı kriterleri muhtemel AH içindir. Klinik pratikte, AH'nin kesin kriterlerine rağmen tanısı sekonder nedenlerin ve diğer demans nedenlerinin dışlanması ile konur. AH'de erken tanı ve hastalığın erken evrelerinde müdahale, tedavinin etkinliği açısından büyük önem taşır. Kesin AH tanısı beyinde tipik nöropatolojik değişikliklerin gözlenmesi ile konulabilir. Bu nedenle AH'da spesifik biyobelirteç gereksinimi vardır. Nöropatolojik değişiklikler ilerleyici sinaptik bozulma ve nöronal kaybın yanı sıra hücre dışı amiloid-beta plaklarının birikimi, hücre içinde ise hiperfosforillenmiş tau proteinini içeren nörofibriler yumakların oluşumunu içermektedir. Bugün amiloid-beta plaklarının birikimini ve nörofibriler yumakların oluşumunu başlatan sebeplerin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu durum birçok genin etkileşimi ile oluşmakta ve buna çevresel faktörlerde katkıda bulunmaktadır. Şu ana kadar bilinen en majör genetik risk faktörü apolipoprotein E (APOE) genine ait $\epsilon 4$ allelidir, fakat $\epsilon 4$ alleli de sadece az bir kısmı temsil etmekte ve tek başına yeterli olmamaktadır. AH için spesifik biyobelirteç tanımlanması; risk altındaki popülasyonun belirlenebilmesi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi ve erken tanı konulması açısından çok önemlidir. Bu çalışmaya 49 Alzheimer hastası ve 45 kontrol alınarak, AH için en önemli risk faktörü olan ApoE geni $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ polimorfizmleri ve AH için olası diyagnostik ve prognostik biyobelirteç olabilecek APH-1A gen polimorfizminin genotip ve allel frekansları incelenmiştir. Hasta grubunda mevcut polimorfizmlerin hastalık seyrine etkisini değerlendirmek üzere Standardize Mini Mental Test, Cornell Demansta Depresyon Ölçeği, Global Kötüleşme Ölçeği, Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği uygulanmıştır. Sonuç olarak, hasta grubumuzda APOE $\epsilon 4$ alleli ve APH-1A geni ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. **Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, APOE, APH-1A, Polimorfizm, Biyobelirteç

The Effect of APH-1A –980C/G and APOE Polymorphism in Predisposition for Alzheimer’s Disease

SUMMARY

Alzheimer’s Disease (AD) is the most frequent form of dementia in the elderly population. Dementia is the decline of cognitive functions due to neuropathological changes in the brain. It is characterized by impairment in more than one cognitive function and interferes with daily activities. The diagnostic criteria cover only the diagnosis of “probable” AD. In clinical practice, the diagnosis is made by the exclusion of secondary causes and other types of dementia. Early diagnosis and intervention in early stages plays an important role for the course of the disease and efficacy of the treatment. The gold standard for the definite diagnosis of Alzheimer’s Disease can be made by the observation of typical neuropathological changes in the brain. These neuropathological changes include the extracellular accumulation of amyloid-beta plaques, intracellular accumulation of neurofibrillary tangles, which include hyperphosphorylated tau protein, along with progressive synaptic and neuronal loss. The factors precipitating Alzheimer’s disease are still not completely known. It is thought to be a consequence of the interactions of multiple genetic and environmental factors. The $\epsilon 4$ allele of APOE gene is the best known risk factor for Alzheimer’s disease, yet it represents only a small ratio of the genetic factors. From this point of view, specific biomarkers are required to determine the population under risk, develop new treatment strategies and to make an early diagnosis possible. In the present study, 49 AD patients and 45 control subjects were included. We studied $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ polymorphisms of the ApoE gene and –980C/G (rs3754048) polymorphism of the APH-1A gene. We performed Global Deterioration Scale, Mini-Mental State Examination, Clinical Dementia Rating Scale and Instrumental Daily Activity Scale to all the AD patients. There were no significant difference between patients and healthy cases for APOE $\epsilon 4$ allele and APH-1A –980C/G (rs3754048) polymorphism. Future studies with larger numbers of patients and controls are necessary to elucidate exact role of APH-1A and APO $\epsilon 4$ in AD pathogenesis.

Key words: Alzheimer’s disease, ApoE, APH-1A, Polymorphism, Biomarker

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
TABLolar	
DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
SUMMARY.....	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Alzheimer Hastalığı.....	5
2.1.1 Alzheimer Hastalığı Tarihçesi.....	5
2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.1.3 Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri.....	8
2.1.4 Alzheimer Hastalığının Klinik Özellikleri.....	11
2.1.5 Alzheimer Hastalığı Tedavisi.....	15
2.1.6 Alzheimer Hastalığının Patogenezi ve Nöropatolojisi.....	16
2.2 Alzheimer Hastalığı Genetiği.....	20
2.2.1 Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genler.....	20
2.2.2 Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genler.....	22
2.2.3 APH-1A Geni.....	24
2.3 Nörokognitif Testler.....	26
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu.....	29
3.2 DNA Amplifikasyonu.....	29
3.3 Primerlerin Sulandırılması.....	31
3.4 Gradyent PCR.....	32
3.5 PCR.....	34
3.6 DNA'nın Enzimatik Kesimi.....	35
3.7 Agaroz Jel Elektroforezi.....	37
3.8 Sekans İşlemi.....	37
3.8.1 Örneklerin Exosap İle Muamelesi.....	37
3.8.2 Sekans PCR'in Yapılması.....	38
3.8.3 Sephadex Hazırlanışı.....	38
3.9 Araştırmada Kullanılan Ölçek, Form ve Ölçümler.....	41

3.9.1	Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu:	41
3.9.2	Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS).....	41
3.9.3	Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State. Examination –MMSE):	43
3.9.4	Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) :.....	44
3.9.5	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	45
3.9.6	Cornell Demansta Depresyon Ölçeği.....	45
4	BULGULAR.....	48
5	TARTIŞMA	65

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, bilinçte kayıp olmaksızın, bellek başta olmak üzere kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede zihinsel ve sosyal yeteneklerin yıkılması şeklinde tanımlanabilir [1]. Terim bir sendroma karşılık olarak kullanılır. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)'nda demans, bilinçte bozulma olmaksızın bellek yıkımını da içeren birçok bilişsel bozukluğun bulunması şeklinde tanımlanır [2]. Demansta etkilenen bilişsel işlevler öğrenme, bellek, dil, problem çözme, yönelim, algı, dikkat, yargılama ve sosyal yeteneklerdir. Ayrıca kişilik değişiklikleri de olabilir. Alzheimer Hastalığı (AH) yaş ile ilişkili ve geri dönüşümsüz nörodejeneratif bir hastalık olup, demans türleri arasında en sık görülenidir [3]. İlk olarak 1900'lü yılların başında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır.

İkibinbir yılında, "Practice Parameters Subcommittee of the American Academy of Neurology" (AAN), demansların erken farkedilmesi, tanısı ve tedavisi için, özet halinde kanıta dayalı tıp kılavuzları yayınlanmıştır [4][5]. Bu kılavuzlarda demans tanısı için, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), Alzheimer tipi demans için National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [6] tanı kriterlerinin kullanımı tavsiye edilmiştir.

AH'nin 65 yaş sonrasında prevalansı her beş yılda bir ikiye katlanmaktadır [7]. AH'nin tanısı klinik öykü, muayene, görüntüleme yöntemleri ve demansa neden olabilecek diğer sebeplerin dışlanması ile konulmaktadır. Konulan tanı "muhtemel AH"

veya “olası AH”dır. Kesin tanı ise ancak post-mortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür [8]. Bu nedenle hastalığın tanısına katkıda bulunacak biyobelirteçlere ihtiyaç söz konusudur. AH için ideal biyobelirteç; hastalığın tanısında ve prognozunun belirlenmesine katkı sağlayabilmeli, hastalığa yatkınlığı belirleyebilmeli, hatta hastalığı diğer demans türlerinden de ayırmalıdır .

AH’ye yatkınlıkta bazı genlere ait kombine polimorfizmlerin rol oynadığına inanılmaktadır, ancak bugüne kadar bu polimorfizmler tam olarak belirlenememiştir. Bu çalışmada amacımız Türk toplumunda daha önce çalışılmamış olan APH-1A polimorfizminin AH’ye yatkınlığa yol açıp açmadığını belirlemek ve APH-1A’nın kanıtlanmış en güçlü genetik risk faktörü olan APOE polimorfizmi ile ilişkisini incelemektir.

2 GENEL BİLGİLER

Demans günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde üzere birden fazla kognitif fonksiyonda ilerleyici ve kalıcı kayıpla karakterize bir bozukluktur. Demans tipleri, etyolojik faktörler gözetilerek aşağıda sınıflanmıştır [9].

Tablo 1. DEMANS NEDENLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

I. Primer (Dejeneratif) Demanslar:

A. Saf demanslar: Primer olarak serebral korteksi etkileyen nörodejeneratif hastalıklar

- Alzheimer Hastalığı
- Fokal dejenerasyonlar
 - Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTD)
 - Davranışsal varyant
 - Primer progresif afazi
 - Semantik demans
 - Posterior kortikal atrofiler
 - Primer progresif görsel-uzaysal bozukluk
 - Primer progresif apraksi

B. Demans artı sendromları: Bazal gangliyonlar veya diğer subkortikal yapılar gibi ilave beyin yapılarını tutan nörodejeneratif hastalıklar

- Lewy cisimcikli demans
- Parkinson hastalığı demansı
- Multisistem atrofi
- FTD-Parkinsonizm-17
- FTD ve motor nöron hastalığı
- Kortikobazal gangliyonik dejenerasyon
- Progresif supranükleer palsi
- Ailevi multisistem taupati
- Huntington hastalığı

- Progresif subkortikal gliozis
- Ayırt edici histopatolojik özelliği olmayan demans
- Spinocerebellar ataksilerin bazı formları (SCA1-3, DRPLA)

II. Demansın Sekonder Formları

A. Beyin dokusunu doğrudan harap eden hastalıklar

- Vasküler-iskemik sebepler: Multi territoryel infarktlar, multi-infarkt veya laküner durum, stratejik infarktlar, subkortikal vasküler ensefalopati, hipoksik ensefalopati, CADASIL, primer merkezi sinir sistemi (MSS) vaskülit, amiloid anjiopatisi
- Enfeksiyonlar: Creutzfeldt-Jacob hastalığı ve diğer prion hastalıkları, sifiliz, HIV, herpes ensefaliti, Lyme hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, progresif multifokal lökoensefalopati, Whipple hastalığı, tüberküloz menenjit gibi kronik viral, fungal, parazitik, bakteriyel enfeksiyonlar ve sekelleri
- Multipl skleroz veya akut demyelinizan ensefalomyelit gibi demyelinizan hastalıklar
- Nöronal veya glial metabolizmayı etkileyen, doğumsal metabolik hastalıklar:
 - Lizozomal metabolizma: Metakromatik lökodistrofi, Niemann-Pick tip C, Gaucher, Krabbe ve Fabry hastalıkları, GM-1 ve GM-2 gangliozidoz, mukopolisakkaridoz III
 - Peroksizmal metabolizma: adrenolökodistrofi
 - Karbonhidrat metabolizması: Erişkin poliglukoza cisimciği hastalığı, Lafora cisimciği hastalığı
 - Lipid metabolizması: Serebrotendinöz ksantomatoz, membranöz lipodistrofi, Kufs hastalığı
 - Metal veya iyon metabolizması: Wilson hastalığı, nöroferritinopati, demir birikimiyle beraber olan nörodejenerasyon, Fahr hastalığı
 - Mitokondriyal fonksiyon: MERFF, MELAS
 - Diğerleri: nöroakantositoz, üre siklus defektleri
- Travmatik beyin hasarı, “dementia pugilistica”

- Post-radyasyon demansı
- Glioblastoma gibi beyin tümörleri
- Parazitik kistler veya beyin apsesi

B. İntrakraniyal içeriği değiştirip beyin yapılarında distorsiyona neden olan hastalıklar

- Normal basınçlı veya obstrüktif hidrosefali
- Subdural veya intraparakimal hematoma
- Primer veya metastatik beyin tümörleri

C. Beyni etkileyen sistemik hastalıklar veya bozukluklar

- Metabolik-nütrisyonel (Vitamin B12, B1 veya folik asit eksikliği, kardiyak, pulmoner, hepatik veya böbrek yetmezliği, porfiri)
- Endokrin (Hipotiroidi, hipertiroidi, hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, Addison Hastalığı, insülinoma, uzamış hipoglisemi)
- Toksik (İlaçlar, kronik alkolizm, ağır metal veya organik maddeler, karbonmonoksit, diyaliz demansı)
- Sistemik otoimmün, immün-aracılı veya inflamatuvar hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus, diğer kollajen doku hastalıkları ile ilişkili vaskülitler, Hashimoto ensefalopatisi, Behçet hastalığı, sarkoidoz, paraneoplastik limbik ensefalit)

2.1 Alzheimer Hastalığı

2.1.1 Alzheimer Hastalığı Tarihçesi

Alman nöropatolog Dr. Alois Alzheimer'ın 1907 yılında ilerleyici kognitif yıkım ve davranış değişiklikleri olan 51 yaşındaki hastası Auguste D.'yi yayınlamasından sonra "Alzheimer" adını klinik şefi Dr. Emil Kraepelin vermiştir [10]. Hastanın otopsisinde senil plaklar, nörofibriler yumaklar, serebral kortekste yaygın atrofi ve hücre kaybı gözlenmiştir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında AH'nin presenil

demansın nadir bir formu olduğu düşünölmüştür [11]. 1960'lı yıllara kadar çok nadir bir hastalık olduğu düşünölmüştür, ancak ondan sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bu görüşü değiştirmiştir. AH, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, demansa neden olan progresif nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [12]. AH ile ilgili yapılan çalışmalar 1960-1970'lerde serebral kortikal lezyonların yapısı, spesifik nörotransmitterlerde eksikliklerin anlaşılması ile başlamıştır. Özellikle 1980-1990'larda moleküler biyolojik ve genetik alanındaki çalışmalar, AH' deki moleküler değişikliklere yeni bir bakış açısı getirmiştir. 1984'te Glanner ve Wong amiloid beta (A β) peptidini izole edip saflaştırmış, 1987'de ise Glanner ve Wong'un çalışmaları Kang ve ark. tarafından doğrulanmış, A β 'nın öncü proteini olan Amyloid Precursor Protein (APP) klonlanmıştır [13]. Yapılan bu çalışmalar, AH' da patogeneze yönelik mekanizmaları aydınlatmak için basamak oluşturmuştur.

2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Alzheimer Hastalığı, kronik bir nörodejeneratif hastalık olup demansın en sık nedenidir (%60-80) [14]. 65 yaş üzerinde sıklığı %5 iken, bu oran 85 yaş üzerinde %50'ye çıkmaktadır. Bellek bozukluğu en başta olmak üzere kognitif bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda kayıplar eklenir. AH'nin tanısı klinik bulgularla konulmakta ve demansa yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile desteklenmektedir. Nöropatolojik olarak yaygın nöronal hücre kaybına amiloid plaklar (AP) ve nörofibriler yumaklar (NFY) eşlik eder. Kesin tanısı ise ancak post-mortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür. Her yıl hasta sayısına yaklaşık 4.6 milyon yeni olgu eklenmektedir. Olgu sayısının 2040 yılında katlanarak 81.1 milyona çıkması beklenmektedir [15].

AH için risk altında olan kişilerin saptanması, kontrol altına alınabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi, erken teşhis ve tedavi gibi konular giderek önem kazanmaktadır. Hastalığın gelişiminde ortaya konan kesin risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve Apo ε4 alleleline sahip olmaktır. Bunlardan yaş en önemli risk faktörü olup hastalığın prevalansı, 65-85 yaşları arasında her beş senede bir iki katına çıkmaktadır. Kolesterol transportunda görevli bir protein olan Apolipoprotein E (APOE)'nin ε 4 aleli; normal beyaz popülasyonda %16, Alzheimer hastalarında ise %35-50 sıklıkta bulunması nedeniyle hastalığın majör risk faktörleri arasında sayılmaktadır [16]. Aile öyküsünde özellikle birinci derece akrabaların etkilenmesi önemlidir, bu durumda hastalık riski dört kat artmaktadır [17][18]. Çalışmalarda tanımlanmış diğer risk faktörleri kadın cinsiyet, sigara içmek, obezite, diabetes mellitus (DM), yüksek lipid düzeyleri ve hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri, Down sendromu, tekrarlayan kafa travmaları, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, nörotoksinlere maruziyet, östrojen eksikliği, menapoz, inflamasyon, oksidatif hasar, beslenme yetersizlikleri gibi çok sayıda minör risk faktörüdür [19][20][21]. Bazı çalışmalarda depresyon öyküsünün de AH risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir. Depresyon geniş bir yaşlı nüfusunu etkilemekte olup, kognitif fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Depresyon varlığı demans riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır. Depresyon aynı zamanda demansın prodromal belirtisi olabileceğinden dolayı tanı ve ayırıcı tanıda zorluk çekilebilmektedir [22]. Prevalansı ve sonuçlarına rağmen, yaşlı hastalarda depresyon tanısı atanabilmekte ve tedavisiz kalabilmektedir [23]. Östrojen ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının AH riskini azalttığı düşünülmektedir [24]. Kimlerin yaşlanmakla AH için daha fazla risk taşıdığı saptanması ve risk taşıyan insanların daha sık değerlendirilmesi, kontrol altına alınabilecek risk

faktörlerinin düzeltilmesi ve erken tanıda ısrar edilmesi gibi konular giderek önem kazanmaktadır [25].

2.1.3 Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

Alzheimer hastalığı kesin tanısı post-mortem dönemde yapılan nöropatolojik incelemeler sonucu olmakla birlikte, klinik tanı için bugün Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği) (NINCDS-ADRDA) [6], Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) [26] tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 2. 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 hidrosefali, 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 3. 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 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, duyuşsal 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 Alzheimer Hastalığının Klinik Özellikleri

AH'nin en sık başlangıç semptomu ilerleyici unutkanlıktır. Klinik belirtilerin başında bellek kaybı, lisan bozukluğu, apraksi ve agnozi gelmektedir. AH'nin belirti ve bulguları; kognitif, davranışsal, işlevsel belirtiler olmak üzere üç ana kategoride sınıflandırılır (Tablo 4).

Tablo 4. Alzheimer Hastalığında Klinik Belirti ve Bulgular [27]

Kognitif	Yakın Bellek	Yakın geçmişe ait kişisel ve güncel olayların unutulması
	Uzak Bellek	İlkokul öğretmeni, okuduğu okullar, evlilik vs
	Dikkat	Dalgalanma, konsantrasyon, çelişilebilirlik
	Görsel-Mekansal İşlevler	Yabancı-tanıdık mekanlarda dolaşabilme, kaybolma
	Dil (lisan bozukluğu)	Kelime bulma, anlama, okuma-yazmada güçlükler
	Yürütücü İşlevler	Problem çözme, yargılama, soyutlama bozuklukları
	Apraksi	Sonradan öğrenilen pratik olarak yapılan ve motor beceri gerektiren hareketleri yapma becerisinin bozulması (Alet kullanma, giyinmede güçlükler vs)
	Agnozi	Bedeninin çeşitli bölümlerini, nesnelere tanıyamaması, birbirinden ayıramama
Davranışsal	Kişilik Değişiklikleri	Apati, disinhibisyon, sosyal uygunsuzluk
	Duygudurum bozuklukları	Keder, isteksizlik, huzursuzluk, yerinde duramama, sinirlilik, uygunsuz neşe
	Algı Bozuklukları	Görsel ve diğer halüsinasyonlar
	Düşünce Bozuklukları	Hırsızlık, sadakatsizlik ve diğer halüsinasyonlar
İşlevsel	Günlük Yaşam Aktiviteleri	İş yaşamı, yolculuk, mali işler, alışveriş, sosyal ilişkiler
	Evde Günlük Yaşam Aktiviteleri	Hobiler, ev aygıtlarını kullanma, yemek pişirme, diğer ev işleri
	Kendine Bakım	Yemek yeme, yıkanma, giyinme, makyaj, traş olma

Alzheimer Hastalığı Klinik Evreleri

Preklinik dönemde bellekte kolayca fark edilemeyen bozukluklar, ancak nöropsikolojik testlerle ortaya konabilir. Bu dönemde günlük yaşam aktivitelerinde bir bozukluk yoktur. Erken “şüpheli” Alzheimer hastalığı evresindeki kişilerde demansı

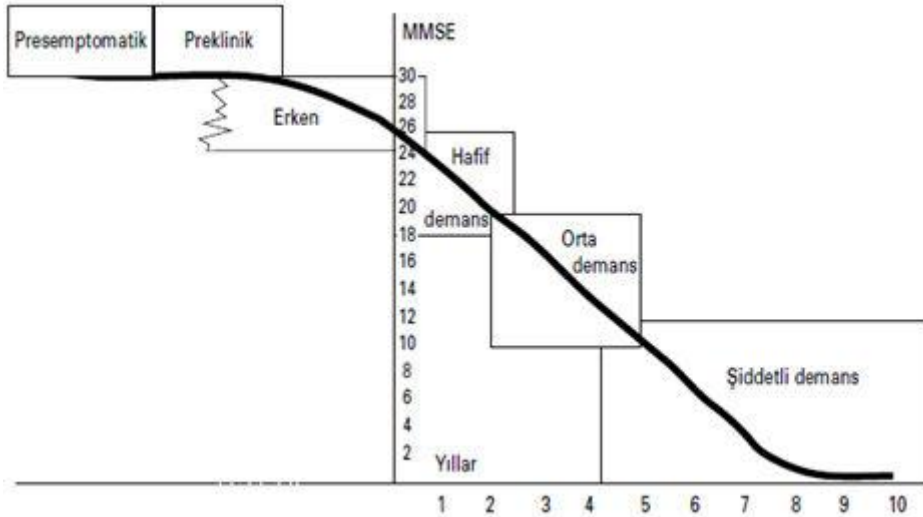
akla getirecek işlevsel ve kognitif bozulmanın müphem bulguları ortaya çıkar. Bu kişiler hafif unutkanlık ve beraberindeki karar verme yeteneğinde, evdeki, işindeki ve toplumdaki etkinliklerinde hafif bozulma gösterirler. Preklinik evre ile erken “şüpheli” demans arası MCI dönemine eşleştirilebilir. Yaygın olarak kullanılan iki evreleme sistemi vardır: Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) ve Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR).

Şekil 1’de özetlendiği üzere demans hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır [28]. Erken evrede yakın bellekte bozulma, objelerin yerini karıştırma, iş veriminde azalma, kelime bulma güçlüğü ve lisan yeteneklerinde azalma, kişilerin ve objelerin isminin unutulması, yön bulmada güçlükler, banka işleri ve fatura ödeme gibi mali işlerde hatalar, çevreye ilgi kaybı, mesleki sosyal aktivitelerden uzaklaşma, uyku kalitesinde bozulma, irritabilite, duygulanımda bozulma, inkar eğilimi, soyut düşüncede bozulma, kısmen de olsa karmaşık olan cihazların kullanımının öğrenilememesi, varsa hobilerin gerçekleştirilmesinde güçlükler bu evrenin genel özellikleridir. Sosyal aktivitelere katılımı ve kişisel bakımda sorun yaşanması beklenmez. Dikkat ve planlama, akıl yürütme bozukluğu şeklinde hafif yürütücü işlev bozukluğu saptanabilir. Yakınmaların farkında olan bazı hastalarda reaktif depresyon gelişebilir. Hafif evre AH’de bazı olgularda depresyon belirtileri ön planda olabilir.

Orta evre belirginleşen bellek bozukluğu, lisan, muhakeme, oryantasyon ve yürütücü işlevlerde bozulma, çabuk irrite olma gibi davranışsal sorunlar, halüsinasyon ve hezeyanlar, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma, bakımverene gittikçe bağımlı hale gelme, giyinme ve banyo yapma gibi günlük aktivitelerinde yardıma gereksinim duyma,

ev dışındaki bağımsızlığını tümüyle yitirme ile karakterizedir. Yeni bir bilgi öğrenilmesi hemen hemen hiç mümkün olmamaktadır. Dışarı çıktıklarında kaybolmalar görülebilir. Sofrada apraksi nedeniyle bıçak ve çatal kullanamayabilir. Anlama, okuma ve yazma giderek bozulur. Henüz sfinkter kontrolü seyrek gece kaçırmaları dışında bozulmamıştır. Zaman oryantasyon bozuklukları, gece-gündüz ayırımının bozulması, hava kararmasının hemen ardından yatmaya gitme davranışı görülebilir, buna “gün batımı fenomeni” denilir. Ajitasyon, yerinde duramama, yardım ederken bakımverene fiziksel müdahale, suçlayıcı davranışlar, şüphecilik görülebilir.

İleri evrede hastanın en temel günlük yaşam aktivitelerini sürdürmeleri için bile bir başkasının yardımı gerekmektedir. Kelime hazinesi oldukça fakirleşmiştir, konuşma kısa cümleler veya kelimelerin tekrarı şeklinde kısıtlanır. Evrenin sonlarında tüm verbal yetenekler yitirilir. Aile bireylerini emosyonel olarak tanıyabilir, ancak isimlerini söyleyemez. Aynada kendi yüzünü tanıyamayabilir. Beslenme, banyo yapma, yemek yeme gibi günlük yaşam aktivitelerinde tamamen bağımlı hale gelmiştir. Sfinkter kusuru belirgindir, sıklıkla bez kullanmaları gerekir. Ajitasyon, halüsinasyon ve hezeyanlarda artış görülür. Ambulasyon giderek zorlaşır ve evrenin sonlarına doğru yatağa bağımlı hale gelir. Evrenin sonunda yutma güçlüğü de ortaya çıkar. Epileptik nöbetler görülebilir. Miyokloni, refleks canlılığı, ekstrapiramidal belirtiler bu evrede olağandır [29] [30].



Şekil 1. Alzheimer Hastalığının Klinik Seyri

2.1.5 Alzheimer Hastalığı Tedavisi

AH'nin 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 bakımverenlerin görevleri çok önemlidir.

Tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri içerir. AH'nin 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'de 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 [30]. 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 transmisyonunu arttırarak kolinerjik nöronlar üzerindeki potansiyel toksik hasarı azaltır [31].

2.1.6 Alzheimer Hastalığının Patogenezi ve Nöropatolojisi

AH, demansın en sık nedeni olan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, histopatolojik ve morfolojik olarak hücre dışında A β plaklarının ve hücre içinde de nörofibriler yumakların (hiperfosforile tau) birikimi ile karakterize olup, bu değişimlerin AH'deki nörodejenerasyonda aktif rol oynadığı bilinmektedir [8,32]. Yapılan histopatolojik çalışmalar beynin hipokampus ve neokorteks gibi farklı bölgelerinde senil plakların ve nörofibriler ipliklerin var olduğunu ayrıca geniş nöronal kaybın oluştuğunu göstermiştir. Alzheimer hastalığının nöropatolojisindeki etmenler şu şekilde sıralanabilir; sinaps kaybı, nöronal kayıp, amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, gliozis, kolinerjik kayıp ve diğer nörotransmitterlerin kaybı [33]. AH'deki nöropatolojik değişiklikler Tablo 5'de özetlenmiştir. AH'nin nöropatolojik derecelendirmesi "Braak Evrelemesi" ile yapılır [34].

AH patogenezi, genetik ve çevresel faktörlerin beraber oluşturdukları kompleks bir yapıdır. Bazı hastalarda sporadik olarak gelişirken özellikle ailesel kalıtsal tiplerinde tespit edilen bazı proteinler vardır [35][36]. Beta amiloid peptid, tau proteinleri ve izoform 4 tipindeki APOE proteinlerinin AH patogenezinde etkili olduğu tespit edilmiştir [37].

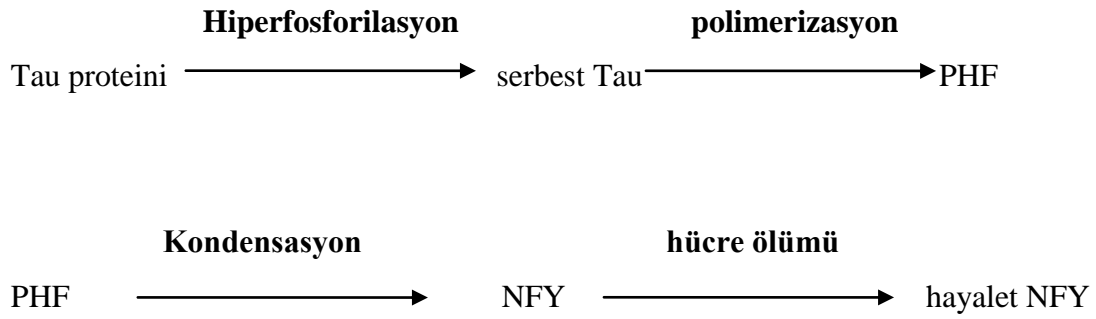
Tablo 5. AH Nöropatolojisi [38]

Nörofibriler yumaklar (NFY)
Amiloid plaklar (AP)
Nöron kaybı
Dendritik ve aksonal değişiklikler
Sinaps kaybı
Gliozis - inflamasyon
Kolinerjik innervasyonun kaybı
Diğer nörotransmitter kayıpları

2.1.6.1 Nörofibriller yumaklar

Alzheimer'daki nörofibriller yumakların (NFY) temel bileşeni hiperfosforile tau proteini agregatlarıdır. Tau proteini genellikle nöronlarda bulunmakla birlikte, çekirdekli olan tüm hücrelerde bulunabilmektedir. Tau 17. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Bu protein mikrotübüllere bağlanır, mikrotübüllerin stabilizasyonunda, hücre iskeletinin bütünlüğünün sağlanmasında ve aksoplazma ulaşımının sürdürülmesinde önemli rol oynar [39]. Tau proteini agregatları intranöral filamentöz inklüzyonlardır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış hiperfosforile tau monomerleri fiziksel konformasyonlarını değiştirerek kendi üzerlerine katlanırlar (patolojik hatalı katlanma) ve toksik oligomerlere dönüşürler. Tau oligomerleri bir sonraki aşamada yine toksik çözülemeyen çift sarmallı filamanlara (PHF) polimerize olurlar. PHF'ler ısı şoku proteinleri ve başlıca ubiquitin proteozom sistemlerinin devreye girmesiyle giderek intranöronal NFY'ler şeklinde kondanse olurlar. Bu filamentin (PHF) ana yapısı mikrotübül bağlayıcı bir protein olan 'tau'dur. NFY'ler sonunda hücre iskeleti bütünlüğünü ve aksonal iletiyi bozarak hücre ölümüne neden

olur. Hücre ölümüyle ortaya çıkan ekstrasellüler NFY'ye 'hayalet yumak' denir [40]. NFY'ler diğer taupatilerde de bulunabilir. Az sayıda yumak ise ubiquitin ile immünreaktiftir. Gelişim evresinde; tau proteinleri küçük düz filamentlerden oluşan çift helikal filamentler şeklinde agregat haline gelir. Nörofibriler yumaklar AH'de karakterisitik olmasına rağmen spesifik değildirler. Şekil 2, nörofibriller yıkım aşamalarını ve nörofibriler yumakları temsil etmektedir [41].



Şekil 2. Nörofibriller yıkımın aşamaları

2.1.6.2 Amiloid plaklar

AH'deki ikinci temel nöropatolojik değişikliktir. Amiloid plakların kaynağı A β peptid kompleksleridir [42]. Amiloid plakların temel bileşeni olan A β , 21. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak bilinmeyen bir transmembran protein olan APP'nin metabolizma ürünlerindedir [42]. APP'nin doğal nöroprotektif ajan olduğu düşünülmektedir. APP'nin nöronları glutamat eksitoksisitesinden koruyup, nöronal hasardan koruyucu olduğu düşünülmektedir. NFY'lerin tersine yükleri hastalık şiddetiyle korele değildir.

APP metabolizmasında alfa, beta ve gama sekretazlar olarak adlandırılan üç proteaz görevlidir. Alfa sekretaz APP'yi, A β bölgesinin ortalarına rastlayan ekstrasellüler bölgede keserek tam bir A β parçasının oluşumunu olanaksız kılarken β ve γ -sekretazlar etkilerini, sırasıyla, A β bölgesinin hemen dışındaki, N- ve C- uçlarında göstererek, bütün A β 'yi içeren bölünme ürünleri ortaya çıkartırlar. γ -sekretaz'ın etkinlik gösterdiği kesim bölgesine göre, oluşan A β parçası, kısa (39–40 aminoasit) veya uzun (42–43 aminoasit) olabilir. Uzun A β , çözünürlüğü olmayan lifler oluşturmaya daha yatkındır ve nörotoksisite olasılığı daha yüksektir. Potansiyel olarak çözünürlüğü olmayan ve plaklara çökebilene diğere bir APP parçası alfa ve gama sekretazların ortak etkisiyle oluşan A β 17–42 parçasıdır. Sonuç olarak, 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 (agregatlar) oluşur [43]. Aktive olmuş mikroglia hücreleri serbest radikallerle birleşir. Aktive olmuş astrosit ve mikroglialar nöronların ölümüne neden olur [44].

Amiloid kaskadı hipotezi; Alzheimer Hastalığı'nda kilit noktanın beyindeki A β üretimi ve yıkımı arasındaki dengesizlik olduğunu savunur. A β 'nın prekürsör proteini olan β Amiloid prekürsör proteini (APP) çeşitli dokularda eksprese edilmektedir. APP ekspresyonu; stres, büyüme hormonları, sitokinler gibi çeşitli ajanlarla indüklenebilmektedir [45]. Ayrıca in-vitro çalışmalar oligomerik A β türlerinin, fibriler türlerden daha toksik olduğunu göstermiştir [46]. Bu peptid, APP'nin β ve γ -sekretaz enzimleri ile proteolizi sonucunda oluşur [47]. Beta-sekretaz "betasite APP cleaning enzyme" yani BACE olarak tanımlanmaktadır ve membrana bağlı bir aspartil proteazdır

[48]. Presenilin 1 (PS1) ve Presenilin 2 (PS2) γ -sekretaz aracılı aktivitede gereklidir
[49]. Presenilin ve diğer kofaktörleri içeren bir yüksek molekül ağırlıklı kompleks γ -sekretaz aktivitesi göstermektedir [50].

2.2 Alzheimer Hastalığı Genetiği

Alzheimer Hastalığı'nın iki formu vardır: Erken başlangıçlı (familyal) ve geç başlangıçlı (sporadik). Her iki formun da genetik komponenti vardır.

2.2.1 Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genler

Erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH) 65 yaşından önce başlar. Nadir olan ve tüm hasta grubunun yaklaşık %5'ini oluşturan EBAH'nın yaklaşık yarısı daha önceden iyi bilinen APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerinde bulunan mutasyonlara bağlıdır [51][52]. Bu proteinler normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol oynadıkları bilinen transmembran proteinleridir. Bazı erken başlangıçlı AH sebebi bulunamamakla beraber, büyük çoğunluğu genetik geçişlidir, bu nedenle "erken başlangıçlı familyal Alzheimer Hastalığı" da denir.

Familyal Alzheimer Hastalığı 1., 14., 21. Kromozomların herhangi birinde çeşitli tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Kromozom 21'deki mutasyonlar anormal APP oluşumuna neden olur. Kromozom 14'deki mutasyonlar anormal PS1, kromozom 1'deki mutasyonlar ise anormal PS2 oluşumuna yol açarlar.

Familyal AH'da en sık neden PSEN1 mutasyonudur, hastaların yaklaşık %50'sini oluşturur. Ancak, tüm Alzheimer hastaları içinde PSEN1 mutasyonu %1 sıklıktadır. Familyal AH'de etyolojide APP mutasyonu %7, PSEN2 mutasyonu %1 sıklıkta görülür [53]. Familyal AH çoğunlukla erken başlangıçlı olmakla birlikte, erken başlangıçlı AH'nın yine de az bir oranını oluşturmaktadır. Genetik geçişli olma ihtimali

en fazla çok erken başlangıçlı formda (<45 yaş) mevcuttur. Çoğunlukla genetik geçişli olmamakla birlikte, geç başlangıçlı AH'da pozitif aile öyküsü daha sık bulunmaktadır. Erken başlangıçlı formda geç başlangıçlı forma kıyasla nöritik plak ve nörofibriler yumak sayısı daha fazladır [54].

Tablo 6. Erken başlangıçlı AH ile ilişkili genler ve etkinlikleri [52]

Gen	Açık İsmi	Başlangıç Yaşı	Kromozom	Protein	Mekanizma	Etkisi
APP	Amiloid perkürsor protein	43-62	21q21.2	APP	MUTASYON/TRİZOMİ	Farklı APP yapımı, Amiloid beta üretiminde artış
PSEN1	Presenilin 1	29-62	14q24.3	S182	MUTASYON	Amiloid beta üretiminde artış
PSEN2	Presenilin 2	40-88	1q31-q42	STM2	MUTASYON	Amiloid beta üretiminde artış

2.2.1.1 Amiloid Prekürsor Protein (APP)

Erken başlangıçlı AH patogeneğinde etkili olduğu ilk kabul edilen gen APP'dir. Bu gen kromozom 21q21.2'deki bir gen bölgesi tarafından sentezlenmektedir. APP'den beta amiloid peptit oluşmaktadır. APP'nin aminoasit diziliminde valin yerine izolösin, fenilalanin ya da glisin değişimi olmasının yol açtığı mutasyon, amiloid depolanmasına sebep olur [37].

2.2.1.2 PSEN

PSEN 1 kromozom 14q24.3'deki ve PSEN2 kromozom 1q42.1'deki gen bölgesi tarafından sentezlenmektedir. Her iki PSEN de primer olarak nöronlarda ve daha az oranda glial hücrelerde bulunur. PSEN'lerin ekspresyonu yaş ilerledikçe azalır. Bunun tersine, astrositler PSEN seviyesine göre nörodejenerasyonda etkilidir [46]. PSEN1 rezidüleri endoplazmik retikulum/golgi kompleksinde bulunmaktadır. PSEN

ekspresyonundaki küçük bir değişim AH patolojisi ve APP'nin üretiminde majör etkide bulunabilmektedir. Özellikle, PSEN1 ekspresyonunun azalmasının AH oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir [45, 56].

2.2.2 Geç Baslangıçlı Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genler

65 yaşından sonra Alzheimer Hastalığı teşhisi konulunca geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (GBAH) sınıflamasına girer. Ailesel formun tersine sporadik AH çok yaygındır ve vakaların %90-95'ini oluşturmaktadır. Altta yatan çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonu etyolojide suçlanır. Alzheimer Hastalığı Genetik Konsorsiyumu (ADGC) tarafından geç başlangıçlı AH'lerde yapılan GWAS (genome-wide association study)'a göre GBAH'ye yatkınlık oluşturduğu düşünölen genler; APOE, BIN1, CR1, CLU, PICALM, EPHA1, MS4A, CD33, CD2AP ve ABCA7 [55]. GBAH basit bir kalıtım kalıbına sahip değildir. Bununla ilişkili olan çoklu minör genlerde meydana gelen mutasyonlar ve polimorfizmler, hem birbirleriyle hem de genetik olmayan faktörlerle ilişkilidirler [56]. Genetik risk faktörlerini tanımlamak hem hastalığın etyopatogenezini aydınlatmak, hem de yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi konusunda yardımcıdır.

2.2.2.1 APOE'nin Yapısı ve Fonksiyonları

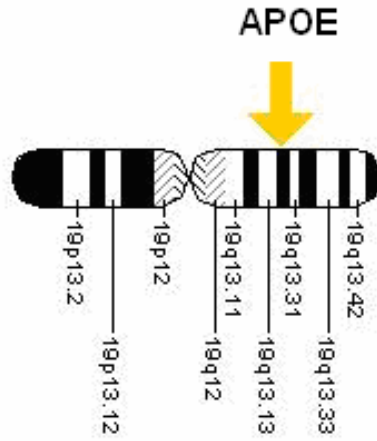
APOE en fazla beyinde ve karaciğerde eksprese olan, 299 aminoasitten oluşan bir lipoproteindir [57]. APOE plazma lipoproteinlerinin başlıca bileşenlerinden biri olup lipid metabolizmasında merkezi rol oynar. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör ailesinin hücre yüzey reseptörleriyle etkileşime girip lipoproteinlerin taşınmasını sağlar ve MSS'de hasar gören nöronların tamirine katılır [58]. APOE, LDL reseptörlerine bağlanmayı sağlar. Beyinde APOE başlıca astrositler, daha az oranda da mikroglial hücreler tarafından üretilir [59].

İnsanda APOE'nin üç majör formu vardır: APOE2, APOE3 ve APOE4. APOE izoformlarının arasında aminoasitlerin ve pozisyonlarının farklılığı, proteinin fonksiyonlarını ve özelliklerini değiştirmektedir [59]. Bu üç kodominant allel çiftlerin kombinasyonuna göre altı farklı genotip; üç homozigot ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) ve üç

heterozigot ($\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$) ortaya çıkmasına neden olur [60]. APOE'nin bütün şekilleri lipidlere bağlanır ancak lipoprotein reseptörlerine bağlanma afinitesi APOE $\epsilon 2$ 'den APOE $\epsilon 3$ ve APOE $\epsilon 4$ 'e doğru artar [61]. APOE $\epsilon 3$, toplumda en sık rastlanan alleldir, yaklaşık %77 sıklıkta görülür. APOE; A β metabolizması, MSS lipid homeostazı, sinaptik aktivite, hücre hasara yanıt ve nöroinflamasyonda rol oynar. AH ve serebral amiloid anjiyopatinin APOE ile anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. APOE'nin inme, vasküler demans, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz ve parkinson hastalığı ile de ilişkisi olduğu öne sürülse de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [62].

Kromozom 19'daki APOE geninin $\epsilon 4$ alleli artmış risk ile ilişkilidir. APOE $\epsilon 4$ alleli popülasyonun %25-30'unda ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının yaklaşık %50-65'inde bulunur. Bu allele Alzheimer hastalarında normal topluma göre daha sık rastlanılmaktadır. APOE $\epsilon 4$ alleli sporadik AH için en önemli genetik risk faktörüdür. $\epsilon 2$ alleli ise hastalığa karşı bir miktar koruyucudur [63]. Genel popülasyonda bir ya da daha fazla $\epsilon 4$ alleli taşıma oranı %20-25 iken Alzheimer popülasyonunda ise %50-65'dir. $\epsilon 4$ alleli taşımanın hayat boyu Alzheimer riskini arttırmaya ek olarak, başlangıç yaşını erkene çekebildiği bilinmektedir [64]. Homozigot $\epsilon 4$ alleli taşıyıcılarında AH, bu allele sahip olmayanlara göre yaklaşık 10 yıl erken ortaya çıkar [65].

APOE $\epsilon 2$ ve $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 'e kıyasla hücrelerin yenilenmesi ve normal faaliyetlerini göstermelerinde daha etkilidir. $\epsilon 3$ nörit büyümesini fasilite ederken, $\epsilon 4$ 'ün inhibe ettiği tespit edilmiştir. APOE $\epsilon 4$ 'ün nörit uzamasındaki inhibisyonunun, mikrotübül stabilizasyonunu etkileyerek hücre iskeletinin değişimine yol açabileceği bilinmektedir. Bu değişimin mikrotübül stabilizasyon proteininden (Tau) kaynaklandığı düşünülmektedir. APOE $\epsilon 3$, Tau proteinine bağlanarak bu proteini hiperfosforilasyondan korur, aksi takdirde hiperfosforilasyon Tau'nun mikrotübül stabilizasyon yeteneğini inhibe eder [66]. APOE $\epsilon 4$, A β üretimini artırır. A β bir transmembran glikoproteini olan APP'den üretilir. A β beyinde hücre dışı boşlukta senil plaklar olarak depolanır. Sitolozde nörotoksik APOE $\epsilon 4$, nörona özgü proteolizi artırır ve bunun sonucunda hücre iskeleti bozulur ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu meydana gelir [67].



Şekil 3. ApoE Geni (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=APOE>)

2.2.2.2 APOE ve Alzheimer Hastalığı

Beyindeki APOE sentezinin mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. APOE polimorfizmleri AH'ye ilave olarak ateroskleroz ve kalıtsal hiperlipidemi ile de bağlantılı bulunmuştur [45]. $\epsilon 4$ alleli taşımanın AH için önemli bir risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Otopsi yapılan Alzheimer hastalarında $\epsilon 4$ alleli bakımından homozigot olanlarda senil plak gelişiminin diğerlerine göre daha fazla olduğu ve $\epsilon 4$ varlığının hem AH riskini arttırdığı, hem de başlangıç yaşını daha erkene çektiği gösterilmiştir [68]. APOE AH'de nörofibriler yumakların protein bileşeni olan tau aracılığı ile yumaklara kolayca bağlanarak miktarının artmasını sağlamaktadır. Aynı şekilde APOE senil plakların başlıca protein bileşeni olan $A\beta$ aracılığı ile senil plaklara kolayca bağlanarak miktarının artmasına neden olmaktadır [69]. Amiloid β peptid immünreaktif plaklarının sayısı, çapı ve yoğunluğunun hastanın APOE genotipi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [70]. $\epsilon 4/\epsilon 4$ alleli taşıyan bireylerde $A\beta$ plaklarının $\epsilon 3/\epsilon 3$ alleli taşıyanlara göre daha yoğun ve daha büyük olduğu bilinmektedir.

2.2.3 APH-1A Geni

Mitokondri apoptotik uyarı sonucu birçok faktör salgılar. Mitokondriyal fonksiyonlar bozulduğunda oksidatif stres ve apoptoz tetiklenir ve nöronal ölüme yol açarak Alzheimer Hastalığı'na zemin hazırlar. Yapılan çalışmalar nicastrin, anterior-

pharynx defective-1a (APH-1A), APH-1B ve presenilin enhancer 2 (PEN-2)'nin presenilinlerle etkileştiğini, APP'nin ve diğer γ -sekretaz substratlarının intramembraner proteolizi için gerekli olduğunu ortaya koymuştur [71][72][73][74]. sRNA, APH-1A ve APH-1B'nin multimerik kompleks oluşumunu engeller ve A β üretimini azaltır [75]. Dolayısıyla, APH-1 genindeki sekans varyasyonları γ -sekretaz aktivitesini etkileyerek sporadik AH için risk oluşturur.

Presenilin, nicastrin (NCT), APH-1 ve PEN-2 birlikte γ -sekretaz kompleksini oluşturarak; APP'nin ayrılmasında ve sonuç olarak amiloid beta-peptid oluşmasında etkilidir [75]. A β , β -amiloid prekürsör protein (β -APP)'in BACE ve γ -sekretaz ile proteoliz sonucu meydana gelir. γ -sekretaz kompleksi β -APP, Notch ve diğer bazı tip 1 transmembran proteinlerin ayrılmasından sorumludur. γ -sekretaz kompleksinin bileşenleri endoplazmik retikulumdan golgiye, oradan da hücre yüzeyine aktarılır [76]. γ -sekretaz kompleksinin substratları temel olarak plazma membranında bulunsalar da, γ -sekretaz aktivitesi ve transmembran proteinlerinin ayrışması başka hücre alanlarında da olabilmektedir. A β pro-oksidan olup, Alzheimer fizyopatolojisinde etkili olabilen reaktif oksijen radikallerinin oluşumunda artışa yol açar [77]. PS mutasyonları hücreleri apoptotik sinyallere karşı sensitize ederek ve mitokondriyal fonksiyonlarda inhibisyona yol açarak reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artışa sebep olabilir [78].

Alzheimer Hastalığı'nda beyinde β -amiloid (A β) 42 birikimi olur [79]. A β 42, nöritik plakların majör bileşeni olup, APP'den köken alır [80]. γ -sekretaz kompleksi 4 komponentten oluşur; presenilin, nicastrin, anterior pharynx-defective-1 (APH-1) ve presenilin-enhancer-2 [81]. Goutte ve ark. APH-1A'yı ilk olarak *C. Elegans*'in erken embriyo döneminde bir gen olarak tanımlamışlardır [82]. APH-1A nicastrin ile stabil bir kompleks yapar ve γ -sekretaz kompleksinin stabilizasyonunda yer alır, γ -sekretaz aktivitesinde kilit rolü vardır. İnsanda APH-1'in iki homoloğu tanımlanmıştır; APH-1A ve APH-1B [83]. APH-1A memelilerdeki primer APH-1 izoformu olup, aşırı ekspresyonu γ -sekretaz aktivitesinde ve sellüler A β içeriğinde artışa neden olabilir [84]. Polimorfizm bir populasyondaki birden fazla çeşitliliği gösteren gözlenebilir özelliği ifade etmektedir. Herhangi bir hastalığa ya da hastalığa yatkınlığa neden olan DNA dizisindeki varyasyonların populasyonda görülme sıklığı %1'den fazla ise "polimorfizm", %1'den az ise "mutasyon" olarak adlandırılır. Mutasyonlar Mendelyen

kalıtıma uyan nadir olarak görülen tek gen hastalıklarından sorumluyken, polimorfizmler daha çok yaygın kompleks genetik bozukluklarla ilişkilidir. DNA dizi varyantlarının en yaygın tipi tek nükleotid polimorfizmleridir (single nukleotide polymorphisms, SNP). Daha önce Alzheimer ve kontrol grubunda APH-1A geninin promoter bölgesindeki sekans varyasyonları araştırıldığında, iki tek nükleotid polimorfizmi saptanmış olup, sadece 980C/G (rs3754048) AH ile ilişkili bulunmuştur [85]. Bu gen, asetile peptidlerden asetile aminoasidlerin hidrolizini katalize eden açılpeptid hidrolaz enzimini kodlar. Bu enzim tarafından oluşturulan asetilaminoasid, aminoaçilaz tarafından asetat ve serbest aminoaside yıkılır. Bu gen 3. kromozomda aminoaçilaz geni ile aynı yerde kodlanmıştır. Bu lokustaki delesyonlar, azalmış aminoaçilaz aktivitesi ile ilişkilidir. Açılpeptid hidrolaz, her bir alt ünitesi 732 aminoasid rezidüsünden oluşan, 300 kDa'luk homotetramerik bir proteindir. Canlı hücrelerde oksidatif hasara uğramış proteinleri yıkar. Bu gen lokusundaki delesyonlar, renal hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi çeşitli karsinom oluşumunda önemli etkindir [86].

-980 C/G polimorfizminin APH-1A transkripsiyonel aktivitesini neden arttırdığı konusunda araştırmalar yapılmıştır. APH-1A promoter'inde HIF-1 ve AP4 transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgeleri APH-1A ekspresyonunu kontrol eder [87]. Bir transkripsiyon faktörü olan YY1 (Ying Yang 1)'in bağlanma afinitesinde meydana gelen değişikliklerin APH-1A transkripsiyon aktivitesini değiştirdiği ortaya çıkarılmıştır. YY1'in aşırı ekspresyonu APH-1A promoter'ının aktivasyonuna yol açarak, G alleli ile YY1'in bağlanmasında artışa yol açar. Bunun sonucunda, APH-1A seviyesi ve γ -sekretaz aktivitesi artar [88].

2.3 Nörokognitif Testler

Demans tanısı 3 kardinal alanın (kognitif, davranışsal, işlevsel) ve eşlik edebilecek diğer alanların (otonom, uyku, motor) sorgulanması ile konulur. Demansta nörokognitif testlerin amacı normal ve yaşa özgü değişiklikler ile patolojik süreçlerin ayrılması, tanı için destekleyici ölçütler olması, klinik evrelemenin yapılabilmesi ve hastalık sürecinin takibidir [89]. Demanslı hasta popülasyonuna uygulanabilecek, demansın üç kardinal alanını içeren ölçekler mevcuttur. Bu ölçekler genel demans

değerlendirme ölçekleri, kognitif tarama ölçekleri, genel ve özgül davranışsal ölçekler, günlük yaşam aktivitelerine (GYA) yönelik işlevsel ölçekler, demans evrelendirme ölçekleri olarak sınıflandırılabilir. Bunlara ilave olarak hareket bozukluklarının eşlik ettiği demanslarda motor bozukluğun şiddetini ölçmekte kullanılan motor ölçekler de mevcuttur (Tablo 7) [90].

Tablo 7. Kognitif Yakınlı Hastaların Psikometrik Testler İle Değerlendirilmesi

Kognitif Tarama	MMSE ve/veya BOMC ve/veya STMS
Mental Durum Muayenesi	
• Dikkat	Sayı Menzili, Sayı dizileri, Kelime akıcılığı
• Bellek	Kelime listesi öğrenme veya 3 kelime-3 şekil
• Dil	Göstererek nesne adlandırma
• Görsel-Mekansal	Şekil kopyalama
• Yürütücü	İkili benzerlikler, saat çizimi, atasözleri
Davranışsal	GDS ve/veya Cornell SDD ve/veya NPI veya BEHAVE-AD veya FBI
GYA	CERAD BRSD ve/veya PSMS ve CDR-KTS
Motor	UPDRS-III
Evreleme	CDR ve/veya GDS
<p>MMSE: Mini Mental Status Examination (Mini Mental Durum Muayenesi); BOMC: Blessed Orientation-Memory-Concentration Test (Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Tesi); STMS: Short Test of Mental Status (Kısa Mental Durum Testi); GDS: Geriatric Depression Scale (Geriyatrik Depresyon Ölçeği); Cornell SDD: Cornell Scale for Depression in Dementia (Cornell Demansta Depresyon Ölçeği); NPI: Neuropsychiatric Inventory (Nöropsikiyatrik Envanter); BEHAVE-AD: The behavioral pathology in Alzheimer's Disease Scale (Alzheimer Hastalığının Davranışsal Semptomları); FBI: Frontal Behavioral Inventory (Frontal Davranışsal Envanter); CERAD BDRS: Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease Behavioral Rating Scale for Dementia (CERAD Demansta Davranış Derecelendirme Ölçeği); PSMS: Physical Self-Maintenance Scale (Fiziksel Kendine Bakım Ölçeği); CDR-KTS: Clinical Dementia Rating (Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği) Kutu Toplam Skoru; GDS: UPDRS-III: United Parkinson's Disease Rating Scale-III (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği'nin motor alt bölümü); Global Deterioration Scale (Global Bozulma Ölçeği).</p>	

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 01.06-2013-01.12.2013 tarihleri arasında Nöroloji A.D polikliniğine başvuran, yeni tanılı veya önceden takipli, NINCDS-ADRDA kriterlerine [6] göre muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı almış 49 hasta ve demansı olmayan 45 bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrollere ait kan örnekleri Turgut Özal Üniversitesi, Tıbbi Etik Kurulu 24.05.2013 tarih ve 18 sayılı kararına uygun olarak gönüllü olur formlarının imzalanmasını takiben toplandı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı engellemek için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı. Kan örnekleri DNA izolasyonu yapıncaya kadar kısa süreliğine +4°C’de uzun süreliğine -70 °C’de saklandı. Alınan örneklerde polimorfizmler Turgut Özal Üniversitesi genetik laboratuvarında çalışılmıştır.

Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri;

- 65 yaşın altında olmak
- Kognisyonu etkileyebilecek belirgin başka bir nörolojik, psikiyatrik hastalık veya tıbbi durumun bulunması
- Eşlik eden başka bir nörodejeneratif hastalığının olması
- Hafif kognitif bozukluk (MCI) olanlar
- Alzheimer Hastalığı dışındaki primer demans sebepleri
- Serebrovasküler hastalık öyküsünün bulunması

Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- 65 yaşın altında olmak
- Alzheimer tipi demans için aile öyküsünün bulunması
- Eşlik eden başka bir nörodejeneratif hastalığının olması
- Kognisyonu bozabilecek vitamin B12, folik asit, tiroid hormonları gibi değerlerde bozukluk olması
- Ailede Alzheimer tipi demans öyküsünün bulunması
- Serebrovasküler hastalık öyküsünün bulunması

- Şiddetli depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıkların bulunması

3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu Fenol-Kloroform metodu kullanılarak yapıldı. Steril 15 ml' lik falkon tüpüne 9 ml RBC Lysis Buffer (1x) ve üzerine 3 ml periferik kan ilave edildi. 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilip, 2000g' de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra pellet korunacak şekilde, süpernatant yavaş yavaş dökülerek uzaklaştırıldı. Pelletin üzerine 350 µl 10-10 TE eklendi, pipetaj yapılarak pellet temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 20 µl %10 SDS ve 8 µl proteinase K (Qiagen Lot No:136259198) eklenip vorteks yapıldı. 15 dakika 70°C' de inkübe edildikten sonra örnekler 37 °C' de gece boyu inkübe edildi. Gece boyu inkübasyon sonrası pellet tamamen çözündükten sonra geri kalan işlemlere devam edildi. 5000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatantın üzerine 20 µl 5 M NaCl konuldu. 400 µl Fenol (Sigma P4557, ABD) eklendi. 15000 rpm' de 15 dakika 4 °C' de santrifüj edildi. İki faz görüldü, üstteki şeffaf faz temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı. 400 µl CIA(Sigma C0549-1PT, ABD) eklendi hızlıca alt üst edildi. 15000 rpm' de 15 dakika 4 °C' de santrifüj edildi. İki faz görüldü, üstteki şeffaf faz temiz bir ependorfa aktarıldı. Bu aşama iki kez tekrarlandı. Santrifüj sonrası üstteki şeffaf kısım temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 1ml %100 etanol eklendi ve DNA elde edildi. Elde edilen DNA %75'lik etanolla yıkandı ve santrifüj edildi. Santrifüj sonrası etanol uzaklaştırıldı ve DNA 10-15 dk kurumaya bırakıldı. Son olarak 100 µl 1-1 TE koyularak DNA'nın çözünmesi sağlandı. DNA'lar spektrofotometrede ölçümleri yapıldıktan sonra -20 °C' de saklandı.

3.2 DNA Amplifikasyonu

APOE genine ait rs429358 T > C ve rs7412 C > T polimorfizminin araştırılması için aşağıdaki primerler kullanılarak 303 bp'lik bölge çoğaltıldı. Aşağıda APOE geni için kullanılan primer dizileri izlenmektedir.

APOE geni için kullanılan primer dizileri

Forward	5' CGGGCACGGCTGTCCAAGGAG 3'
Reverse	5' CTGGTGGAACAGGGCCGCGTG 3'

>gi|163954918:5001-8612 Homo sapiens apolipoprotein E (APOE), RefSeqGene on chromosome 19

CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACG**CGGGCACGGCTGTCCAAGGAGC**

Forward

Polimorfizm

T/C (rs429358)

TGCAGGCG**GCGC**AGGCCCGGCTGG**GCGC**GGACATGGAGGACGT**G****T****G**CGGC
CGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGC
ACCGAGGAGCTGCGGGT**GCGC**CTCGCCTCCCACCT**GCGC**AAGCTGCGTA

Polimorfizm

C/T (rs7412)

AGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAA**G****C**CTGGCAGTGTA
CCAGGCCGGGGCCCGCGAGG**GCGC**CGA**GCGC**GGCCTCAG**GCGC**CATCCG

Reverse

CGA**GCGC**CTGGGGCCC**CTGGTGGAACAGGGCCGCGTG**CGGGCCGCCAC

APH-1A genine ait rs3754048 C > G polimorfizminin araştırılması için aşağıdaki primerler kullanılarak 427 bp'lik bölge çoğaltıldı. Aşağıda APH-1A geni için kullanılan primer dizileri izlenmektedir.

APH-1A geni için kullanılan primer dizileri

Forward	5' ACTGCCACCTCTGCCTCTT 3'
Reverse	5' CATTCTCTCCAGGCTCCTT 3'

CTCAGCCTCCCAGGTAGCTGGGATTACAGGCGTGCGCCACCACATCTGGCTAATTTTTGT
CTTTCAAAAACAATATTCCAGATTTCTTTCTCTTTTCCATCCTCAGATTCCTTTGCCTA
ACATCTTCCCTAAGGACTAACCTCTCCCCATCCAAATGAGATTACAATACCCTCCTCTCC
TACTTAACTTTCTTTTCTTTTTTGAGACAGAACCTCACTCCGTTGCCAGGCTGTAGTG

Forward



CAGTAGCGCAATCTCAGCTC **ACTGCCACCTCTGCCTCTT** GGGTTCAAGCTATATTTGCC
ATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAAACCTCCTGGCCTC

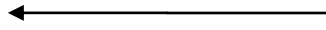
Polimorfizm

-980C/G(rs3754048)



CCAAAGTGCTGGGATTACAGGGGTGAGCCAC **C** GCGCTCAGCCTACTTTAACTTTTCATTCA
CTCTAATATAACAACCCCTCTCAGCCTCAGGAAAACGCACCACTGAGGTTTCATTTTTCAGA
AAATAAATAGAGGAAGTATGACATAAAAGGAATTTATGGCGGGGTGGGGTGGGGTGTG
GTTTTCTTCAACCCCATCGCTCTAATTGCTTTTAACTCCCGACTCTTTCAAATGCC

Reverse



TTCCCTAA **CATTCTCTCCAGGCTCCTT** TTGCTTCTCTCCGATTCTCTTGTCATTACAGAT

3.3 Primerlerin Sulandırılması

Liyofilize durumda olan primerler kullanma talimatında belirtilen miktarda 1XTE (Tris EDTA) eklenerek 100 pmol/ul stok çözeltiler hazırlandı. PCR işleminde kullanılmak üzere stoktan 20 pmol/μl konsantrasyonlu 100 μl sulandırılmış primerler hazırlandı.

3.4 Gradyent PCR

APOE ve APH-1A genleri için gradyent PCR yapıldı ve DNA bantlarının en iyi görüldüğü sıcaklık primerlerin bağlanma sıcaklığı olarak belirlendi. Deneylerde kullanılacak olan gradyent PCR işlemi için belirlenen karışım solüsyonu şu şekilde belirlendi: Total PCR reaksiyon karışımı her bir örnek için 25 mikrolitre olacak şekilde hazırlandı. 10X buffer, MgCl₂ (25mM), dNTP, primerler, H₂O, Taq Polimeraz ve DMSO'dan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi.

Aşağıda APOE geni gradyent PCR için kullanılan solüsyon karışımı ve izlenen gradyent PCR programı görülmektedir.

APOE Gradyent PCR İçin Kullanılan Solüsyon Karışımı

Solüsyon	Miktar
10X Buffer	2,5 µl
MgCl ₂	2,5µl
dNTP	0,5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
Taq polimeraz	0,2 µl
DMSO	1 µl
H ₂ O	15,3µl
DNA	2 µl

İzlenen Gradyent PCR Programı

Ön Denatürasyon	94 °C	5 dakika	
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	38 döngü

Primer bağlanma	60-71 °C	30 saniye	
Uzama	72 °C	1 dakika	
Son uzama	72 °C	5 dakika	

Aşağıda APH-1A geni gradyent PCR için kullanılan solüsyon karışımı ve izlenen gradyent PCR programı görülmektedir.

APH-1A Geni Gradyent PCR İçin Kullanılan Solüsyon Karışımı

Solüsyon	Miktar
10X Buffer	2,5 µl
MgCl ₂	2,5 µl
dNTP	0,5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
Taq polimeraz	0,2 µl
DMSO	1 µl
H ₂ O	15,3 µl
DNA	2 µl

İzlenen Gradyent PCR Programı

Ön Denatürasyon	94 °C	5 dakika	
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	38 döngü
Primer bağlanma	55-69 °C	30 saniye	
Uzama	72 °C	1 dakika	
Son uzama	72 °C	5 dakika	

3.5 PCR

Total PCR reaksiyon karışımı her bir örnek için 25 µl olacak şekilde hazırlandı. 10X buffer, MgCl₂ (25mM), dNTP, primerler, H₂O, DMSO ve Taq Polimerazdan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi.

Aşağıda APOE geni için PCR solüsyon karışımı ve izlenen PCR programı izlenmektedir.

APOE İçin PCR Reaksiyon Karışımı.

Solusyon	MİKTAR
10X Buffer	2,5 µl
MgCl ₂	2,5µl
dNTP	0,5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
Taq polimeraz	0,2 µl
DMSO	1 µl
H ₂ O	15,3µl

İzlenen PCR Programı

Denatürasyon	94 °C	5 dakika	
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	
Primer bağlanma	71 °C	30 saniye	
Uzama	72 °C	1 dakika	38 döngü
Son uzama	72°C	5 dakika	

Aşağıda APH-1A geni için PCR solüsyon karışımı ve izlenen PCR programı izlenmektedir.

APH-1A Geni için PCR İçin Solüsyon Karışımı

Solüsyon	Miktar
10X Buffer	2,5 µl
MgCl ₂	2,5 µl
dNTP	0,5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
Taq polimeraz	0,2 µl
DMSO	1 µl
H ₂ O	15,3 µl
DNA	2 µl

İzlenen PCR Programı

Ön Denatürasyon	94 °C	5 dakika	
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	38 döngü
Primer bağlanma	67 °C	30 saniye	
Uzama	72 °C	1 dakika	
Son uzama	72 °C	5 dakika	

3.6 DNA'nın Enzimatik Kesimi

PCR sonucunda elde ettiğimiz PCR ürünleri bize sadece polimorfizmin olduğu bölgenin dizisini vermektedir. Araştırdığımız tek nükleotid polimorfizmlerini tespit etmek için bu bölgeleri tanıyan restriksiyon enzimleri (RE) kullanılarak allel tespiti yapıldı.

Agaroz jel elektroforezi ile PCR ürünlerinin amplifikasyonlarının kontrolü yapıldıktan sonra enzimatik kesim işlemine geçildi. Kesim sonucunda 15 µl DNA, 1 µl 6XLoading dye ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi ve 100 V'de 45 dk yürütüldükten sonra U.V. transliminatörde görüntülendi.

APOE Geni rs429358 T > C ve rs7412 C > T Polimorfizmi İçin Enzim Kesimi

CFO1 (Hha1) (New England Biosystems, MA02451,ABD) enzimi ile 303 bp'lik genom bölümü, 91,83,72 ve 48 bp'lik parçalara kesildi. Enzim **GCGC** dizilerinin olduğu yerden C bazını kesmekteydi. Aşağıda APOE geni CFO1 enzimi için kesim koşulları görülmektedir.

CFO1(Hha1) Enzimi İçin Kesim Koşulları

CFO1(Hha1)	
PCR ürünü	5 µl
CFO1(Hha1) enzimi	0,5 µl
10XGreen Buffer	1 µl
Water	8,5 µl
İnkübasyon	37 °C de 45 dk

APH-1A Geni rs3754048 C > G Polimorfizmi İçin Enzim Kesimi

HaeII (BfoI) (Thermo scientific, #FD2184) enzimi ile 427 bp'lik genom bölümü 192,235 ve 427 bp'lik parçalara kesildi. Enzim 3'...'**YTC** G C G R...5' dizilerinin olduğu yerden G bazını kesmekteydi. Aşağıda APH-1A geni HaeII enzimi için kesim koşulları görülmektedir.

HaeII (BfoI) Enzimi İçin Kesim Koşulları

HaeII (BfoI)	
PCR ürünü	5 µl
HaeII(BfoI) enzimi	0,2 µl
10XGreen Buffer	1 µl
Water	8,8 µl

İnkübasyon	65 °C de 10 dk
-------------------	----------------

3.7 Agaroz Jel Elektroforezi

APOE ve APH-1A gen bölgesinin PCR ürünlerinin amplifikasyonu kontrol etmek için %2'lik agaroz jelde PCR ürünleri yürütüldü. 100 ml 1X TAE (Tris/ Asetik Asit/EDTA) tamponunun içine 2 gr agaroz (İnvitrogen kat no: 16500-100g) konuldu. Mikrodalgada agaroz iyice eriyinceye kadar tutuldu. 3,8 µl etidyum bromid ilave edildikten sonra jel kalıba dökülerek 20-25 dakika donmaya bırakıldı. PCR ürünlerinden 5 µl alınarak 1 µl 6X Loading dye ile karıştırılıp kuyucuklara yüklendi. Jel, 100 V'de 45 dk yürütüldükten sonra U.V. transliminatörde görüntülendi. Çoğaltılan APOE gen bölgesinin enzim kesimi yapıldıktan sonra genotiplemeyi yapmak için %4'lük agaroz jelde, APH-1A gen bölgesinin enzim kesimi için %3'lük agaroz jelde yürütüldü.

3.8 Sekans İşlemi

Elde edilen RFLP sonuçlarını doğrulamak için bazı örneklerin sekansı aşağıda yazıldığı gibi yapıldı.

3.8.1 Örneklerin Exosap İle Muamelesi

PCR tüplerinin içine 2 µl Exosap konuldu. Üzerine 5µl örnekten eklendi ve aşağıdaki termal cycler programına konuldu.

İzlenen PCR programı

başlangıç denatürasyonu	37°C	30 dakika
son uzama	80°C	15 dakika
son sıcaklık	4°C	

3.8.2 Sekans PCR'in Yapılması

Sekans PCR için hazırlanan miks karışımından her bir tüpe 8 µl paylaşılır ve üzerine 2µl exosapla muamele edilmiş DNA'lar eklendi. Sekans PCR'da kontrol olarak PGEM kullanıldı. PGEM ve bir örnek için hazırlanan karışım ve izlenen PCR programı aşağıda gösterilmektedir.

Sekans PCR İçin Miks Karışımı

Solüsyon	Miktar	PGEM	Miktar
BigDye	2µL	BigDye	2µl
5XBuffer	2µL	5XBuffer	2µl
Primer (Reverse veya Forward)	2µL	M13 Primer	2µl
Nuclease free su	2µL	Nuclease free su	2µl
		Pgem	2µl

İzlenen PCR Programı

Denatürasyon	96 °C	1 dakika	
Denatürasyon	96 °C	15 saniye	
Primer bağlanma	50 °C	15 saniye	
Uzama	60 °C	4 dakika	25 döngü
Son uzama	yok		

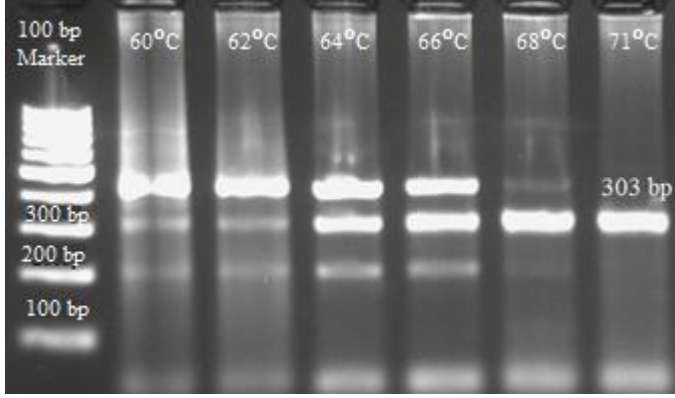
3.8.3 Sephadex Hazırlanışı

1 gr toz sephadex tartılarak falkon tüpe alındı. Üzerine 14 µl bidistile su ilave edilerek vortekslendi ve 1 saat bekletildi. Sekans PCR amplikasyonundan sonra PCR ürünleri sephadex kolon pürifilasyonu ile pürifiye edildi. Örnekler KB-3130 analizyer sekans cihazına yüklendi ve sonuçlar değerlendirildi.

APOE

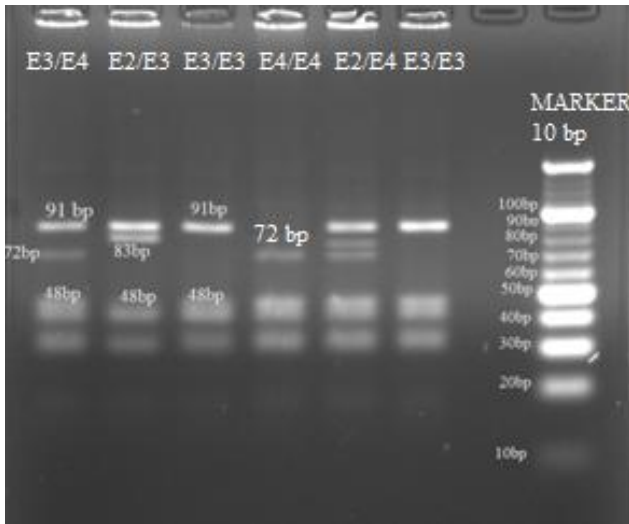
303 bp'lik APOE gen bölgesini PCR yöntemi ile çoğaltmadan önce primerlerin bağlanma sıcaklığının belirlenmesi için gradient PCR yapıldı ve primerlerin non-

spesifik bantlar olmadan en iyi 71°C’de bağlandığı görüldü. Sonuç olarak PCR için annealing sıcaklığın 71°C olduğuna karar verildi (Resim 1).



Resim 1. APOE gradyent PCR sonucunda elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüsü

303 bp’lik APOE gen bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltıldıktan sonra RFLP yöntemi ile genotip tayini yapıldı. 48, 72 ve 91 bp’de bant görülmesi E3/E4 genotipini, 48, 83 ve 91 bp’de bant görülmesi E2/E3 genotipini, 48 ve 91 bp’de bant görülmesi E3/E3 genotipini, 48 ve 72bp’de bant görülmesi E4/E4 genotipini 48, 72, 83 ve 91 bp’de bant görülmesi E2/E4 genotipini göstermekteydi. Hasta ve kontrol grubuna ait örnek genotipler aşağıda gösterilmektedir (Resim 2).

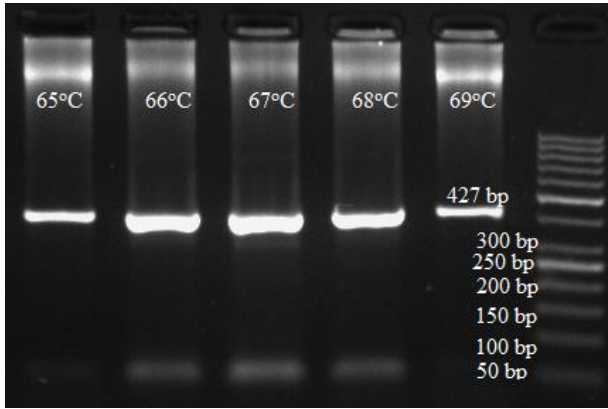


Resim 2. APOE RFLP ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

APH-1A

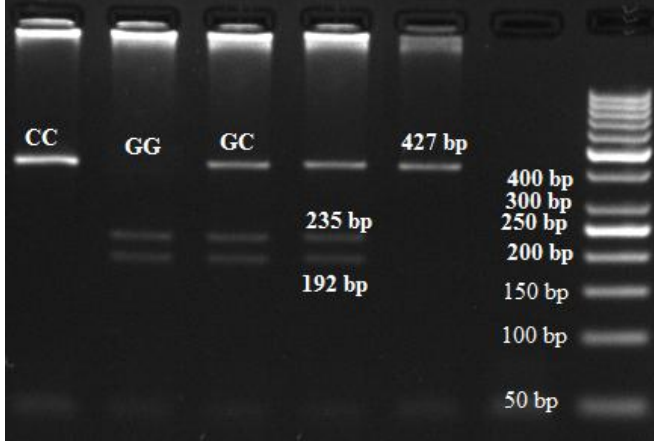
APH-1A Gradyent PCR Elektroforez Sonucu

427 bp'lik APH-1A gen bölgesini PCR yöntemi ile çoğaltmadan önce primerlerin bağlanma sıcaklığının belirlenmesi için gradient PCR yapıldı ve primerlerin non-spesifik bantlar olmadan en iyi 67° C'de bağlandığı görüldü. Sonuç olarak PCR için annealing sıcaklığın 67° C olduğuna karar verildi (Resim 3).



Resim 3. APH-1A gradyent PCR sonucunda elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüsü

427 bp'lik APH-1A gen bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltıldıktan sonra RFLP yöntemi ile genotip tayini yapıldı. 427 bp'de bant görülmesi CC genotipini, 192 ve 235 bp'de bant görülmesi GG genotipini, 192, 235 ve 427 bp'de bant görülmesi GC genotipini göstermekteydi. Hasta ve kontrol grubuna ait örnek genotipler aşağıda gösterilmiştir (Resim 4).



Resim 4. APHA-1A RFLP ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

Uygulanan Nöropsikolojik Testler;

Çalışmaya dahil edilen hastalara Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CDDÖ), Standardize Mini Mental Test (SMMT), Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR), Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ve Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) testleri uygulanmıştır.

3.9 ARAŞTIRMADA KULLANILAN ÖLÇEK, FORM VE ÖLÇÜMLER

3.9.1 Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu:

Olguların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, hastalığın var oluş süresi, alkol ve sigara kullanım öyküsü, vücut kitle indeksi, eşlik eden diğer hastalıklar, ailede demans öyküsü değerlendirilmiştir. Bu form tüm hastalara görüşmeci tarafından uygulanmış; gerektiğinde hasta yakınlarından da bilgi alınmıştır. Katılımcıların biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, vit B12 ile folik asid düzeyleri ve kranyal görüntülemeleri (MRG veya BBT) değerlendirildi.

3.9.2 Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS)

Global Bozulma Ölçeği (GDS) Reisberg ve ark. (1988) tarafından geliştirilen; çalışmalarda ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir evreleme ölçeğidir. Normal

yaşlanma, amnestik hafif kognitif bozukluk, Alzheimer tipi demansta ilerleyici bellek bozukluğu sürekliliğini derecelendirmeye uygun bir ölçektir. Bellek bozukluğu toplam 7 puanlık bir şiddet ölçeğinde değerlendirilir. GDS 1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken, GDS 2 AAMI'ye, GDS 3 MCI'a; GDS 4-5-6-7 ise sırasıyla hafif, orta, ağır ve çok ağır evre anlamına gelir [91]. GDS 1 bellek yakınması olmayan normal yaşlıya, GDS 2 subjektif bellek yakınmaları olan ancak objektif olarak gösterilemeyen yaşlıya, her ikisi birden CDR Evre 0'a karşılık gelir. GDS 3 bellek yakınmaları objektif olarak da gösterilen, GDS 4 bellek dışına da taşan sorunları olan hastalara karşılık gelir. GDS 5'de orta evre demansa karşılık gelen işlevsel bozukluk mevcuttur. GDS 6 ve 7 ağır evre demansa karşılık gelen, ağır davranışsal sorunlar sergileyen ve giderek yatağa bağımlı olan hastaları kapsar. CDR'de olduğu gibi GDS 3'ler genelde HKB tanısı alan hastalar olmakla birlikte bunların arasında çok erken evre AH'li hastalar olabilir.

Ölçek sınıflamasına göre düzeyler şunlardır:

1. *Düzye*: Bilişsel yıkım yok. Normal bilişsel işlevsellik.
2. *Düzye*: Çok hafif bilişsel yıkım. Belirgin objektif yıkım yok ancak unutmaya yönelik subjektif yakınmalar var, bu da yaş için normal.
3. *Düzye*: Hafif bilişsel yıkım. İlk objektif yakınmalar Alzheimer hastalığı başlangıcı belirtisi olabilir. Bu düzeydeki yıkımlar kelime bulmada güçlük, tanıdık olmayan yerlerde kaybolma, sosyal ve iş yaşamında performansın azalmasıdır.
4. *Düzye*: Orta düzeyde bilişsel yıkım. Belirgin bilişsel yıkım. Yıkım son olayları hatırlamada güçlük, konsantrasyon güçlüğü, yalnız başına seyahat edememe, para hesabı yapamama.
5. *Düzye*: Orta düzeyde ciddi yıkım. Bu erken demans döneminde hastalar artık kendilerini idare edemezler ve belirgin bilişsel ve bellek bozukluğu gösterirler. Kişisel bilgi ve öykü genellikle yitirilmiştir ve çeşitli alanlarda yardıma gereksinim vardır örneğin kıyafet seçimi.
6. *Düzye*: Ciddi bilişsel yıkım. Orta düzeyde demansta hastalar bütünüyle bakıma muhtaçtır. Bilişsel ve işlevsel yıkım ciddi boyuttadır. Aile üyelerinin isimleri genellikle unutulur, diurnal ritm bozulmuştur, halüsinasyonlar ve hezeyanlar vardır.
7. *Düzye*: Çok ciddi bilişsel yıkım: Geç demansta bütün sözel ve psikomotor

yetenekler kaybedilmiştir.

(GDS formu Ek-1'te sunulmuştur.)

3.9.3 Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State Examination – MMSE):

Mini-Mental Durum Muayenesi testi 1975'te ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır [92]. Bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir, kısa, kullanışlı ve standardize bir testtir. Mini Mental Test, kısa sürede, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilen bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat, hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Test 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur.

Türkçe geçerlilik çalışması Güngen ve ark. tarafından yapılmıştır [93]. Normal ve ileri demans boyutu üzerinde derecelendirme sağlayan MMSE'nin tüm bilişsel alanlardaki bozulmaları kapsadığı kabul edilmektedir [94]. MMSE'nin en az 5 yıl eğitim görmüş olan Türk örneklemini üzerinde standardizasyonu yapılmış, ölçeğin hafif demans tanısı için geçerlik ve güvenilirliği çalışılmıştır. 23/24 eşik değeri için duyarlılık %91, özgüllük %95 bulunmuştur. Bu sonuçlar, eğitilmiş grup için geliştirilmiş ve Türk toplumu için standardizasyonu yapılmış olan MMSE formunun, hafif demans tanısında yüksek duyarlılığa sahip, güvenilir ve geçerli bir tarama testi olduğunu kanıtlamaktadır [95]. Çalışmamızda testin eğitilmiş ve eğitimsiz hastalar olan formları kullanılmıştır. MMSE'de 24-30 puan arası normal, 20-23 arası hafif evre, 10-19 arası orta evre, 0-9 arası ileri evre olarak kabul edilmektedir [94, 95].

(Eğitilmiş ve eğitimsizler için MMSE formu Ek-2'de sunulmuştur.)

3.9.4 Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) :

Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği demansın evrenmesinde kullanılan, Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bir ölçektir [95]. Alzheimer tipi demansda olduğu gibi diğer demans türlerinin evrendirilmesinde de kullanılabilir. Hasta ve hasta yakını ile yapılan görüşme sonrası klinisyen tarafından puanlanır. Halen kullanılmakta olan skora sistemi Morris ve ark tarafından önerilmiştir [96]. Bellek, yönelim, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım şeklinde 6 alan değerlendirilir. 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Evreye karar vermede bellek eksenini öncelik taşır. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) değilse evre bellek eksenini puanı ile aynıdır.

Burada 0 normal, 0.5 şüpheli demans, 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır demansı tanımlar. MCI'lı hastaların çoğu 0.5 ile sınıflandırılabilir. Fakat 0.5 skoru aynı zamanda Alzheimer hastalığı klinik tanısına da uyabilir. Dolayısıyla CDR skoru, hastalığın şiddetinin skoru olup, tanısız bir test değildir. Ayrıca 6 alanın puanı toplanarak CDR puanı da belirlenebilir ve bu bir işlevsel bozulma ölçeği olarak da kullanılabilir. Demansta skora testlerinden CDR ve GDS ve birbirlerine karşılık geldikleri puanlar Şekil 4'de gösterilmiştir.

Genellikle CDR'nin GDS karşılıkları şöyledir;

CDR 0,5 : GDS 3

CDR 1: GDS 4

CDR 2: GDS 5

CDR 3: GDS 6 ve 7



Şekil 4. Demans Skorlama Testleri

(CDR değerlendirme formu Ek-3'de sunulmuştur)

3.9.5 Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) iki ayrı test ile incelenebilir. İlki yaşamın sürdürülmesi için gerekli temel ihtiyaçları sorgulamaya yönelik “Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (TGYA)”, ikincisi toplum içinde bağımsız yaşamaya yönelik olan “Yardımcı Günlük Yaşam Aktiviteleri (YGYA)”dır. GYA ölçeğinin özellikle MCI ve demansı ayırmada önemli yeri vardır. TGYA; tuvalete gitme, banyo yapma, yemek yeme, giyinme, ev içinde yürüme, yatağa girme ve yataktan kalkmayı içerir. YGYA, diğer adıyla “Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri”; telefon kullanma, ulaşım araçlarına binebilme, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, para hesabını bilme ve ilaçlarını kullanabilmeyi kapsamaktadır. Biz çalışmamızda EGYA ölçeği kullandık. EGYA ölçeği Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiş olup 7 sorudan oluşur. Bu sorular telefon kullanabilme, araba-taksi vs. ile yolculuk etme, gıda ve giysi alışverişi yapabilme, yemek hazırlama, ev işlerini yapabilme, ilaçlarını tanıma ve kullanabilme, para ile ilgili işleri yapabilmidir. Sorular normal ise 0, hafif bozuk ise 1, tam bozuksa 2 olarak puanlanır. Toplam puan 0 (normal) ile 14 arası değişir. İşlevsellik azaldıkça puan artar [97].

(EGYA değerlendirme formu Ek-4’de sunulmuştur)

3.9.6 Cornell Demansta Depresyon Ölçeği

Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CDDÖ) demanslı popülasyondaki depresyonu taramak amaçlı geliştirilmiştir. Uygulanması ve puanlanması bakımverenin sağladığı bilgiler ve klinisyenin kendi gözlemleri doğrultusunda olur. İngilizce versiyonu ile yapılan bazı çalışmalarda demansı olmayan popülasyonda da depresyon açısından etkin bir test olduğu gösterilmiştir [98]. Cornell Demansta Depresyon Ölçeği’nin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Amuk ve ark. tarafından 2003 yılında yapılmıştır [99]. Depresyon ölçeklerinin tümü, geriatrik popülasyona uyarlansa da hasta görüşmesi ile yapıldıkları için demansın belli bir şiddetinden sonra duyarlılığını yitirmektedir. CDDÖ’nün avantajı; hasta yakını ve

doktor gözlemi doğrultusunda yapılması ve puanlanmasıdır. Bu skala fiziksel iyilik hali, iştah, uyku ve diğer vejetatif semptomları içermektedir.

0 ile 2 arasında puanlanan 19 maddeden oluşmaktadır. Her bir maddenin şiddeti değerlendirilir (0=yok, 1=hafif ya da orta, 2= ağır). 10'un üstündeki puanlar muhtemel majör depresyonu, 18'in üstündeki puanlar kesin majör depresyon ile uyumludur.

(CDDÖ değerlendirme formu Ek-5'de sunulmuştur)

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu veya Olabilirlik Oran testiyle değerlendirildi. Sürekli ve sıralanabilir değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. APH-1A ve APOE polimorfizmi açısından hem genotiplerin hem de allelerin Alzheimer yatkınlığı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Demografik Bulgular

AH olgularının yaş ortalaması $78,5\pm 6,8$ (minimum 66, maksimum 93) ve kontrol grubunun yaş ortalaması $71,9\pm 8,7$ idi.

Tablo 8. Kontrol ve Alzheimer Gruplarına Göre Olguların Yaş Açısından Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:45)	Alzheimer (n:49)
Yaş (yıl)	71,9±8,7	78,5±6,8
Yaş Grupları		
≤65 yaş	13 (%28,9)	0 (%0,0)
66-80 yaş	21 (%46,7)	32 (%65,3)
>80 yaş	11 (%24,4)	17 (%34,7)

Hasta grubunun 19'u (%38.8) erkek, 30'u (%61.2) kadındır. Kontrol grubunun 18'i (%40) erkek, 27'si (%60) kadındır. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı benzer bulundu ($p=0,90$).

Tablo 9. Kontrol ve Alzheimer Gruplarına Göre Olguların Cinsiyet Açısından Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:45)	Alzheimer (n:49)	p-değeri
Cinsiyet			0,903
Erkek	18 (%40,0)	19 (%38,8)	
Kadın	27 (%60,0)	30 (%61,2)	

Vasküler risk faktörleri incelendiğinde; AH grubunda diyabet sıklığı %26,5 ($n=13$), kontrol grubunda %26,7 ($n=12$) bulunmuştur. Diyabet yönünden çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,98$).

Tablo 10. Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Diabetes Mellitus Açısından Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:45)	Alzheimer (n:49)	p-değeri
Diyabet Öyküsü	12 (%26,7)	13 (%26,5)	0,988

Hiperlipidemi sıklığı Alzheimer grubunda %22,4 (n=11), kontrol grubunda %35,6 (n=16) idi. Hiperlipidemi yönünden çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,16).

Tablo 11. Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Hiperlipidemi Açısından Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:45)	Alzheimer (n:49)	p-değeri
Hiperlipidemi	16 (%35,6)	11 (%22,4)	0,161
Öyküsü			

Hipertansiyon görülme sıklığı Alzheimer grubunda %73,5 (n=36), kontrol grubunda %73,3 (n=33) bulundu. Hipertansiyon yönünden çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,98).

Tablo 12. Kontrol ve Alzheimer Gruplarının Hipertansiyon Açısından Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:45)	Alzheimer (n:49)	p-değeri
Hipertansiyon	33 (%73,3)	36 (%73,5)	0,988
Öyküsü			

Hastaların %14,3'ü (n=7) okur-yazar değil, %10,2'si (n=5) okur-yazar ancak okula gitmemiş, %36,7'si (n=18) 5 yıllık eğitim almış, %4,1'i (n=2) 6-8 yıllık eğitim almış, %4,1'i (n=2) 9-12 yıllık eğitim almış, %18,4'ü (n=9) 12 yılın üzerinde eğitim almıştır. Kümelenme ilk 5 yıllık eğitim alan gruptadır.

Tablo 13. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Eğitim Durumu Yönünden Dağılımı

Değişkenler	n=49
Öğrenim Süresi	
Okur-yazar değil	7 (%14,3)
Okur-yazar	5 (%10,2)
5 yıl	18 (%36,7)
6-8 yıl	2 (%4,1)
9-12 yıl	2 (%4,1)
>12 yıl	9 (%18,4)

AH grubunun %24,5'unda (n=12) sigara kullanım öyküsü %4,1 (n=2)'inin alkol kullanım öyküsü var idi.

Tablo 14. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Sigara ve Alkol Kullanım Öyküsü Yönünden Dağılımı

Değişkenler	n=49
Sigara Öyküsü	12 (%24,5)
Alkol Öyküsü	2 (%4,1)

AH grubunun %30,6'sında (n=15) ailede AH öyküsünün mevcut olduğu bulundu.

Tablo 15. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Ailede Alzheimer Öyküsü ve Anne-Baba Arasında Akraba Evliliği Yönünden Dağılımı

Değişkenler	n=49
Ailede Alzheimer Öyküsü	15 (%30,6)

AH grubunun %28,6'sında (n=14) depresyon öyküsü olduğu tespit edildi.

Tablo 16. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Depresyon Öyküsü Açısından Dağılımı

Değişkenler	n=49
Depresyon Öyküsü	14 (%28,6)

AH grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama $25,6 \pm 4,7$ bulundu. Obezite sıklığı %16,3 (n=8) idi. Hastaların %46,9'unun (n=23) fazla kilolu veya obez grubuna girdiği tespit edildi.

Tablo 17. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların VKİ ve Obezite Yönünden Dağılımı

Değişkenler	n=49
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	25,6±4,7
Obezite	8 (%16,3)
Beden Kitle İndeksi ≥25 kg/m ²	23 (%46,9)

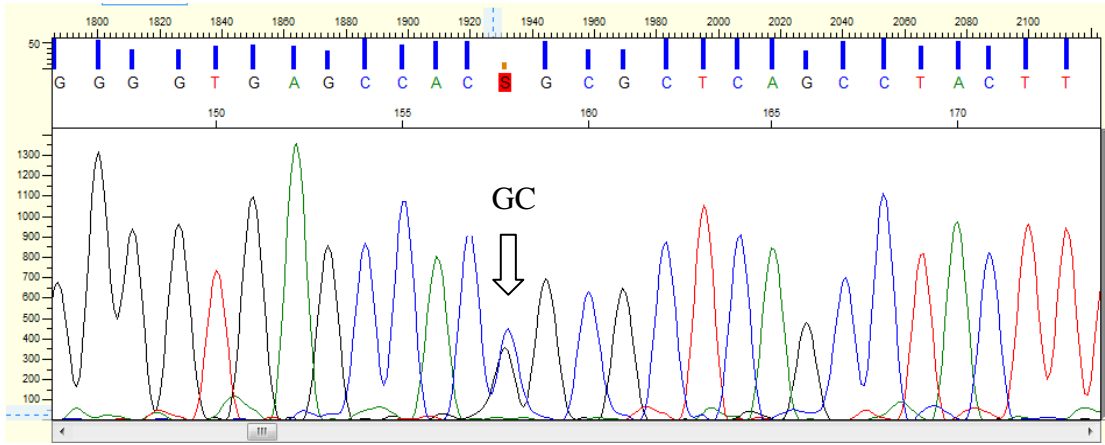
Genetik Bulgular

Her iki grup genotip dağılımı açısından incelenerek aşağıdaki tabloda ve şekilde sunulmuştur. Her iki grup arasında CC, CG, GG allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). CC genotipi AH grubunda %43,5 ve kontrol grubunda %44,4 bulundu. GC genotipi AH grubunda %54,3 ve kontrol grubunda %55,6'dır. GG genotipi AH grubunda %2,2 iken, kontrol grubunda bu genotipe sahip birey bulunmamaktadır. En az 1 G alleli taşıyanlar Alzheimer grubunun %56,5'ini, kontrol grubunun %55,6'sını oluşturmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,92). Allel frekansı açısından incelendiğinde; C alleli frekansı Alzheimer grubunda %70,7 ve kontrol grubunda %72,2'dir. G alleli frekansı Alzheimer grubunda %29,3 ve kontrol grubunda %27,8'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,81).

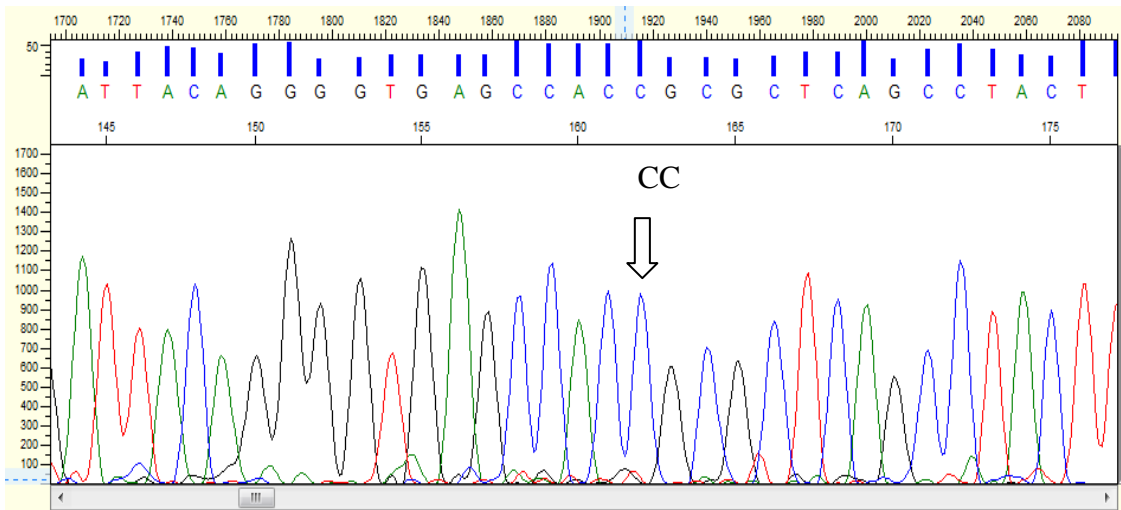
Tablo 18. Gruplara Göre APH-1A Polimorfizmi Açısından Olguların Dağılımı

Değişkenler	Kontrol	Alzheimer	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
APH-1A Genotip				
CC	20 (%44,4)	20 (%43,5)	-	1,000
GC	25 (%55,6)	25 (%54,3)	1,000	1,000 (0,435-2,297)
GG	0 (%0,0)	1 (%2,2)	1,000	-
APH-1A Genotip				
CC	20 (%44,4)	20 (%43,5)	-	1,000
GC veya GG	25 (%55,6)	26 (%56,5)	0,926	1,040 (0,454-2,380)
APH-1A Allel				
Frekansı				
C	65 (%72,2)	65 (%70,7)	-	1,000
G	25 (%27,8)	27 (%29,3)	0,815	1,080 (0,567-2,055)

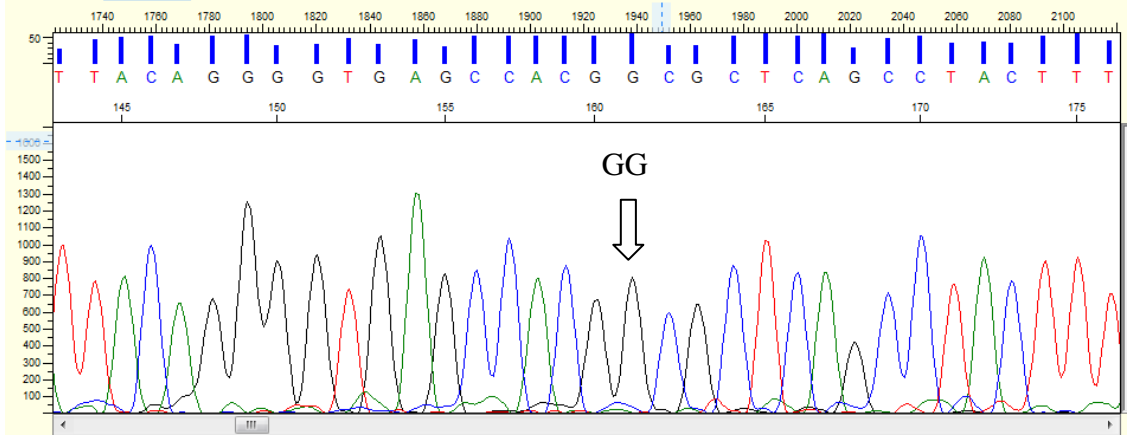
Elde edilen RFLP ürünlerinin doğruluğunu ispatlamak için seçilen farklı genotipe sahip örneklerin sekansı yapıldı. Elde edilen sekans sonuçları bizim çalışmamızı doğrular nitelikteydi. Aşağıda örnek olarak APH-1A rs3754048 polimorfizmi için GG, CC ve GC genotipine ait sekans görüntüleri verilmiştir (Şekil 5, 6, 7).



Şekil 5. APH-1A rs3754048 gen polimorfizmi, GC alleli

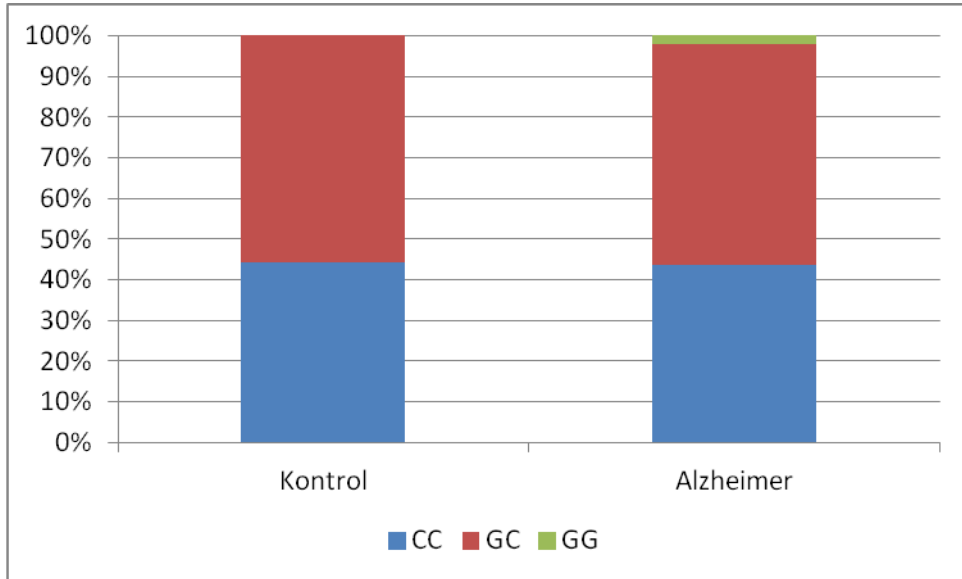


Şekil 6. APH-1A rs3754048 gen polimorfizmi, CC alleli

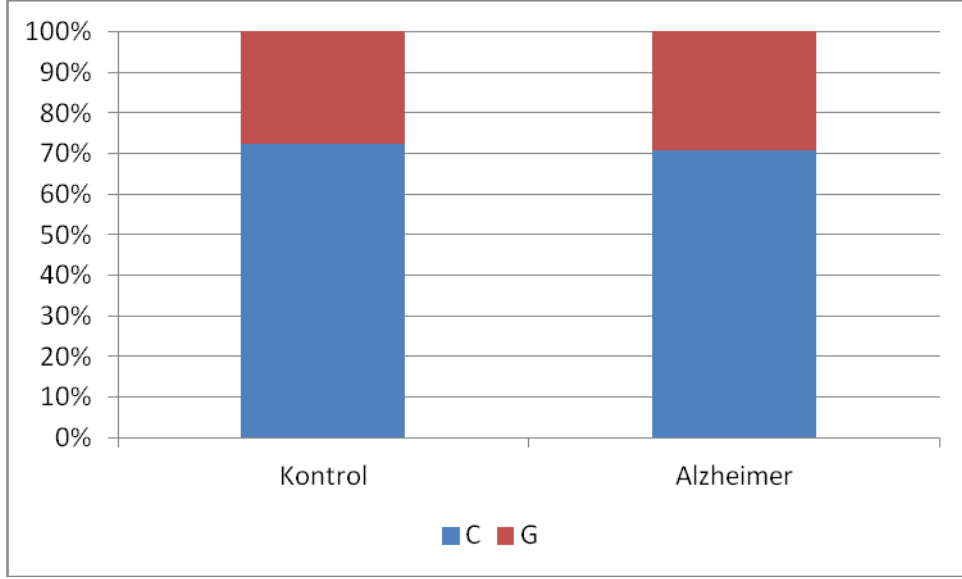


Şekil 7. APH-1A rs3754048 gen polimorfizmi, GG alleli

Şekil 8 ve Şekil 9’da Alzheimer ve kontrol grubunda APH-1A geni allellerinin ve allel frekanslarının dağılımı görülmektedir.



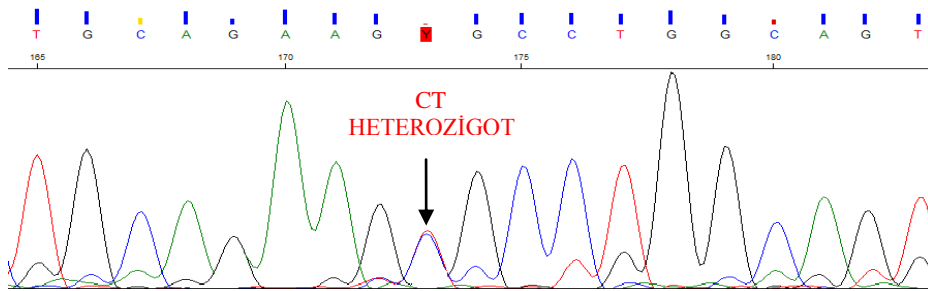
Şekil 8. Alzheimer ve Kontrol Grubu Arasında APH-1A Allellerinin Dağılımı



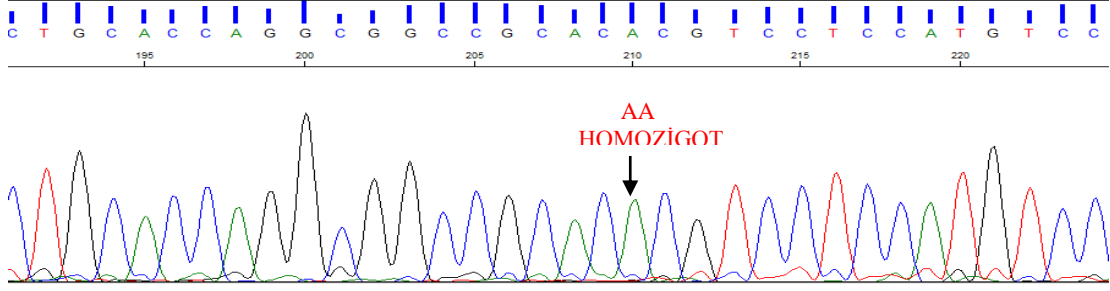
Şekil 9. Alzheimer ve Kontrol Grupları Arasında APH-1A Allel Frekanslarının Dağılımı

Elde edilen RFLP ürünlerinin doğruluğunu ispatlamak için seçilen farklı genotipe sahip bazı örneklerin sekansı yapıldı. Elde edilen sekans sonuçları bizim çalışmamızı doğrular nitelikteydi. Aşağıda örnek olarak APOE Rs429358 ve Rs7412 polimorfizmi için $\epsilon 2 / \epsilon 3$ ve $\epsilon 3 / \epsilon 3$ genotipine ait sekans görüntüleri verilmiştir (Şekil 10, 11, 12, 13).

$\epsilon 2 / \epsilon 3$ Polimorfizmi

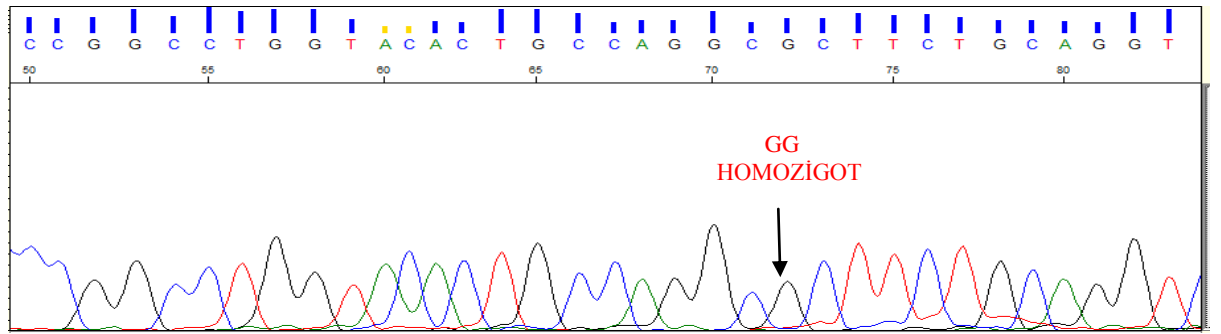


Şekil 10. APOE Rs429358 polimorfizmine ait sekans sonucu

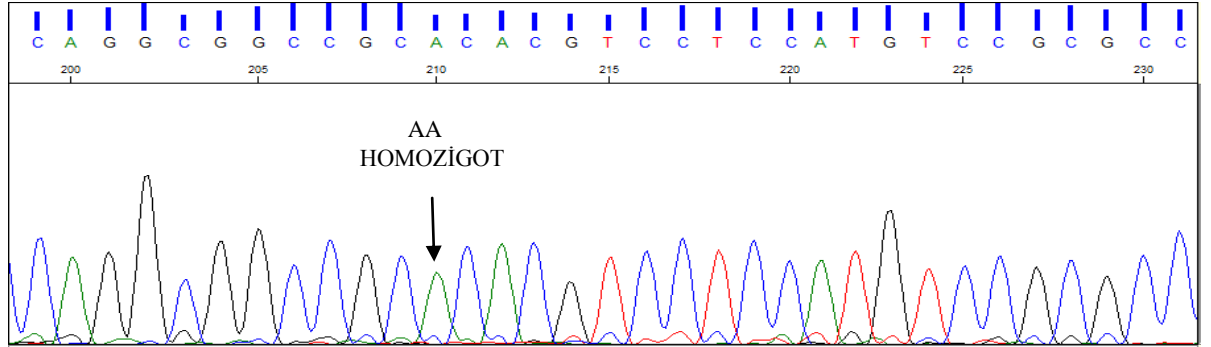


Şekil 11. APOE Rs7412 polimorfizmine ait sekans sonucu

ε 3/ ε 3 Polimorfizmi

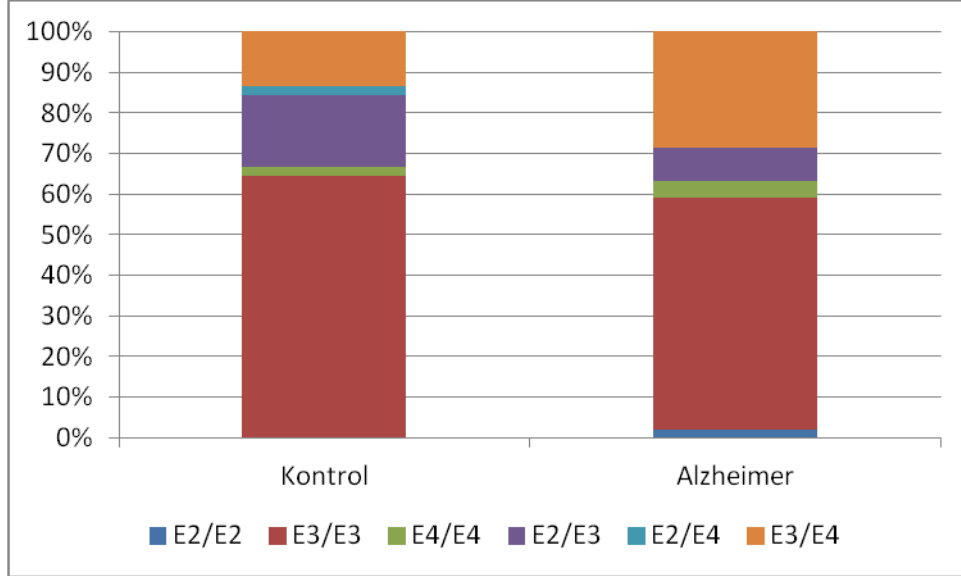


Şekil 12. APOE Rs429358 polimorfizmine ait sekans sonucu

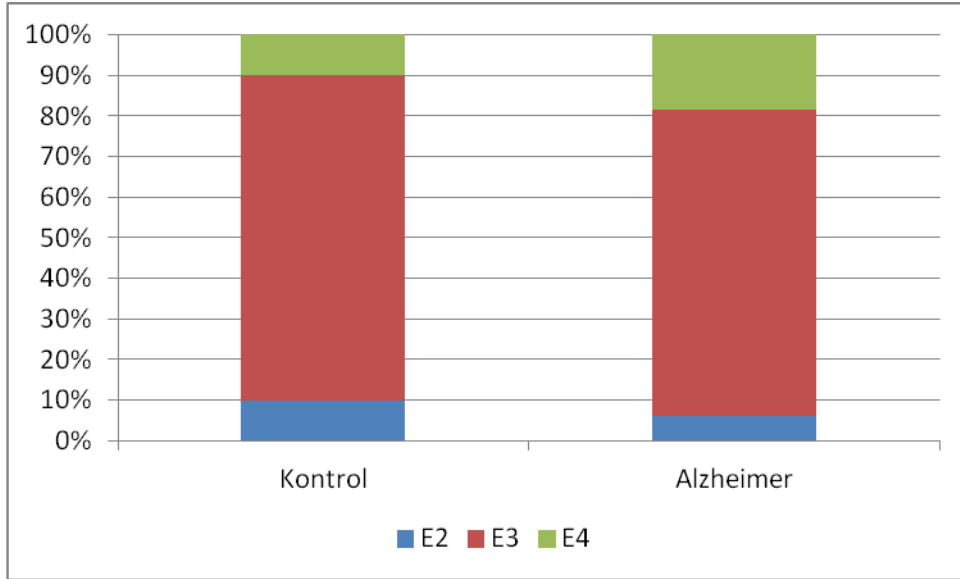


Şekil 13. APOE Rs7412 polimorfizmine ait sekans sonucu

Şekil 14 ve Şekil 15’de Alzheimer ve kontrol grubunda APOE geni allellerinin ve allel frekanslarının dağılımı görülmektedir.



Şekil 14. Alzheimer ve Kontrol Grubu Arasında ApoE Allellerinin Dağılımı



Şekil 15. Alzheimer ve Kontrol Grupları Arasında ApoE Allel Frekanslarının Dağılımı

Gruplar arasındaki APOE allel dağılımı aşağıdaki tabloda sunulmuştur. En sık allel dağılımı hasta ve kontrol grubunda $\epsilon 3/\epsilon 3$ 'dür (sırasıyla %57,1 ve %64,4). En az 1 $\epsilon 4$ alleli taşıma sıklığı AH grubunda %32,7 ve kontrol grubunda %17,8 olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamaktadır ($P= 0,09$). Allel frekansı açısından

incelendiğinde; $\epsilon 2$ alleli frekansı AH grubunda grubunda %6,1 ve kontrol grubunda %10'dur. $\epsilon 3$ alleli frekansı AH grubunda %75,5 ve kontrol grubunda %80'dir ($p=0,43$). $\epsilon 4$ alleli frekansı AH grubunda %18,4 ve kontrol grubunda %10'dur ($p=0,09$). Gruplar karşılaştırıldığında allel frekansları ve allel dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 19. Gruplara Göre APOE Polimorfizmi Açısından Olguların Dağılımı

Değişkenler	Kontrol	Alzheimer	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
APO E Genotip				
$\epsilon 2/ \epsilon 2$	0 (%0,0)	1 (%2,0)	-	1,000
$\epsilon 3 / \epsilon 3$	29 (%64,4)	28 (%57,1)	1,000	-
$\epsilon 4/ \epsilon 4$	1 (%2,2)	2 (%4,1)	-	-
$\epsilon 2/ \epsilon 3$	8 (%17,8)	4 (%8,2)	0,385	-
$\epsilon 2/ \epsilon 4$	1 (%2,2)	0 (%0,0)	-	-
$\epsilon 3/ \epsilon 4$	6 (%13,3)	14 (%28,6)	1,000	-
APO E Genotip				
$\epsilon 4$ Alleli Taşımayan	37 (%82,2)	33 (%67,3)	-	1,000
$\epsilon 4$ Alleli Taşıyan	8 (%17,8)	16 (%32,7)	0,098	2,242 (0,850-5,914)
APO E Allel				
Frekansı				
$\epsilon 2$	9 (%10,0)	6 (%6,1)	-	1,000
$\epsilon 3$	72 (%80,0)	74 (%75,5)	0,433	1,542 (0,522-4,552)
$\epsilon 4$	9 (%10,0)	18 (%18,4)	0,099	3,000 (0,812-11,081)

APH-1A için en az 1 mutant G alleli taşıyanlar incelendiğinde, AH grubunun %30,8'i ve kontrol grubunun %12'si APOE geni için en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşımaktadır. AH grubunun %25'i $\epsilon 4$ alleli taşıyıp, G alleli taşımamaktadır. Kontrol grubunun %12'si $\epsilon 4$ alleli taşıyıp G alleli taşımamaktadır. Hasta grubunun %69,2'si G alleli taşıyıp $\epsilon 4$ alleli taşımamaktadır. Kontrol grubunun %88'i G alleli taşıyıp $\epsilon 4$ alleli taşımamaktadır. Hasta grubunun %65'i $\epsilon 4$ veya G alleli taşımamaktadır. Kontrol grubunun %75'i $\epsilon 4$ veya G

alleli taşımamaktadır. Hasta ve kontrol grubu beraber ele alındığında, APH-1A için en az 1 G alleli taşıyor olup aynı zamanda en az 1 ε4 alleli taşıyan bireyler %42,8 ve en az 1 G alleli taşıyor olup APOE ε4 taşımayan %78,4 birey olduğu görüldü. Gruplar arasında bu karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 20. Gruplar İçerisinde APH-1A ve APOE Polimorfizmi Açısından Olguların Dağılımı

Değişkenler	APH-1A		p-değeri
	G Alleli Taşıyan	G Alleli Taşımayan	
Kontrol			0,435
ε4 Alleli Taşıyan	3 (%12,0)	5 (%25,0)	
ε4 Alleli Taşımayan	22 (%88,0)	15 (%75,0)	
Alzheimer			0,762
ε4 Alleli Taşıyan	8 (%30,8)	7 (%35,0)	
ε4 Alleli Taşımayan	18 (%69,2)	13 (%65,0)	

Hastalık başlangıç yaşının APH 1A G polimorfizmi taşıma ile ilişkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,26).

Anne-babası arasında akraba evliliği olanlar APH-1A allelik dağılımı açısından incelendiğinde; hasta grubunda akraba evliliği olup G alleli taşıyanlar %4,5 ve akraba evliliği olup G alleli taşımayanlar %10,5 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,58).

AH grubunda en az APH-1A 1 G alleli taşıyanlarda diyabet sıklığı %30,8 ve hiç G alleli taşımayanlarda %25 ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,66). AH grubunda hipertansiyon sıklığı en az 1 G alleli taşıyanlarda sıklığı %80,8 ve hiç G alleli taşımayanlarda %75'dir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,72). AH grubunda en az 1 G alleli taşıyanlarda hiperlipidemi sıklığı %26,9 ve hiç G alleli taşımayanlarda %20'dir ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,73).

Tablo 21. Alzheimer Grubu İçerisinde APH-1A Polimorfizmine Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	G Alleli Taşıyan	G Alleli Taşımayan	p-değeri
Hastalık Başlangıç Yaşı	72,7±5,9	74,9±6,9	0,265
Akraba Evliliği			0,588
Var	1 (%4,5)	2 (%10,5)	
Yok	21 (%95,5)	17 (%89,5)	
Diyabet Öyküsü			0,667
Var	8 (%30,8)	5 (%25,0)	
Yok	18 (%69,2)	15 (%75,0)	
Hipertansiyon Öyküsü			0,726
Var	21 (%80,8)	15 (%75,0)	
Yok	5 (%19,2)	5 (%25,0)	
Hiperlipidemi Öyküsü			0,732
Var	7 (%26,9)	4 (%20,0)	
Yok	19 (%73,1)	16 (%80,0)	

Alzheimer hasta grubunda APH-1A G alleli taşımanın aile öyküsü ile ilişkisi incelendiğinde; ailede AH öyküsü pozitif olanların %60'ı en az 1 G alleli taşımakta, %40'ı hiç G alleli taşımamaktadır. Ailede AH öyküsü bulunmayanların %53,6'sı en az 1 G alleli taşımakta, %46,4'ü hiç G alleli taşımamaktadır. Bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Alzheimer grubunda APOE geni $\epsilon 4$ allelini taşımanın aile öyküsü ile ilişkisi incelendiğinde; ailede AH öyküsü olanların %46,7'si en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşımakta ve %53,3'ü hiç $\epsilon 4$ alleli taşımamaktadır. Ailede AH öyküsü olmayanların %23,3'ü en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşımakta ve %76,7'si hiç $\epsilon 4$ alleli taşımamaktadır. Bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 22. Alzheimer Grubu İçerisinde Ailede Alzheimer Hikayesine Göre APH1A ve APOE Polimorfizmi Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Aile Hikayesi Yok	Aile Hikayesi Var	p-değeri
APH1A			0,686
G Alleli Taşıyan	9 (%60,0)	15 (%53,6)	
G Alleli Taşımayan	6 (%40,0)	13 (%46,4)	
APOE			0,172
E4 Alleli Taşıyan	7 (%46,7)	7 (%23,3)	
E4 Alleli Taşımayan	8 (%53,3)	23 (%76,7)	

APOE ϵ 4 allelinin hasta grubunda diyabet ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 ϵ 4 alleli taşıyanlarda diyabet sıklığı %12,5 ve hiç ϵ 4 alleli taşımayanlarda %33,3 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,17). APOE geninin ϵ 4 allelinin hasta grubunda hipertansiyon ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 ϵ 4 alleli taşıyanlarda hipertansiyon sıklığı %81,3 ve hiç ϵ 4 alleli taşımayanlarda %69,7'dir, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,50). APOE geninin ϵ 4 allelinin hasta grubunda hiperlipidemi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 ϵ 4 alleli taşıyanlarda hiperlipidemi sıklığı %25 ve hiç ϵ 4 alleli taşımayanlarda %21,2'dir. istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=1,00).

Tablo 23. Alzheimer Grubu İçerisinde APOE Polimorfizmine Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	ϵ 4 Alleli Taşıyan	ϵ 4 Alleli Taşımayan	p-değeri
Diyabet Öyküsü			0,174
Var	2 (%12,5)	11 (%33,3)	
Yok	14 (%87,5)	22 (%66,7)	
Hipertansiyon Öyküsü			0,502
Var	13 (%81,3)	23 (%69,7)	
Yok	3 (%18,8)	10 (%30,3)	
Hiperlipidemi Öyküsü			1,000
Var	4 (%25,0)	7 (%21,2)	
Yok	12 (%75,0)	26 (%78,8)	

Psikometrik Test Bulguları

Hastaların %12,2'si CDR 0,5, %42,9'u CDR 1, %10,2'si CDR 2, %20,4'ü CDR 3'dür.

Tablo 24. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Nöropsikolojik Test Sonuçları

Değişkenler	İstatistikler
CDR Sınıf	
0,5	6 (%12,2)
1	21 (%42,9)
2	5 (%10,2)
3	10 (%20,4)

Hastaların %33,3'ü GDS 4, %38,1'i GDS 5, %19'u GDS 6, %9,5'i GDS 7'dir. GDS 5 grubunda kümeleşme vardır. GDS puanı ortalama 5'dir.

Tablo 25. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Global Bozulma Ölçeği Açısından Dağılımı

Değişkenler	İstatistikler
Global Değerlendirme Ölçeği	
GDS Ortalaması	5 (4-7)
4	14 (%33,3)
5	16 (%38,1)
6	8 (%19,0)
7	4 (%9,5)

Hastaların %51'i yapılan CDDÖ testine göre depresyondadır. CDDÖ puanları ortalama 9'dur (minimum 1, maksimum 19). Hastaların EGYA puanları ortalama 9,5 bulunmuştur.

Tablo 26. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların CDDÖ ve EGYA Açısından Dağılımı

Değişkenler	İstatistikler
CDDÖ'ye Göre Depresyon	25 (%51,0)
CDDÖ	9 (1-17)
EGYA	9,5 (0-14)

Hasta grubunun minimal skor ortalaması 18 olup: 0-23 arasında değişmektedir. Minimal skorlarına göre %40,8'i hafif, %42,9'u orta, %12,2'si ileri evre demanstır.

Tablo 27. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Minimal Skoru Açısından Dağılımı

Değişkenler	İstatistikler
MMSE	18 (0-23)
MMSE Sınıflaması	
20-23	20 (%40,8)
10-19	21 (%42,9)
0-9	6 (%12,2)

MMT skoru 20-23 (hafif evre) arasında olanlar depresyon açısından karşılaştırıldığında depresyon %35,7'sinde, MMT 10-19 (orta evre) arası olanların %57,1'inde, MMT 0-9 (ileri evre) olanların %7,1'inde depresyon vardır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,68). Depresyonu olanların demansının daha ağır seyredip seyretmediğine yönelik yapılan analizlerde ise depresyon varlığı ile demans seyri ilişkili bulunmadı (p=0,68).

Tablo 28. Alzheimer Grubu İçerisinde Olguların Depresyon Öyküsüne Göre Minimal Mental Skoru Açısından Dağılımı

Değişkenler	Depresyon Var	Depresyon Yok	p-değeri
MMSE	18 (0-23)	18 (0-23)	0,754
MMSE			0,686
20-23	5 (%35,7)	12 (%41,4)	
10-19	8 (%57,1)	13 (%44,8)	
0-9	1 (%7,1)	4 (%13,8)	

Tablo 29. Alzheimer Grubu İçerisinde Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Birbirleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	CDR	GDS	CDDÖ	EGYA	MMSE	MMSE Grade
CDR Korelasyon Katsayısı		0,832	0,183	0,732	-0,706	0,681
p-değeri		<0,001	0,252	<0,001	<0,001	<0,001
GDS Korelasyon Katsayısı			0,221	0,726	-0,725	0,668
p-değeri			0,165	<0,001	<0,001	<0,001
CDDÖ Korelasyon Katsayısı				0,268	-0,180	0,150
p-değeri				0,090	0,259	0,348
EGYA Korelasyon Katsayısı					-0,627	0,650
p-değeri					<0,001	<0,001

AH grubu eğitim süresi açısından değerlendirildiğinde, eğitim süresi ile MMSE skoru etkisi açısından anlamlı ilişki bulunurken ($p=0,03$), diğer nöropsikolojik testlerin eğitim süresi ile ilişkisi konusunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). Hasta grubunda hastalık süresi arttıkça CDR, GDS, EGYA, MMSE skorlarının arttığı tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). CDDÖ skorunun hastalık süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmadığı tespit edildi.

Tablo 30. Alzheimer Grubu İçerisinde Öğrenim Durumu ve Hastalık Süresi ile Nöropsikolojik Test Sonuçları Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Öğrenim Durumu		Hastalık Süresi	
	Korelasyon Katsayısı	p-değeri	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
CDR	0,007	0,963	0,643	<0,001
GDS	-0,104	0,514	0,585	<0,001
CORNELL	-0,036	0,823	0,281	0,075
CORNELLE	-0,013	0,934	-0,228	0,152
EGYA	-0,129	0,416	0,609	<0,001
MMSE	0,327	0,032	-0,556	<0,001
MMSE Grade	-0,339	0,026	0,545	<0,001

APH-1A geninin en az 1 G allelini taşımanın nöropsikolojik test skorları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı tespit edildi (p>0,05).

Tablo 31. Alzheimer Grubu İçerisinde APH-1A Polimorfizmine Göre Olguların Nöropsikolojik Test Sonuçları

Değişkenler	G Alleli Taşıyan	G Alleli Taşımayan	p-değeri
CDR Sınıf			0,650
0,5	4 (%18,2)	2 (%10,5)	
1	11 (%50,0)	10 (%52,6)	
2	2 (%9,1)	3 (%15,8)	
3	5 (%22,7)	4 (%21,1)	
GDS	5 (4-7)	5 (4-7)	0,814
Cornell	14 (%63,6)	10 (%55,6)	0,604
Cornelle	9 (2-17)	8,5 (1-13)	0,396
EGYA	10,5 (0-14)	9 (2-14)	0,635
MMT Ort.	18 (0-23)	19,5 (0-23)	0,580
MMT Düzeyi			0,798
20-23	10 (%40,0)	10 (%50,0)	
10-19	12 (%48,0)	8 (%40,0)	
0-9	3 (%12,0)	2 (%10,0)	

5 TARTIŞMA

Alzheimer Hastalığı (AH) yaşla ilişkili ve en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. En sık rastlanan demans türüdür [3, 46]. AH toplumdaki genel ölüm oranı sıralamasında dördüncü sırada yer almakta olup, ölüm nedeni hastalığa bağlı gelişen enfeksiyon, aspirasyon pnömonisi, bası yaraları gibi komplikasyonlardır. Hastalık için en önemli risk faktörü ileri yaştır ve 65 yaş sonrasında prevalansı her beş yılda bir ikiye katlanmaktadır. AH'nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır. Kesin tanısı ise ancak post-mortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür [100]. Altta yatan çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonu etyolojide suçlanır. Bu nedenle hastalığın tanısına katkıda bulunacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. AH'da tanımlanması beklenen biyobelirtecın özellikleri hastalığı diğer demans türlerinden ayırması, hastalığın seyri hakkında öngörude bulunulmasına yardımcı olması ve hastalığa yatkınlığı belirlemesidir.

AH için risk altında olan kişilerin saptanması, kontrol altına alınabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi, erken teşhis ve tedavi gibi konular giderek önem kazanmaktadır. Hangi bireylerin yaşlanmakla AH için daha fazla risk taşıdığıının saptanması ve risk altındaki kişilerin daha sıkı takip edilmesi, kontrol edilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi giderek önem kazanmaktadır [101]. Bilinen en önemli genetik risk faktörü APOE genine ait ε4 allelidir.

Çalışmadaki bütün hastaların detaylı anamnezleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri alındı, nörolojik muayeneleri yapıldı, rutin tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri değerlendirildi ve Minimental Durum Değerlendirme Testi, Global Bozulma Ölçeği, ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Cornell Demansta Depresyon Ölçeği, Klinik Demans Evreleme Ölçeği uygulandı. Mutizm tablosu olan ileri evre demans hastalarına Cornell Demansta Depresyon Ölçeği ve MMSE yapılamadı.

Alzheimer Hastalığı tanısı alanların yaş ortalaması $78,5 \pm 6,8$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $71,9 \pm 8,7$ idi. Alzheimer grubunda 66-80 yaş arasında

kümelenme olup, 65 yaşın altında hasta yoktur. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların %61,2'si kadın, % 38,8'i erkekti. Kontrol grubunun %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Alzheimer grubunda diyabet görülme sıklığı %26,5 ve kontrol grubunda %26,7 idi. Diyabet yönünden çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10). Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus'un Alzheimer Hastalığı için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [102]. Diyabette insulin degrading enzyme (IDE) sentezindeki azalma, A β birikimi ve hiperinsülinemiye yol açarak, glikojen sentaz kinaz 3'ün aktivasyonuna neden olur ve tau fosforilasyonunda artışa neden olur [103][104].

Hiperlipidemi sıklığı Alzheimer grubunda %22,4 ve kontrol grubunda %35,6 idi. Hiperlipidemi yönünden çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 11). Yapılan çalışmalarda hiperlipideminin Alzheimer Hastalığı riskini arttırdığı tespit edilmiştir [45].

Hasta grubunda hipertansiyon görülme sıklığı %73,5 ve kontrol grubunda %73,3 idi. Hipertansiyon yönünden çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 12). Hipertansiyon varlığı birçok çalışmada yaşa da bağımlı olarak artmış AH riski ile ilişkilendirilmiştir [46]. Yeni yapılan bir çalışmada orta yaşlardaki yüksek diyastolik kan basıncının plazma A β miktarında artma ve serebral A β depolanmasında artış ve serebral amiloid anjiyopati ve AH riskinde artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [105].

Çalışmaya katılan hastaların %14,3'ü okur-yazar değil, %10,2'si okur-yazar ancak okula gitmemiş, %36,7'si 5 yıllık eğitim almış, %4,1'i 6-8 yıllık eğitim almış, %4,1'i 9-12 yıllık eğitim almış, %18,4'ü 12 yılın üzerinde eğitim almış idi. Hastalar eğitim düzeyi açısından incelendiğinde, hastaların ilk 5 yıllık eğitimde kümelenmiş olduğunu görüldü (Tablo 13). Yapılan çalışmalar düşük eğitim düzeyi ve ileri yaşın

artmış demans riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir [106]. Eğitim düzeyi, kognitif rezerv ile doğrudan ilişkili olup, eğitim düzeyi arttıkça demans riski azalmaktadır [107][108]. Bizim çalışmamızda sonuçlar ilerleyen yaşla beraber demans sıklığının arttığını ve düşük eğitim düzeyinin demans açısından risk oluşturduğunu bildiren literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Sigara ve alkol alışkanlıkları incelendiğinde, Alzheimer grubunun %24.5'unda sigara, %4,1'inde alkol kullanım öyküsü olduğu görüldü (Tablo 14). Tyas ve ark.larının yaptığı bir çalışmada nikotinin nöroprotektif olduğu, sigaranın artmış AH riski ile ilişkisinin sigarada oksidatif stres ve nöronal dejenerasyona yol açan diğer zararlı maddelere bağlı olduğu sonucu ortaya atılmıştır [109]. Veriler hafif-orta derecede alkol alımının demansa karşı koruyucu olup, fazla miktarda alkol alımının kognitif yıkım ve demans riskini arttırdığını göstermektedir [110][111].

Alzheimer hastalarının %30,6'sında ailede Alzheimer Hastalığı öyküsünün mevcuttu (Tablo 15). Alzheimer Hastalığı açısından pozitif aile hikayesinin bulunması ApoE genotipini değiştirerek Alzheimer riskini değiştirebileceği üzerinde durulmaktadır. Günümüzde ailede Alzheimer öyküsü bulunanların çocuklarında da Alzheimer gelişmesi ile ilişkili faktörler tam olarak bilinmemektedir [57][112].

AH grubunda %28,6'sında tanı almadan önce depresyon öyküsü olduğu tespit edildi (Tablo 16). AH'da depresyon insidansı artmıştır. Parnowski ve ark.nın çalışmasının sonuçlarına göre; AH'da depresif duygudurum %0-86, minör depresyon ve distimi %20-30 sıklığında görülmektedir, majör depresyon sıklığı bundan azdır [113].

Hasta grubunda vücut kitle indeksi ortalama $25,6 \pm 4,7$ idi. Obezite sıklığı %16,3 bulundu. Hastaların %46,9'unun fazla kilolu veya obez grubuna girmektedir. Orta yaşlardaki yüksek VKİ AH riskini arttırırken, ileri yaşta bu durum AH riskini azaltır. Demansın başlamadan 10 yıl kadar önce kilo kaybına yol açıyor olabileceği ve ileri yaşta kilo fazlalığının azalmış AH riski ile ilişkili oluşu buna bağlanmıştır. Artmış adipoz dokunun insülin rezistansı, adipokin ve sitokin seviyesinde yarattığı yükselme artmış AH riski ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 17).

Kişiler arasında AH'ye yakalanma riskindeki farklılıklarda insan genomundaki bazı genlere ait kombine polimorfizmlerin rol oynadığına inanılmaktadır. Ancak bu güne kadar bu polimorfizmler tam olarak belirlenememiştir. Bilinen en önemli genetik risk faktörü APOE genine ait $\epsilon 4$ allelidir [65]. AH oluşumunda etkili fakat Türkiye'de hiç çalışılmamış bir başka gen APH-1A (Anterior Pharynx Defective 1A). APH-1'in iki homoloğu vardır; APH-1A ve APH-1B [85]. Memelilerde APH-1A ana formdur ve ekspresyonunda artış γ -sekretaz aktivitesinde artmaya ve hücrede A β içeriğinde artışa sebep olabilmektedir [86]. İnsanlar için AH için APH-1A önemli bir faktördür. γ -sekretaz kompleksinde yer alan APH-1A γ -sekretaz aktivitesi için kilit roldedir. Daha önce Alzheimer ve kontrol grubundan APH-1A geninin promoter bölgesindeki sekans varyasyonları araştırıldığında, iki tek nükleotid polimorfizmi saptanmış olup, sadece 980C/G (rs3754048) AH ile ilişkili bulunmuştur [87]. APH-1A promoter bölgesindeki değişikliklerin APH-1 ekspresyonunu ve γ -sekretaz aktivitesini değiştirmek yoluyla A β üretiminde artışa neden olduğu düşünülmektedir [90]. GWAS tarafından belirlenen genler, GBAH' nın patofizyolojik süreci için yeni bir bakış açısı getirmiştir. Elde edilen bulgular endositoz, sinaptik işlev bozukluğu, bağışıklık sistemi ve lipid metabolizması gibi hastalık sürecine dahil yeni yollara odaklanmak gerektiğini belirtmektedir [114].

APH-1A'nın AH riskini arttırdığı tespit edildiğinden dolayı, sağlıklı iken Alzheimer riskinin bilinmesi erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacaktır. Bu nedenle çalışmamızda sağlıklı kişilerin ilerleyen zamanlarında AH'ye yakalanma riskini belirleyeceğini düşündüğümüz biyobelirteçlerden APOE ve APH-1A genlerini inceledik. Bu amaçla APOE genine ait $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ allelleri için rs429358 ve rs7412 polimorfizimleri ile bu hastalığa ilişkin en önemli aday genlerden biri olan APH-1A genine ait 980C/G (rs3754048) polimorfizmlerinin hastalık oluşumuna etkisini araştırdık. Türkiye'de daha önce APOE geni $\epsilon 4$ alleli ile ilgili yapılmış olan çalışmalar olmasına karşın, çalışmamız Türkiye'de bu iki polimorfizmin beraber ele alınarak araştırıldığı ilk çalışma olmaktadır.

APH-1A genine ait vaka gruplarındaki genotip dağılım yüzdeleri GG için %2,2 , GC için %54,3 ve CC için %43,5 olarak bulundu. Kontrol grubundaki APH-1A

genotipleri dağılım yüzdesi GG için %0 , GC için %55,6 ve CC için %44,4 olarak bulundu (Tablo 18). Kontrol grubuna göre vaka grubunda G allelinin ve GG genotipinin bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Sonuç olarak gruplar arasında mutant G alleli taşıma açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar en az 1 G alleli taşıma açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda %56,6 ve kontrol grubunda %55,6 bulundu ve bu sonuç istatistiksel olarak anlam arz etmemektedir ($p > 0,05$). (Tablo 18). Bu konuda katılımcı sayılarının daha fazla olacağı yeni çalışmalar ile daha sağlıklı veriler elde edilebilir.

Alzheimer hastalarındaki APOE allel dağılım yüzdeleri $\epsilon 2/\epsilon 2$ için %2, $\epsilon 3/\epsilon 3$ için % 57,1 , $\epsilon 4/\epsilon 4$ için %4,1 , $\epsilon 2/\epsilon 3$ için %8,2 , $\epsilon 2/\epsilon 4$ için %0 , $\epsilon 3/\epsilon 4$ için % 28,6 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise APOE allel dağılım yüzdeleri $\epsilon 2/\epsilon 2$ için %0, $\epsilon 3/\epsilon 3$ için % 64,4 , $\epsilon 4/\epsilon 4$ için %2,2 , $\epsilon 2/\epsilon 3$ için %17,8, $\epsilon 2/\epsilon 4$ için %2,2 , $\epsilon 3/\epsilon 4$ için % 13,3 bulundu. Çalışmamızda kontrol grubunda $\epsilon 2/\epsilon 2$ alleleline rastlanılmadı. Hem vaka hem kontrol grubunda $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipine sahip bireyler vardır. Elde edilen sonuçlara göre gruplarda en fazla $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipinin bulunduğu görülmektedir. Vaka grubunda en az 1 $\epsilon 4$ alleleline sahip olma yüzdesi %32,7 iken kontrol grubunda %17,8 idi (Tablo 19). Bu değerler sayısal olarak Alzheimer grubunda $\epsilon 4$ allelinde artışa işaret etmekte olup, örneklemin sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). $\epsilon 3$ alleli, toplumda en sık görülen formdur ve ana form olarak kabul edilir. Bilindiği gibi AH'nin gelişimi açısından APOE $\epsilon 4$ geni risk faktörü ve APOE $\epsilon 2$ geni koruyucu faktör kabul edilmektedir, allele göre artan riski ise $\epsilon 4 > \epsilon 3 > \epsilon 2$ olarak bilinmektedir [65, 67].

Türkiye'de yapılan iki çalışmada $\epsilon 4$ alleli vaka grubunda daha yüksek bulunurken bizim çalışmamızın tersine vaka grubunda $\epsilon 2$ allelinin frekansıda yüksek bulunmuştur [115]. APOE allel frekansları coğrafik bölgeye göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipi Güney Avrupa ve Asya'da daha azken Kuzey Avrupa'da daha yüksek bulunmuş.

İşbir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APOE allel dağılım yüzdeleri vaka grubunda, $\epsilon 2/\epsilon 3$ için %5.7, $\epsilon 2/\epsilon 4$ için %2.9, $\epsilon 3/\epsilon 3$ için %74.3, $\epsilon 3/\epsilon 4$ için %14.3.0, $\epsilon 4/\epsilon 4$ için %2.9 kontrol grubunda $\epsilon 2/\epsilon 3$ için %3.4, $\epsilon 3/\epsilon 3$ için %93.1, $\epsilon 3/\epsilon 4$ için %3.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kontrol grubunda $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipine sahip bireyler yoktur ve

vaka grubunda $\epsilon 2/\epsilon 2$ genotipine rastlanılmamıştır [116]. Lavados ve arkadaşlarının çalışmasında da vaka ve kontrol gruplarında $\epsilon 2/\epsilon 2$ ve $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotiplerine rastlanmamıştır [71].

Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre vaka grubunda $\epsilon 4$ allelinin bulunma sıklığı daha fazlaydı ancak örneklem küçüklüğünden dolayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vaka grubunda $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipi daha fazla bulunmakta aynı şekilde $\epsilon 4$ allel frekansı da vaka grubunda daha fazla bulunmakta bu da yapılan çoğu çalışma gibi APOE $\epsilon 4$ geninin AH'ye yatkınlık yarattığını desteklemektedir. Avrupada yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak $\epsilon 3$ allel frekansı kontrol grubunda, $\epsilon 4$ allelinin frekansı da vaka grubunda anlamlı düzeyde yüksekti sadece bizim çalışmamızdan farklı olarak $\epsilon 2$ allel frekansı vaka grubunda daha yüksekti [117]. Türkiye'de yapılan iki çalışmada $\epsilon 4$ alleli vaka grubunda daha yüksek bulunurken bizim çalışmamızın tersine vaka grubunda $\epsilon 2$ allelinin frekansıda yüksek bulunmuştur [116, 117]. Yine Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada $\epsilon 4$ allelinin varlığı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur [118]. APOE polimorfizmleri özellikle geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. Literatürde $\epsilon 4$ allelinin varlığını AH ile ilişkilendiren çalışmalar vardır. Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu olarak Alzheimer hastalığının gelişiminde $\epsilon 4$ allelinin etkili olduğunu göstermektedir. Yine literatürde Alzheimer için $\epsilon 2$ allelinin koruyucu etkiye sahip olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda vaka grubuna göre $\epsilon 2$ allelinin bulunma sıklığı daha fazladır ve bu $\epsilon 2$ allelinin AH karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmaları doğrulamaktadır.

APH-1A için en az 1 mutant G alleli taşıyanlar incelendiğinde, AH grubunda bunların %30,8'i ve kontrol grubunda ise %12'si APOE geni için en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşımaktaydı. Hasta ve kontrol grubu beraber ele alındığında, APH-1A için en az 1 G alleli taşıyor olup aynı zamanda en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşıyan bireyler %42,8 (n=11), en az bir G alleli taşıyor olup hiç $\epsilon 4$ allelitaşımayan %78,4 (n=40) birey olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,10) (Tablo 20). Çalışmalar, APH-1A'nın γ -sekretaz aktivitesi için kısıtlayıcı basamak olduğunu ve artmış APH-1A konsantrasyonunun tek başına γ -sekretaz aktivitesini arttırabileceğini göstermektedir [89].

Çin’de 20 kontrol ve 20 Alzheimer hastası ile yapılan çalışmada APH-1A promoter bölgesi sekanslanarak iki polimorfizme rastlanılmış; 980C/G (rs3754048) ve -21C/A (rs2275780). Ondan sonra yaptıkları bir çalışmada 256 Alzheimer hastası ve 276 kontrolde bu polimorfizmler ve Apo ε4 polimorfizmleri çalışılmış. Sonuçlar -980 C/G polimorfizminin GG genotipi ve G allel frekansının Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu göstermiş (p değeri sırasıyla 0,038 ve 0,01 bulunmuş). Aynı zamanda GG genotipine sahip veya G alleli bulunanlarda APOE ε4 polimorfizmine rastlanılma sıklığı daha fazla bulunmuş (p değeri sırasıyla 0,048 ve 0,016). APH-1A’nın -21 C/A polimorfizmi incelendiğinde Alzheimer ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış. Bu bulgulara dayanarak, Çinli popülasyonda APH-1A’nın -980 C/G polimorfizmi ile sporadik Alzheimer arasında ilişki olduğu ve G allelinin APO ε4 ile sinerjistik etki göstererek AH riskini artırıyor olabileceği sonucuna varılmış [119]. Qin W ve arkadaşlarının yine Çinli popülasyonda 450 Alzheimer ve 450 kontrolden oluşan grupta yaptığı çalışmada, APH-1A G allelinin varlığı AH grubunda daha fazla bulunmuş ve APH-1A polimorfizminin (spesifik olarak APH-1A 980 G/G genotipi) artmış AH riski ile ilgili olduğu tespit edilmiş. Bunun olası mekanizması, daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahip olan G allelinin APH-1A’nın aşırı ekspresyonuna yol açmasıdır [90]. Poli ve arkadaşlarının 113 Alzheimer ve 132 kontrol ile İtalyan popülasyonda yaptıkları çalışmada, APH-1A ve APH-1B’nin İtalyan popülasyonda AH riskini arttırmadığı ve Apo ε4 varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur [120]. Aynı grubun 449 hasta ve 435 kontrol ile yaptığı başka bir çalışmada ise AH grubunda APH-1b c + 651T >G polimorfizminin ApoE ε4 ile potansiyel ilişkisi bulunmakta olup, her ikisi birlikte AH riskini rölatif olarak arttırmaktadır. Çalışmalarında hasta grubundan 20 ve kontrol grubundan 1 birey APOE ε4 ve APH-1B G allelini beraber taşımaktadır. APOE ε4 allelinin varlığının APH-1B c + 651T >G SNP’nin etkisini modifiye ederek AH riskini arttırdığını ortaya koymuşlardır. APOE ε4 allelinin pozitif ve APH-1B G allelinin negatif olduğu kişilerde AH riskinin 3.3 kat, her iki allelin pozitif olduğu bireylerde 28,6 kat arttığını tespit etmişlerdir. Sadece APH-1B pozitif olan bireylerde artmış AH riski gözlememişlerdir. 884 bireyden oluşan bu çalışmada APH-1B G allelinin frekansı, NCBI SNP database’deki ile benzer bulunmuş [121]. Son zamanlarda yapılan

çalışmalar γ -sekretaz kompleksinin yapısal ve fonksiyonel heterojenitesini ortaya koymaktadır. Bu heterojenitede en önemli rol PSEN ve APH-1'in değişik izoformlarıdır [85][122].

APH-1A'nın mutant alleli olan G alleli bulundurmanın hastalık başlangıç yaşı ile ilişkisi incelendiğinde; G alleli bulunanların hastalık başlangıç yaşı 72,7 olup bulundurmayanların ise 74,9 ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Anne-babası arasında akraba evliliği olanlar APH-1A allelik dağılımı açısından incelendiğinde; hasta grubunda akraba evliliği olup G alleli taşıyanlar %4,5 ve akraba evliliği olup G alleli taşımayanlar %10,5 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. APH-1A'nın vasküler risk faktörleriyle ilişkisi incelenen bir çalışma daha önce yapılmadığı ve AH'nin oluşumunda vasküler risk faktörleri önemli rol oynadığı için APH-1A polimorfizmlerinin diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkisini inceledik. APH-1A G allelinin hasta grubunda diyabet ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 G alleli taşıyanlarda sıklığı %30,8 ve hiç G alleli taşımayanlarda %25 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,66$). APH-1A G allelinin hasta grubunda hipertansiyon ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 G alleli taşıyanlarda sıklığı %80,8 ve hiç G alleli taşımayanlarda %75 bulundu. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,72$). APH-1A G allelinin hasta grubunda hiperlipidemi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 G alleli taşıyanlarda sıklığı %26,9 ve hiç G alleli taşımayanlarda %20 bulundu. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,73$) (Tablo 21). Daha önce APH-1A'nın bu vasküler risk faktörleri ile ilgili yapılmış çalışma bulunmadığı için literatürde örneği yoktur.

Hasta grubunda APH-1A G alleli taşımanın aile öyküsü ile ilişkisi incelendiğinde; ailede AH öyküsü pozitif olanların %60'ı en az 1 G alleli taşımakta, %40'ı hiç G alleli taşımamaktadır. Ailede AH öyküsü bulunmayanların %53,6'sı en az 1 G alleli taşımakta, %46,4'ü hiç G alleli taşımamaktadır. Bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Alzheimer grubunda APOE geni $\epsilon 4$ allelini taşımanın aile öyküsü ile ilişkisi incelendiğinde; ailede AH öyküsü olanların %46,7'si en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşımakta ve %53,3'ü hiç $\epsilon 4$ alleli taşımamaktadır. Ailede AH öyküsü olmayanların %23,3'ü en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşımakta ve %76,7'si hiç $\epsilon 4$ alleli taşımamaktadır. Bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$)

(Tablo 22). APH-1A ve ailede AH öyküsünün ele alındığı bir çalışma olmadığı için bu veriler bir ilk oluşturmaktadır ve literatürde benzer çalışma bulunamamıştır. Birinci dereceden akrabada AH bulunmasının riski arttırdığı bilinmektedir, aile öyküsü ile birlikte APOE $\epsilon 4$ 'ün sıklıkla beraber bulunabildiği bilinmektedir. Fonksiyonel MRG'de çalışmaları, APOE $\epsilon 4$ ve aile öyküsünün nöral aktiviteyi değiştirebildiğini ve AH tanısı almamış bireylerde de fonksiyonel MRG'de BOLD sinyal değişikliklerine yol açabildiğini belirtmektedir. APOE $\epsilon 4$ allelinin beyin morfolijisi üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Yapısal MR çalışmaları, APOE $\epsilon 4$ ve/veya aile öyküsünün bütün bireylerde kortikal kalınlığı değiştirebileceğini göstermektedir. Nörokognitif profiller aile öyküsünün çeşitli kognitif alanlarda etkide bulunurken, APOE $\epsilon 4$ 'ün daha çok bellek fonksiyonlarını etkilediğine işaret etmektedir. [18].

APO $\epsilon 4$ 'ün vasküler risk faktörleri ile ilişkisini inceleyen daha önce yapılmış çalışmalar mevcuttur. APOE geninin $\epsilon 4$ allelinin hasta grubunda hiperlipidemi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşıyanlarda hiperlipidemi sıklığı %25 ve hiç $\epsilon 4$ alleli taşımayanlarda %21,2'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,00$) (Tablo 23). Kolesterol beyinde de sentezlenebildiğinden dolayı, beyinde kolesterol metabolizması periferdekinden bağımsız olabilir. Bunun sonucunda diyetle alınan lipidler de novo kolesterol sentezini önemli ölçüde etkilemekle birlikte, beyinde kolesterol sentezi ve metabolizmasına etkileri azdır [72]. Yapılan bir çalışmada LDL'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği sonucuna varılmış olmakla birlikte [123], yapılan çalışmaların birçoğu plazma lipoproteinlerinin kan-beyin bariyerini aşamadığını göstermektedir. APOE, normal kolesterol metabolizmasında en fazla rol alan proteinlerden birisidir. Değişik APOE izoformları lipoprotein reseptörleri üzerinde farklı etkilere yol açarak kolesterol metabolizmasını etkilemektedir. ApoE santral sinir sisteminde kolesterol metabolizması ve homeostazisi için gereklidir. ApoE SSS'de kolesterol metabolizmasında görev alarak AH riskini değiştirebilmektedir [124].

APOE geninin $\epsilon 4$ allelinin hasta grubunda diyabet ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 $\epsilon 4$ alleli taşıyanlarda diyabet sıklığı %12,5 ve hiç $\epsilon 4$ alleli taşımayanlarda %33,3 olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,17$) (Tablo 23). Birçok çalışma insülin direnci ve diyabetin AH ile ilişkisini ortaya koymuştur [125].

Diyabet ve AH ilişkisi özellikle APOE ε4 taşıyanlarda daha güçlüdür. Diyabet ve APOE ε4 AH riski üzerinde sinerjistik etki yapar. Diyabet olan ve APOE ε4 allelini taşıyan hastaların AH olma riski bu iki risk faktörünü taşımayanlara göre 5 kat fazladır [126].

APOE geninin ε4 allelinin hasta grubunda hipertansiyon ile ilişkisi değerlendirildiğinde; en az 1 ε4 alleli taşıyanlarda hipertansiyon sıklığı %81,3 ve hiç ε4 alleli taşımayanlarda %69,7'dir, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,50) (Tablo 23). APOE ε4 bulunma sıklığı hipertansiyonu ve Alzheimer Hastalığı bulunanlarda hipertansif olmayan kontrol grubuna göre daha fazladır. Hipertansiyona ilaveten APOE ε4 taşımak AH riskini daha fazla arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kortikal Aβ düzeyi; Aβ pozitron emisyon tomografi (PET) ile ölçülmüş. Bu çalışmada en az 1 ε4 alleli taşıyan kişilerde beyinde kortikal amiloid seviyesi daha yüksek bulunmuş [127]. Yani hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin kontrol altında tutulması beyinde yaş ile ilgili nöropatolojik değişiklikleri geciktirmekte ve AH oluşum riskini azaltmaktadır.

Nöropsikiyatrik testler kendi içinde kognitif ve nonkognitif testler olarak gruplandırılabilir. Klinikte uygulaması kolay olan demans varlığını tespit etmek için uygulanan kısa tarama testleri ve geniş kapsamlı test grupları kullanılabilir. Geniş kapsamlı test gruplarında demans tiplerinin ayırt edilmesi, korunan ve kaybedilen yeteneklerin tespiti yapılır. Bu test gruplarında yalancı negatiflik az, puanlama ve karşılaştırma imkanı mevcuttur, ancak uygulama zorluğu ve vakit gerektirmesi nedeniyle pratik kullanımda sıklıkla uygulanamamaktadır. Kognitif testler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir [128]:

1. Kısa tarama testleri,
2. Test grupları,
3. Hafıza testleri,
4. Global evlendirme skalaları.

Çalışmamızda demansın üç kardinal belirtisini de (bellek, davranışsal,günlük yaşam aktiviteleri) kapsayacak nöropsikolojik testleri uyguladık. Kognitif taramada MMDT, davranışsal belirtiler için CDDÖ ve GDS, yaşam aktiviteleriyle ilişkisini incelemek için EGYA testlerini kullandık. Evreleme için GDS ve CDR uygulandı.

Alzheimer grubunun CDR skor ortalaması incelendiğinde; CDR 0,5 %12,2'sini, CDR 1 %42,9'unu, CDR 2 %10,2'sini, CDR %20,4'ünü içermektedir. Hastaların en fazla CDR 1 (hafif düzeyde demans) grubunda kümelendiği görüldü (Tablo 24). CDR'de 0 normal, 0.5 şüpheli demans, 1. 2. 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır demansı tanımlar. HKB'li hastaların çoğu 0.5 ile sınıflandırılabilir. Fakat 0.5 skoru aynı zamanda erken evre Alzheimer hastalığı klinik tanısına da uyabilir. Dolayısıyla CDR skoru hastalığın şiddetinin skoru olup, diagnostik sınıflandırma değildir. Literatürde demans şiddetini derecelendirmek için kullanılan diğer bir test GDSdir. Bu skalada 1 ve 2 normal varyasyonları, 3'ten 7'ye kadar olanlar da kognitif bozukluklardaki artmanın derecelerini gösterir. GDS 3 skoru aynı CDR 0.5'te olduğu gibi hem HKB'si hem de Alzheimer hastalığını gösterebilir. Bu skorlamalar hastalık progresyonunu belirlemeye yardımcıdır ve GDS, CDR'den daha detalıdır Bizim çalışmamızda hastalar global kötüleşme ölçeği açısından dağılımları incelendiğinde; %33,3'ü GDS 4, %38,1'i GDS 5, %19'u GDS 6, %9,5'i GDS 7'dir. GDS 5 grubunda kümeleşme vardır. Çalışmamızda hasta grubunun çoğunluğun CDR 1 ve GDS 5'de kümelendikleri görüldü (Tablo 24 ve 25). CDR inkontinans ve kişisel bakımda çoğunlukla yardıma ihtiyaç duyma ve daha ileri dönemler ile ilgili bir tanımlama içermezken; GDS'nin 7. Evresi inkontinan ve motor/dil kapasitesinde progresif azalmayı tanımlar. CDR ileri demans evrelerini tanımlamakta GDS kadar detaylı değildir. CDR'de skorlama ana olarak hafıza odaklı, GDS'de ise kognisyon ve işlevsellik üzerinedir.

Hastaların %51'i yapılan CDDÖ testine göre depresyonda çıkmıştır. Ortalama CDDÖ puanı 9'dur (Tablo 26). Depresyon ölçeklerinin tümü, geriatric popülasyona uyarlı olsa da hasta görüşmesi ile yapıldıkları için demansın belli bir şiddetinden sonra duyarlılığını yitirmektedir. CDDÖ'nün avantajı; hasta yakını ve doktor gözlemi doğrultusunda yapılması ve puanlanmasıdır. Bu skala fiziksel iyilik hali, iştah, uyku ve diğer vejetatif semptomları içermektedir. 0 ile 2 arasında puanlanan 19 maddeden

oluşmaktadır. Her bir maddenin şiddeti değerlendirilir (0=yok, 1=hafif ya da orta, 2=ağır). 10'un üstündeki puanlar muhtemel majör depresyonu, 18'in üstündeki puanlar kesin majör depresyon ile uyumludur. Depresyon demans riskini arttırdığı gibi, demans da depresyon riskini arttırmaktadır. Mirage çalışması depresyon ile demans ilişkisini araştıran ilk büyük çalışmadır. Bir çalışmada depresif semptomların demanstan 25 yıl önce gelişmesi bile demans ile ilişkili bulunmuş [129]. Barnes ve ekibinin yaptığı çalışmada; orta yaşta depresyon öyküsü olanların 6 yıllık takibinde %20'sinde demans geliştiği görülmüş [130]. Bazı çalışmalarda geç başlangıçlı depresyonun Alzheimer için risk faktöründen ziyade, AH'nın prodromal dönemi olduğu belirtilmektedir. Depresyon ile demans arasındaki ilişkinin fizyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Verkaik ve ekibinin yaptığı çalışmada depresyon ve demans koinsidansı %19 [131], Zuidema ve ekibinin yaptığı çalışmada %22 bulunmuştur [132]. Vilalta-Franch ve ark.larının yaptığı çalışmadaki komorbidite %27 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda CDDÖ puanlamasına göre hastaların %51'i depresyonda olup, bu oran daha önce yapılan çalışmalardan yaklaşık iki kat fazladır.

Hastaların EGYA puanları ortalama 9,5 bulunmuştur (Tablo 26). Ölçek için gerekli bilgi hastaların eşlerinden, bakım verenlerinden, hastanın kendisinden ve klinik gözlemden sağlanır. Hastaların bakım verenleri veya klinik görüşmede klinisyen tarafından doldurulabilir. Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (EGYA) Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiştir ve 7 sorudan oluşur. Bu sorular telefon kullanabilme, araba-taksi vs. yolculuk etme, gıda ve giysi alışverişi, yemek hazırlama, ev işleri, ilaçlarını tanıma ve kullanabilme, para ile ilgili işleri yapabilmektir. Sorular normal ise 0, hafif bozuk ise 1, tam bozukse 2 olarak puanlanır. Toplam puan 0 (normal) ile 14 arası değişir. EGYA de 0-8 puan bağımlı, 9-16 puan yarı bağımlı, 17-24 puan ise bağımsız olarak değerlendirilmektedir [133].

Hasta grubunun minimal skor ortalaması 18 olup: 0-23 arasında değişmektedir. Minimal skorlarına göre %40,8'i hafif, %42,9'u orta, %12,2'si ileri evre demanstır. Çalışmamızda hastaların çoğu MMSE 10-19 puanları arasında değişmekte olup bu orta evreye denk gelmektedir (Tablo 27). MMSE; bakımverenden alınan bilgilerden ziyade tamamen hastanın kendisine odaklıdır. Bu durum bakımverene

ulaşılamadığında veya verdiği bilgilerin güvenilir olmamasından şüphe edildiği durumlarda çok yardımcıdır. Yalancı negatif ve yalancı pozitif olduğu durumları bilmek gereklidir. Hafif kognitif bozukluk, ilerlemiş kognitif bozukluk, frontal lob demansı, eğitim düzeyi düşük olanlar, görsel ya da işitsel bozulma olanlar , teste koopere olmayan ve iyi dil bilmeyenlerde yalancı pozitif sonuç; eğitim düzeyi yüksek olanlarda yalancı negatif sonuç alınabilir [129].

Depresyonu olanların demansının daha ağır seyredip seyretmediğine yönelik yapılan analizlerde ise depresyon varlığı ile demans seyri ilişkili bulunmadı ($p=0,68$). Depresyonu olan ve olmayan olarak ayrılınca her iki grubun MMSE skor ortalaması 18 bulundu. MMSE skoru 20-23 arası olanların %35,7'sinde depresyon tespit edilirken %41,4'ünde edilmedi. MMSE skoru 10-19 arası olanların %57,1'inde depresyon tespit edilirken, %44,8'inde edilmedi. MMSE skoru 0-9 arası olanların %7,1'inde depresyon tespit edilirken, %13,8'inde edilmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, orta evre demans olan hastalarda depresyon sıklığı daha fazla bulundu (Tablo 28). İleri evrede depresyon insidansının azalması hastanın kognitif ve davranışsal becerilerinin, kendisini ifade etmesi ve sözel becerilerinin ileri derecede azalmasına bağlı olarak yalancı negatif sonuç olabilir. Erken evrede depresyon insidansının az olması hastaların inkar eğilimlerine ve çoğunlukla yakınlarının isteği üzerine hekime başvurduğu için kooperasyon kısıtlılığına bağlı olabilir.

Hastalar GDS 4 (hafif demans) semptomatolojisinde olup MMSE skoru normal sınırlarda olabilmektedir. GDS 7'de hastalar MMSE skoru 0 olacak şekilde ilerlemektedir. Çalışmamızda hastaların çoğunluğu CDR 1 yani erken evre, MMSE ve GDS'ye göre sırasıyla 10-19 ve GDS 5 çıkmıştır ve bu orta evreye denk gelmektedir.

Perneczky ve ark.larının yaptığı çalışmada MMSE ve CDR 1, 2, 3 arasında korelasyon kuvvetliken, CDR 0 ve 0,5'in MSSE karşılığı yetersiz kalmaktadır. CDR'nin geçerliliği ve güvenilirliği yüksektir ancak skorlama için hasta ve hasta yakını tarafından kayda değer bilgilerin elde edilebilmesi ve hasta hakkında yeterli bilgi sahibi bir bakımveren ile konuşulması halinde daha güvenilirdir. Bundan dolayı CDR'nin günlük pratikte kullanımı sınırlıdır. Sağlık kuruluşlarında MMSE gibi basit ve kolay uygulanabilir testler daha uygundur [135]. Ousset ve ark.larının yaptığı çalışmada

hastalar en fazla CDR 1 grubunda kümelenmiş ve CDR ile GDS skorları birbiriyle korele bulunmuş [135].

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak demans evresi arttıkça CDR, GDS, EGYA skorları artmış ve MMSE skorları azalmıştır. Demans evresi ile CDDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 29).

AH grubu eğitim süresi açısından değerlendirildiğinde, eğitim süresi ile MMSE skoru etkisi açısından anlamlı ilişki bulundu ($p=0,03$). Eğitim süresi ile EGYA, CDDÖ, GDS ve CDR arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hastalık süresi uzadıkça CDR, GDS, EGYA, MMSE skorlarının arttığı görüldü (Tablo 30).

APH-1A geninine ait G alleli taşıyan hastaların hastalık açısından klinik seyri ile daha önceden yapılmış bir çalışma yoktur. Hasta grubunun G alleli taşıyanları incelendiğinde; CDR 0,5 ve 3 olanlar G alleli taşıyanlarda daha fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,650$).

APH-1A geninin en az 1 G allelini taşımanın nöropsikolojik test skorları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görüldü ($p<0,05$). G alleli taşıyan ve taşımayan grubun da GBÖ skorları ortalama 5 bulundu. G alleli taşıyanların CDDÖ puanları taşımayanlara göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamaktadır ($p=0,604$). G alleleline sahip olanların EGYA puan ortalaması daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamaktadır ($p=0,635$). G alleli taşımayan grupta MMT ortalamaları daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamaktadır. APH-1A G alleli taşıyanlarda MMT 0-19 olanlar çoğunlukta, G alleli taşımayanlarda MMT ortalaması 20-23 olanlar çoğunlukta ($p=0,580$) (Tablo 31).

Alzheimer patogenezinde önemli role sahip olduğu düşünülen APH-1A gen polimorfizmlerinin Türklere incelendiği ilk çalışmadır. ApoE polimorfizmleri de çalışılmış ve APH-1A ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızdaki örneklem sayısının az olması ve literatürdeki bilgilerin yetersiz olması nedeni ile bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek 1 : GLOBAL BOZULMA ÖLÇEĞİ

1. Hafıza kaybı ile ilgili sübjektif yakınma yok Klinik değerlendirmede belirgin hafıza defisiti yok.

2. Hafıza kaybı ile ilgili sübjektif yakınmalar. En sık aşağıdaki alanlarda

(a) tanıdık nesnelerin koyulduğu yerin unutulması

(b) daha önce iyi bilinen isimlerin unutulması

Klinik değerlendirmede hafıza kaybına yönelik objektif defisit yok

İş yaşamı ya da sosyal durumda objektif defisit yok

Semptomatolojiye bağlı olarak hastalık yönünde şüphe var.

3. En erken açık net defisitler.

Aşağıdaki alanlardan birden fazlasında belirtiler

(a) Tanınmayan bir yere seyahatte hasta kaybolabilir

(b) Birlikte çalışanlar hastanın düşük performansının farkına varır

(c) Kelime ve isim bulmada defisitler çok yakınlarınca aşikar bir şekilde fark edilir

(d) Hasta bir bölüm ya da kitap okuyabilir, ancak göreceli olarak çok az materyali hafızasında tutabilir.

(e) Tanıştırılan yeni insanların isimlerini hatırlamada güçlük olabilir

(f) Hasta değerli bir nesneyi yanlış bir yere koyabilir ya da kaybedebilir

(g) Klinik değerlendirmede konsantrasyon defisiti belirgin olabilir

Hafıza defisitine ait **sadece yoğun klinik değerlendirmede elde edilebilen** objektif kanıt.

İş ve sosyal yaşamında talepkarlıkta düşük performans.

İnkâr hastada belirgin olmaya başlar.

Hafif orta şiddette anksiyete semptomlarına eşlik eder.

4. Dikkatli klinik değerlendirmede açık net defisitler.

Aşağıdaki alanlarda ortaya çıkan defisitler.

(a) Güncel ya da yakın geçmişe ait olaylara ait bilgide azalma

(b) Hasta kendine ait bilgileri hatırlamada bazı defisitler gösterebilir

(c) Seri çıkarma işlemi yaparken açığa çıkan konsantrasyon defisiti

(d) Seyahat etme, para ile ilgili işler vb. alanlarda yetenek kaybı

Sıklıkla aşağıdaki alanlarda defisit bulunmaz

(a) Zaman ve mekan yönelimi

(b) Tanıdık kişi ve yüzlerin tanınması

(c) Tanıdık yerlere seyahat etme yeteneği

Kompleks görevlerin yerine getirilmesindeki yetenek kaybı.

İnkâr önde gelen savunma düzeneğidir.

Affekt küntlüğü ve çaba gerektiren durumlardan kaçış ortaya çıkar

5. Hasta artık yardımsız yaşayamaz.

Hasta görüşme sırasında kendi güncel yaşamının önemli konularını hatırlayamaz, örneğin;

- (a) Kendi adresini ve telefon numarasını,
- (b) Yakın aile üyelerinin isimlerini, (örn. torunlar)
- (c) Bitirdikleri lise ya da üniversitenin adını

Mekan yada zaman yöneliminde sık görülen bir miktar bozulma
Eğitilmiş hastalar 40'tan geriye 4'er ya da 20'den geriye 2'ser saymakta zorlanabilir

Bu dönemdeki hastalar kendileri ve başkalarına ait birçok bilgiyi halen korurlar.

Eş, çocuk ve kendi isimlerini değişmez bir şekilde bilirler.

Tuvalet ve yemek gereksinimleri için yardım gerekmez, ancak uygun giysi seçiminde zorluk çekebilirler.

6. Hasta bazen yaşamak için tam bağımlı olduğu eşinin adını unutabilir.

Hasta yaşamının son dönemlerine ait tüm olay ve yaşantılarla ilgili geniş hafıza yitimi içindedir.

Çevreleri ile ilgili bazı bilgiler halen kalmıştır (yıl, mevsim vb.)

10'dan birer birer geriye saymada her zaman, ileri saymada zaman zaman zorluk çekebilir.

Günlük yaşam aktivitelerinde bir miktar yardım gereksinimi olabilir.

- (a) inkontinans olabilir
- (b) bildiği yerlere zaman zaman gidebilir, ancak genellikle bir yere gitmek için yardıma gereksinimi vardır .

Düurnal ritmi sıklıkla bozulmuştur.

Kendi ismini hemen her zaman hatırlar.

Çevrelerindeki tanıdık kişileri tanımadıklarından ayırmaya sıklıkla devam eder.

Kişilik ve emosyonel niteliklerde değişiklikler olur. Bunlar oldukça belirgin ve değişken olabilir, aşağıdaki özellikleri taşıyabilir:

- (a) Hezeyanlı davranış, örn., hastalar eşlerini sadakatsizlikle suçlayabilir
Çevredeki hayali yüzlerle yada aynadaki kendi yansımaları ile konuşabilir,
- (b) Obsesif semptomlar, örn., hastalar basit temizleme aktivitelerini sürekli tekrarlayabilirler
- (c) Anksiyete semptomları, ajitasyon ve hatta daha önce var olmayan saldırgan davranışlar ortaya çıkabilir.
- (d) Kognitif abuli, örn., isteklilikte azalma, zira hasta bir düşünceyi amaçlı bir hareket sürecine girecek kadar uzun sürdüremez.

7. Bu evrede her tür verbal aktivite yitirilmiştir.

Bu evrenin erken döneminde kelime ve cümleler söylenebilir, ancak konuşma çok sınırlıdır.

Geç dönemde konuşma tümüyle yitilir. Sadece homurdanma olur.

İdrar inkontinansı; tuvalet ve beslenme için yardım gerekir.

Temel psikomotor yetenekler (örn. yürüme yeteneği) (bu evrenin ilerlemesi ile yitilir).

Beşin bedene artık ne yapacağını söyleyemez.

Genel ve kortikal nörolojik bulgu ve semptomlar sıklıkla saptanır.

Ek-2: Minimental Durum Değerlendirme Testi (MMT)

Ek 1: STANDARDIZE MINI MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaçı ()
Hangi gündeyiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

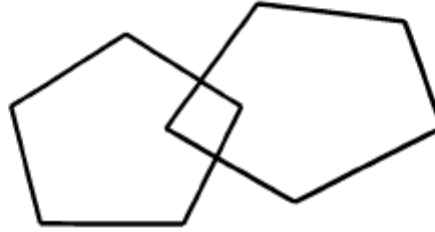
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
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..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test (SMMT-E)

İsim/Soyadı : _____ Aktif kullanılan el : _____
Yaş : _____ Cinsiyet : _____ Tarih : _____
Eğitim (yıl) : _____ Toplam skor : _____

Oryantasyon (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz? ()
Hangi mevsimdeyiz? ()
Hangi aydayız? ()
Hangi gündeyiz? ()
Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı? ()
Hangi ülkede yaşıyoruz? ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız? ()
(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (masa, bayrak, elbise)
(20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir.)

()

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir?
Devam edin. (Deneyin toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir)

()

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (masa, bayrak, elbise)
(Her doğru isim için 1 puan verilir)

()

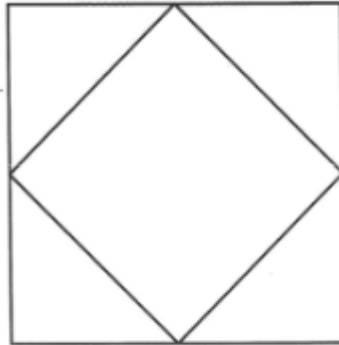
Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)

()

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)

()



Ek 3: Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
-------------------------------------	---	-----	---	---	---

		Bozukluk Dereceleri				
		0	0.5	1	2	3
		Yok	Şüpheli	Hafif	Orta	Ciddi
		0	0.5	1	2	3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşırı unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoriantasyonu olabilir	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalır; yeni materyal hızla kayboluyor
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Tüm ilişkilerdeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoriantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoriant	Yalnızca kişilere oryante
Yargılama & Sorun çözme	Günderlik sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansına iyi ilişkinli yargılamalar iyi	Sonları çözüme, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sonları çözüme, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sonları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuş	Sonları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun çözemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İşe, alışverişe, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzysel bir bakışla normal görünüyor	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzysel bir bakışla normal görünüyor	Ev dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş	Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülmeyecek kadar hasta görünüyor
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşırı bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşırı bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgililer son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterlik	Kendine bakımda tam yeterlik	Gayrete getirilmesi gerekiyor	Gayrete getirilmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyaların bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçıyor

Ek 4: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA)

1=Hafif bozuk,
2=Tam bozuk,

1=Haftada bir, iki kez
2=haftada üç kez, ya da daha fazla

Şeklinde puanlanmalıdır.

Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği-EGYA

	Puan
1. Telefon kullanma	_____
2. Araba, otobüs ve taksiyle yolculuk	_____
3. Gıda ve giysi alışverişi	_____
4. Yemek hazırlama	_____
5. Ev işleri	_____
6. İlaçlarını tanıma ve kullanabilme	_____
7. Para çekip çevirme	_____

Toplam GYA puanı _____

Ek 5: Cornell Demansta Depresyon Değerlendirme Ölçeği (CDDÖ)

CORNELL DEMANSTA DEPRESYON ÖLÇEğİ (CDDÖ)

A. Duygudurum ile ilişkili bulgular		
1.	Anksiyete (Huzursuz görünüm, derin düşünceli görünüm, kaygılı hal)	0 1 2
2.	Üzüntü (Üzgün yüz görünümü, üzgün ses tonu, ağlamaklı hal)	0 1 2
3.	Sevinçli olaylara tepki vermeme	0 1 2
4.	İrritabilite (Kolayca öfkelenme, kısa süreli gevşeme)	0 1 2
B. Davranış değişiklikleri		
5.	Ajitasyon (Huzursuz beden dili, ellerini sıkma, saçını çekme)	0 1 2
6.	Retardasyon (Hareketlerde yavaşlama, yavaş konuşma, yavaşlamış reaksiyon)	0 1 2
7.	Çok sayıda fiziksel yakınma (Yalnız gastrointestinal yakınmalar varsa 0 puan)	0 1 2
8.	İlgi kaybı (Her zamanki aktivitelere ilgide azalma) (Değişiklik akut olarak örneğin 1 aydan kısa süredir var ise puan verilir)	0 1 2
C. Fiziksel bulgular		
9.	İştah kaybı (Her zamankinden az yemek yeme)	0 1 2
10.	Kilo kaybı (1 ayda 2.5 kg'dan fazla kayıp varsa 2 puan)	0 1 2
11.	Enerji kaybı (Kolay yorulma, aktiviteyi sürdürememe) (Değişiklik akut olarak örneğin 1 aydan kısa süredir var ise puan verilir)	0 1 2
D. Döngüsel fonksiyonlar		
12.	Duygudurumda diurnal değişiklik (Semptomlar sabahları daha kötüdür)	0 1 2
13.	Uykuya dalmakta güçlük (Her zamankinden geç uykuya dalma)	0 1 2
14.	Uykudan sık uyanma	0 1 2
15.	Sabah erken uyanma (Her zamankinden erken uyanma)	0 1 2
E. Düşünsel değişiklikler		
16.	Özkıyım (Hayatı yaşamaya değer bulmama, intihar düşüncesi ya da girişimi)	0 1 2
17.	Zayıf özgüven (Kendini suçlama, değersiz bulma, başarısızlık/beceriksizlik duygusu)	0 1 2
18.	Kötümserlik (Kötülük beklentisi)	0 1 2
19.	Duygudurum ile uyumlu sanrılar (Yoksulluk, hastalık, kayıp sanrıları)	0 1 2

Değerlendirme

Bu testteki toplam 19 madde 0, 1, 2 olarak puanlanır.

0= Yok 1= Hafif yada orta derecede 2= Şiddetli

KAYNAKLAR

1. Eker E. Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1(29): 3-16.
2. American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, DC
3. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. s. 955-962. Birinci Basım, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2013
4. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 May 8;56(9):1154-66.
5. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 May 8;56(9):1133-42.
6. 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.
7. Davinelli S, Intrieri M, Russo C, Di Costanzo A, Zella D, Bosco P, Scapagnini G. The "Alzheimer's disease signature": potential perspectives for novel biomarkers. Immun Ageing. 2011 Sep 20;8:7.
8. Jellinger KA. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. Acta Neuropathol. 1996;91(2):219-20
9. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. Eur J Neurol. 2009 Feb;16 (2):168-73
10. Tanrıdağ O. Alzheimer hastalığı: yüzyıllık öykü. Nöropsikiyatri Arşivi. 1999; 36 (2): 61-69.
11. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science. 2006 Nov 3;314(5800):777-81.
12. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun. 1984 May 16;120(3):885-90.

13. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987 Feb 19 25;325(6106):733-6.
14. 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.
15. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
16. 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.
17. Amaducci L, Falchini M, Lippi A. Descriptive epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1992;139:21-5.
18. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20 Suppl 2:S4-12
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. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May;63(5):530-8.
23. Chew-Graham C, Baldwin R, Burns A. Treating depression in later life. *BMJ*. 2004 Jul 24;329(7459):181-2.

24. 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.
25. 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.
26. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Koroğlu) Hekimler Yayın Birliği. Ankara.
27. Gurvit İH. Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. *Nöroloji Ders Kitabı*. Güneş Kitabevi. 2002: 367-415.
28. Allen MA, Liang TS, La Salvia T, Tjugum B, Gulakowski RJ, Murguía M. Assessing the attitudes, knowledge, and awareness of HIV vaccine research among adults in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Dec 15;40(5):617-24.
29. E. Eker. Alzheimer Hastalığı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri, s: 85-110, Mart 2008.
30. Geldmacher DS. Cost-effectiveness of drug therapies for Alzheimer's disease: A brief review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Jun;4(3):549-55.
31. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Feb;3(2):109-10.
32. Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2012 Feb;259(2):201-11
33. 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.
34. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995 May-Jun;16(3):271-8; discussion 278-84.
35. Adalbert R, Gilley J, Coleman MP. Abeta, tau and ApoE4 in Alzheimer's disease: the axonal connection. *Trends Mol Med*. 2007 Apr;13(4):135-42.
36. Hernández F, Avila J. Tauopathies. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Sep;64(17):2219-33.

37. Hanger DP, Byers HL, Wray S, Leung KY, Saxton MJ, Seereeram A, Reynolds CH, Ward MA, Anderton BH. Novel phosphorylation sites in tau from Alzheimer brain support a role for casein kinase 1 in disease pathogenesis. *J Biol Chem.* 2007 Aug 10;282(32):23645-54.
38. Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2009 May;5(3):234-70.
39. Baner C, Jellinger KA. Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type: a rare subtype in very old subjects. *Acta Neuropathol.* 1994;88(6):565-70.
40. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1992 Mar;42(3 Pt 1):631-9.
41. <http://www-edlib.med.utah.edu/WebPath/CNSHTML/CNS094.html>)
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, Myers RH, Feldman RG, Pollen D, Drachman D, et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science.* 1987
47. Esler WP, Wolfe MS. A portrait of Alzheimer secretases--new features and familiar faces. *Science.* 2001 Aug 24;293(5534):1449-54.
48. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G, Citron M. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid

- precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 1999 Oct 22;286(5440):735-41.
49. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde G, Annaert W, Von Figura K, Van Leuven F. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*. 1998 Jan 22;391(6665):387-90.
 50. Li YM, Xu M, Lai MT, Huang Q, Castro JL, DiMuzio-Mower J, Harrison T, Lellis C, Nadin A, Neduveilil JG, Register RB, Sardana MK, Shearman MS, Smith AL, Shi XP, Yin KC, Shafer JA, Gardell SJ. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature*. 2000 Jun 8;405(6787):689-94.
 51. Tanzi RE. A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. *J Clin Invest*. 1999 Nov;104(9):1175-9.
 52. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall SC Jr. Genetic defects in lipoprotein metabolism. Elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism. *JAMA*. 1991 Jan 2;265(1):78-83.
 53. Filley CM, Rollins YD, Anderson CA, Arciniegas DB, Howard KL, Murrell JR, Boyer PJ, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ghetti B. The genetics of very early onset Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Sep;20(3):149-56.
 54. Bigio EH, Hynan LS, Sontag E, Satumtira S, White CL. Synapse loss is greater in presenile than senile onset Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002 Jun;28(3):218-27.
 55. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2005 Jun;115(6):1449-57.
 56. Wardell MR, Suckling PA, Janus ED. Genetic variation in human apolipoprotein E. *J Lipid Res*. 1982 Nov;23(8):1174-82.
 57. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507-37.
 58. Scott J, Knott TJ, Shaw DJ, Brook JD. Localization of genes encoding apolipoproteins CI, CII, and E to the p13---cen region of human chromosome 19. *Hum Genet*. 1985;71(2):144-6.
 59. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 2009; 63: 287–303.
 60. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Human apolipoprotein E3 in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. *J Biol Chem*. 1988 May 5;263(13):6240-8.

61. Wilson C, Wardell MR, Weisgraber KH, Mahley RW, Agard DA. Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E. *Science*. 1991 Jun 28;252(5014):1817-22.
62. Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):241-52.
63. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 May 23;92(11):4725-7.
64. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, Breitner JC. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998 Aug;19(4):321-2.
65. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, Perry RT, Bassett SS, Chase G, Meyers D, Albert MS, Tanzi R. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):139-47.
66. Morishima-Kawashima M, Ihara Y. Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau. *J Neurosci Res*. 2002 Nov 1;70(3):392-401.
67. Brecht WJ, Harris FM, Chang S, Tesseur I, Yu GQ, Xu Q, Dee Fish J, Wyss-Coray T, Buttini M, Mucke L, Mahley RW, Huang Y. Neuron-specific apolipoprotein e4 proteolysis is associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice. *J Neurosci*. 2004 Mar 10;24(10):2527-34.
68. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, Smith AV, Carassquillo MM, Lambert JC, Harold D, Schrijvers EM, Ramirez-Lorca R, Debette S, Longstreth WT Jr, Janssens AC, Pankratz VS, Dartigues JF, Hollingworth P, Aspelund T, Hernandez I, Beiser A, Kuller LH, Koudstaal PJ, Dickson DW, Tzourio C, Abraham R, Antunez C, Du Y, Rotter JI, Aulchenko YS, Harris TB, Petersen RC, Berr C, Owen MJ, Lopez-Arrieta J, Varadarajan BN, Becker JT, Rivadeneira F, Nalls MA, Graff-Radford NR, Champion D, Auerbach S, Rice K, Hofman A, Jonsson PV, Schmidt H, Lathrop M, Mosley TH, Au R, Psaty BM, Uitterlinden AG, Farrer LA, Lumley T, Ruiz A, Williams J, Amouyel P, Younkin SG, Wolf PA, Launer LJ, Lopez OL, van Duijn CM, Breteler MM; CHARGE Consortium; GERAD1 Consortium; EADI1 Consortium. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1832-40.
69. Lavados M, Fariás G, Rothhammer F, Guillon M, Mujica MC, Maccioni C, Maccioni RB. ApoE alleles and tau markers in patients with different levels of cognitive impairment. *Arch Med Res*. 2005 Sep-Oct;36(5):474-9.

70. Oner P, Bekpinar S, Oz B. Alterations in some lipid components and Ca²⁺-ATPase activity in brains of rats fed an atherogenic diet. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1991; 72: 337–345.
71. Edbauer D, Winkler E, Haass C, Steiner H. Presenilin and nicastrin regulate each other and determine amyloid beta-peptide production via complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jun 25;99(13):8666-71.
72. Lee SF, Shah S, Li H, Yu C, Han W, Yu G. Mammalian APH-1 interacts with presenilin and nicastrin and is required for intramembrane proteolysis of amyloid-beta precursor protein and Notch. *J Biol Chem*. 2002 Nov 22;277(47):45013-9.
73. Luo WJ, Wang H, Li H, Kim BS, Shah S, Lee HJ, Thinakaran G, Kim TW, Yu G, Xu H. PEN-2 and APH-1 coordinately regulate proteolytic processing of presenilin 1. *J Biol Chem*. 2003 Mar 7;278(10):7850-4.
74. Steiner H, Winkler E, Edbauer D, Prokop S, Basset G, Yamasaki A, Kostka M, Haass C. PEN-2 is an integral component of the gamma-secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin. *J Biol Chem*. 2002 Oct 18;277(42):39062-5.
75. Hansson CA, Frykman S, Farmery MR, Tjernberg LO, Nilsberth C, Pursglove SE, Ito A, Winblad B, Cowburn RF, Thyberg J, Ankarcróna M. Nicastrin, presenilin, APH-1, and PEN-2 form active gamma-secretase complexes in mitochondria. *J Biol Chem*. 2004 Dec 3;279(49):51654-60.
76. Suh YH, Checler F. Amyloid precursor protein, presenilins, and alpha-synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev*. 2002 Sep;54(3):469-525. Review. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2006 Jun;58(2):280.
77. Butterfield DA, Pocernich CB, Wilcock GK. The Glutamatergic System and Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 2003; 17: 641–652
78. Keller JN, Guo Q, Holtsberg FW, Bruce-Keller AJ, Mattson MP. Increased sensitivity to mitochondrial toxin-induced apoptosis in neural cells expressing mutant presenilin-1 is linked to perturbed calcium homeostasis and enhanced oxyradical production. *J Neurosci*. 1998 Jun 15;18(12):4439-50.
79. Lambracht-Washington D, Rosenberg RN. Active DNA A β 42 vaccination as immunotherapy for Alzheimer disease. *Transl Neurosci*. 2012 Dec 1;3(4):307-313.
80. Blandini F, Sinforiani E, Pacchetti C, Samuele A, Bazzini E, Zangaglia R, Nappi G, Martignoni E. Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):529-34.

81. Kimberly WT, Wolfe MS. Identity and function of gamma-secretase. *J Neurosci Res.* 2003 Nov 1;74(3):353-60.
82. Goutte C, Tsunozaki M, Hale VA, Priess JR. APH-1 is a multipass membrane protein essential for the Notch signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jan 22;99(2):775-9.
83. Saito S, Araki W. Expression profiles of two human APH-1 genes and their roles in formation of presenilin complexes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Feb 4;327(1):18-22.
84. Baulac S, LaVoie MJ, Kimberly WT, Strahle J, Wolfe MS, Selkoe DJ, Xia W. Functional gamma-secretase complex assembly in Golgi/trans-Golgi network: interactions among presenilin, nicastrin, Aph1, Pen-2, and gamma-secretase substrates. *Neurobiol Dis.* 2003 Nov;14(2):194-204.
85. Wang Y, Jia J. Association between promoter polymorphisms in anterior pharynx-defective-1a and sporadic Alzheimer's disease in the North Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2009 May 15;455(2):101-4.
86. [http://www.antibodiesonline.com/abstract/Anterior+Pharynx+Defective+1+Homolog+A+\(C.+Elegans\)+\(APH1A\)+ELISA+Kit/](http://www.antibodiesonline.com/abstract/Anterior+Pharynx+Defective+1+Homolog+A+(C.+Elegans)+(APH1A)+ELISA+Kit/)
87. Wang R, Zhang YW, Zhang X, Liu R, Zhang X, Hong S, Xia K, Xia J, Zhang Z, Xu H. Transcriptional regulation of APH-1A and increased gamma-secretase cleavage of APP and Notch by HIF-1 and hypoxia. *FASEB J.* 2006 Jun;20(8):1275-7.
88. Qin W, Jia L, Zhou A, Zuo X, Cheng Z, Wang F, Shi F, Jia J. The -980C/G polymorphism in APH-1A promoter confers risk of Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2011 Aug;10(4):711-9.
89. Gürvit İH, Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar, A. Emre Öge, editör. s: 407-9. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004.
90. Gürvit İH, Baran B. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007; 44: 58-65
91. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):661-3.
92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198
93. C Güngen, T Ertan, E Eker, R Yaşar, F Engin. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(4):273-281

94. Perry RJ, Hodges JR. Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000 Jan-Mar;14(1):1-10.
95. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982 Jun;140:566-72.
96. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412-4.
97. Lawton MP, Broody EM. Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9(3):179-186.
98. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Use of the Cornell scale in nondemented patients. *J Am Geriatr Soc*. 1988 Mar;36(3):230-6.
99. Amuk T, Karadağ F, Oğuzhanoglu N, Oğuzhanoglu A. [Reliability and validity of the Cornell Scale for Depression in Dementia in an elderly Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2003 Winter;14(4):263-71.
100. Wisniewski HM, Silverman W. Diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease: current status and major issues. *Neurobiol Aging*. 1997 Jul-Aug;18(4 Suppl):S43-50.
101. 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.
102. Tolppanen AM, Lavikainen P, Solomon A, Kivipelto M, Uusitupa M, Soininen H, Hartikainen S. History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2015-9.
103. Kuljiš RO, Salković-Petrišić M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):29-41.
104. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ, Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 1;100(7):4162-7.

105. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, DeMattos RB, Tracy RP, White LR, Launer LJ. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):780-6.
106. Richards SS, Hendrie HC. Diagnosis, management, and treatment of Alzheimer disease: a guide for the internist. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 26;159(8):789-98.
107. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):1004-10.
108. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1442-50.
109. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2003 Jul-Aug;24(4):589-96.
110. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health*. 2013;17(2):133-46.
111. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, Scafato E, Pilotto A, Solfrizzi V. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Dec;27(12):1218-38.
112. Johnson SC, Schmitz TW, Trivedi MA, Ries ML, Torgerson BM, Carlsson CM, Asthana S, Hermann BP, Sager MA. The influence of Alzheimer disease family history and apolipoprotein E epsilon4 on mesial temporal lobe activation. *J Neurosci*. 2006 May 31;26(22):6069-76.
113. Parnowski T. Depression and Alzheimer's disease. *Neurol Neurochir Pol*. 1999;33 Suppl 1:39-50.
114. Jones L, Harold D, Williams J. Genetic evidence for the involvement of lipid metabolism in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1801(8):754-61.
115. Yokes B. Apolipoprotein E Genotyping in Turkish Alzheimer Patients. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2005; 8, 57-63
116. Isbir T, Agaçhan B, Yilmaz H, Aydin M, Kara I, Eker D, Eker E. Interaction between apolipoprotein-E and angiotensin-converting enzyme genotype in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2001 Jul Aug;16(4):205-10.

117. de-Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 2000 May;33(5):529-37.
118. Ma G, Li T, Price DL, Wong PC. APH-1a is the principal mammalian APH-1 isoform present in gamma-secretase complexes during embryonic development. *J Neurosci.* 2005 Jan 5;25(1):192-8.
119. Wang Y, Jia J. Association between promoter polymorphisms in anterior pharynx-defective-1a and sporadic Alzheimer's disease in the North Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2009 May 15;455(2):101-4.
120. Poli M, Gatta LB, Archetti S, Padovani A, Albertini A, Finazzi D. Association analysis between anterior-pharynx defective-1 genes polymorphisms and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2003 Oct 23;350(2):77-80.
121. Poli M, Gatta LB, Lovati C, Mariani C, Galimberti D, Scarpini E, Biunno I, Musicco M, Dominici R, Albertini A, Finazzi D. Interaction between the APOE epsilon4 allele and the APH-1b c + 651T > G SNP in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2008 Oct;29(10):1494-501.
122. Ma G, Li T, Price DL, Wong PC. APH-1a is the principal mammalian APH-1 isoform present in gamma-secretase complexes during embryonic development. *J Neurosci.* 2005 Jan 5;25(1):192-8.
123. Dehouck B, Fenart L, Dehouck MP, Pierce A, Torpier G, Cecchelli R. A new function for the LDL receptor: transcytosis of LDL across the blood-brain barrier. *J Cell Biol* 1997; 138: 877-889.
124. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 487-495.
125. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1392-1397
126. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-1262
127. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD Sr, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol.* 2013 May;70(5):600-6.

128. Davis PB, Morris JC, Grant E: Brief screening tests versus clinical staging in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38:129–135
129. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE study. *Arch Neurol* 2003; 60:753–759.
130. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, et al. Midlife vs. late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:493–498.
131. Verkaik R, Francke AL, van Meijel B, Ribbe MW, Bensing JM. Comorbid depression in dementia on psychogeriatric nursing home wards: which symptoms are prominent? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;17(7):565-73.
132. Zuidema SU, Derksen E, Verhey FRJ, et al: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:632–638
133. Diker J, Etiler N, Yıldız M, fieref B. Altmışbeş yaş ve üzerindeki kişilerde bilişsel durumun günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi ve demografik değişkenlerle ilişkisi: Bir alan çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001; 2 :79-81.
134. Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Feb;14(2):139-44.
135. Ousset PJ, Andrieu S, Reynish E, Puel M, Vellas B. [Clinical evaluation of dementia in a cohort of 358 patients with the French version of the Clinical Dementia Rating (CDR) scale]. *Rev Med Interne*. 2003 Oct;24 Suppl 3:283s-287s