



**T.C. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE  
HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK  
İLE THIOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. TUĞBA TAŞKESEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA,2018**



**T.C. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE  
HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK  
İLE THIOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. TUĞBA TAŞKESEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ KAMİLE SILAY**

**ANKARA,2018**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle bize her zaman yol gösteren, bizlerin daha iyi bir eğitim almamız için büyük çabalar harcayan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Uğurlu' ya,

Eğitim sürecimizde bilgisini bizden esirgemeyen, sözleri ve tecrübesiyle ufkumuzu genişleten değerli hocam Prof. Dr. Yusuf Üstü' ye

Tez çalışma sürecimin tüm safhalarında bilgi, tecrübe ve akademik katkılarıyla çok büyük destek olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Kamile SILAY' a,

Asistanlık eğitimi süresince bizlere bilgi ve deneyimleriyle yol göstererek iyi bir aile hekimi uzmanı olmamız için emek veren hocalarım Uzm. Dr. İrep Karataş Eray, Uzm. Dr. Aylin Baydar Artantaş' a, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Keskin ve Dr. Öğr. Üyesi B. Furkan Dağcıoğlu'na,

Asistanlık eğitimim boyunca dostluk ve yardımları için tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın tüm dönemlerinde her türlü desteği, sevgi ve fedakarlığı gösteren çok değerli aileme ve kıymetli eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>I. ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>II. İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>III. ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>IV. ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>V. ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>VI. SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Kognitif Bozukluklar.....	2
2.1.1. Tanım ve Sınıflama.....	2
2.1.2. Risk Faktörleri .....	4
2.1.3. Koruyucu Faktörler.....	6
2.2. Oksidatif stres ve Biyobelirteçleri.....	6
2.2.1 Oksidatif Stres'in Kognitif Bozukluk Üzerine Etkisi.....	6
2.2.2 Thiol-Disülfid Homeostazisi .....	7
2.2.3. İskemi-modifiye albümin (IMA).....	8
2.2.4. Ferroksidaz.....	9
2.2.5. Myeloperoksidaz.....	9
<b>3. MATERYAL ve METOT</b> .....	<b>10</b>
3.1. Araştırmanın Türü ve Örneklem.....	10
3.2. Veri Toplama Tekniği ve Araçlar.....	11
3.2.1. Standardize Mini Mental Test (SMMT).....	11
3.2.2. Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Test (MMSE-E).....	11
3.2.3. Oksidatif Biyobelirteçlerin Plazma Örneklemesi ve Analizi.....	12
3.3. İstatistiksel Analiz.....	12

3.4. Etik Kurul Onayı.....	12
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>13</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>16</b>
5.1. Mini Mental Test Puanları ile Demografik Verilerin İlişkisi Üzerine Tartışma.....	16
5.2. Mini Mental Test Puanları ile Oksidatif Stres Belirteçlerinin İlişkisi Üzerine Tartışma.....	19
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>23</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>24</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>27</b>
EK-1: Standardize Mini Mental Test (SMMT).....	27
EK-2: Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Test (MMSE-E).....	28
EK-3: Etik Kurul Onayı.....	30

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmamızda kognitif bozukluk ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi özellikle yeni bir parametre olan tiyol-disülfid homeostazisi ve iskemi modifiye albümin, ferroksidaz ve myeloperoksidaz biyobelirteçleri ile değerlendirmeyi amaçladık.

**MATERYAL ve METOT:** Tanımlayıcı tipte çalışmaya bir üniversite hastanesi geriatri polikliniği tarafından takip edilen 146 adet (49 erkek, 97 kadın) 65 yaş ve üstü (ortalama  $76,06 \pm 7,368$ ) katılımcı dahil edildi. Hastaların kognitif düzeyi eğitim durumlarına göre Standardize Mini Mental Test (SMMT) veya Eğitimsizler için Mini Mental Test (MMSE-E) ile değerlendirildi. Katılımcılar, Mini Mental Test sonuçlarına göre 24 puan ve altı alan 78 katılımcı kognitif bozukluk, 25 puan ve üstü alan 68 katılımcı normal olarak değerlendirilip 2 gruba ayrıldı. Oksidatif stresin değerlendirilmesi için serum total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri ile iskemi modifiye albümin, ferroksidaz ve myeloperoksidaz değerleri ölçülüp kendi içinde ve gruplar arasında kıyaslandı.

**BULGULAR:** Popülasyonun Mini Mental Test (MMT) puan ortalaması  $22.55 \pm 5.283$ 'tü. Mini Mental Test puanları kıyaslandığında: Normal grup ( $26.66 \pm 1.40$  puan) ile Kognitif Bozukluk Grubu ( $19.08 \pm 4.84$  puan) arasında anlamlı fark vardı ( $p= 0.000^*$ ). Eğitimli grup (53 kişi,  $23.92 \pm 4.73$  puan) ile Eğitimsiz grup (88 kişi  $21.73 \pm 5.47$  puan) arasında anlamlı fark vardı ( $p= 0.013^*$ ). Kadın katılımcılar ile (93 kişi,  $21.48 \pm 5.30$  puan) ile erkek katılımcılar (48 kişi,  $24.63 \pm 4.29$  puan) arasında anlamlı fark vardı ( $p= 0.000^*$ ). Gruplara ayırmaksızın yapılan korelasyon testlerinde Mini Mental Test puanlarıyla: Yaş arasında negatif anlamlı ilişki ( $p= 0.000^*$ ,  $r=-0.325$ ), Native Thiol arasında anlamlı ilişki ( $p= 0.047^*$ ,  $r= 0.167$ ), Toplam Thiol arasında anlamlı ilişki ( $p= 0.020^*$ ,  $r= 0.196$ ), Disülfid arasında anlamlı ilişki ( $p= 0.031^*$ ,  $r= 0.183$ ) ve İskemi Modifiye Albümin arasında negatif anlamlı ilişki ( $p= 0.018^*$ ,  $r=-0.266$ ) bulundu. Aynı zamanda yaş ile Disülfid/Native Thiol oranı arasında anlamlı negatif ilişki bulundu ( $p= 0.037^*$ ,

$r = -0.177$ ). Gruplar kıyaslandığında Normal grup ile Kognitif Bozukluk grubu arasında: Disülfid değerinde ( $p = 0.030^*$ ), Toplam Thiol değerinde ( $p = 0.028^*$ ), İskemi Modifiye Albümin değerinde ( $p = 0.024^*$ ) anlamlı fark bulunuyordu ( $P < 0.05$ ). Albümin değerinde ( $p = 0.49$ ), Native Thiol değerlerinde ( $p = 0.073$ ), Ferroksidaz değerinde ( $p = 0.67$ ), Myeloperoksidaz değerinde ( $p = 0.77$ ) anlamlı fark yoktu.

**SONUÇ:** Bu çalışmanın sonucunda kognitif bozukluk düzeyi ile thiol/disülfid ve IMA biyobelirteçleri ile saptanan oksidatif stres arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Thiol/Disülfid ve IMA kognitif bozukluk için oksidatif stres belirteci olarak kullanılabilir. IMA-kognitif bozukluk korelasyonu aynı zamanda kognitif bozukluk patogenezinde, iskemiye bağlı serebrovasküler hasarın önemini vurgulamaktadır. Bu biyobelirteçlerin kognitif bozukluğun erken teşhis, etkin tedavi başlangıcı ve güvenilir hastalık takibinde klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**ANAHTAR KELİMELER:** Kognitif Bozukluk, Oksidatif Stres, Thiol/Disülfid Homeostazisi, İskemi Modifiye Albümin

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, we aimed to evaluate cognitive impairment and oxidative stress relation especially with thiol-disulfide homeostasis which is a new parameter and ischemia modified albumin (IMA), ferroxidase and myeloperoxidase biomarkers.

**MATERIAL AND METHOD:** The descriptive study included 146 patients (49 male, 97 female) aged 65 years and older (mean 76.06 +/- 7,368) who received services from the Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Geriatric Outpatient Center. Patients were assessed by Standardized Mini Mental Test (SMMT) or Modified Mini Mental Test for Uneducated population (MMSE-E) according to their educational status. According to the Mini Mental Test results, 78 participants with 24 points or less were classified as the cognitive impairment group and 68 participants with 25 points or more were classified as the normal group. Serum total thiol, native thiol and disulfide values and ischemia modified albumin, ferroxidase and myeloperoxidase values were measured and compared between the groups in order to evaluate oxidative stress.

**RESULTS:** The Mini Mental State Examination (MMT) mean score of population was  $22.55 \pm 5.283$  points. When the Mini Mental Test scores were compared, there was a significant difference between the normal group ( $26.66 \pm 1.40$  points) and the Cognitive Impairment Group ( $19.08 \pm 4.84$  points) ( $p = 0.000$  \*). There was a significant difference ( $p = 0.013$  \*) between the educated group (53 people,  $23.92 \pm 4.73$  points) and the uneducated group (88 people  $21.73 \pm 5.47$  points). There was a significant difference between female participants (93 persons,  $21.48 \pm 5.30$  points) and male participants (48 persons,  $24.63 \pm 4.29$  points) ( $p = 0.000$  \*). Among the population, while there was a significant relationship between Mini Mental Test scores and Native thiol levels ( $p = 0.047$ \*,  $r = 0.167$ ), total thiol levels ( $p = 0.020$ \*,  $r = 0.196$ ) and disulfide levels ( $p = 0.031$ \*,  $r = 0.183$ ), there was a negative significant relationship between Mini Mental Test scores and age ( $p = 0.000$ \*,  $r = -0.325$ ) and ischemia modified albumin levels ( $p = 0.018$ \*,  $r = -0.266$ ). Additionally, there was a significant negative correlation between age and Disulfide / Native Thiol ratio ( $p = 0.037$  \*,  $r = -0.177$ ). When the groups were compared, there was a significant difference between the



normal group and the Cognitive Disorder group in the values of Disulfide levels ( $p = 0.030$  \*), Total Thiol levels ( $p = 0.028$  \*) and Ischemic Modified Albumin levels ( $p = 0.024$  \*) ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in the values of albumin levels ( $p = 0.49$ ), Native Thiol levels ( $p = 0.073$ ), Ferroxidase levels ( $p = 0.67$ ) and Myeloperoxidase levels ( $p = 0.77$ ).

**CONCLUSION:** We indicated that there is a significant relationship between cognitive impairment level and oxidative stress determined by thiol / disulfide and IMA biomarkers. Thiol / Disulfide and IMA can be used as an oxidative stress marker for cognitive impairment. The IMA-cognitive impairment correlation also emphasizes the importance of cerebrovascular injury due to ischemia in the pathogenesis of cognitive impairment. We think that these biomarkers can be used to help clinicians on early diagnosing, effective treatment and reliable follow of cognitive impairment.

**KEY WORDS:** Cognitive Impairments, Oxidative Stress, thiol-disulphide homeostasis, Ischemia Modified Albumin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Eğitimli Grup ve Eğitimsiz Grupların Mini Mental Test (MMSE) Puan Ortalamaları

**Şekil 2:** Kadın katılımcılar (k) ve Erkek (e) katılımcıların Mini Mental Test (MMSE) Puan Ortalamaları



## SİMGELER VE KISALTMALAR

RSH: Tiyol grubu

RSSR: Disülfid bağı

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

IMA: İskemi-modifiye albümin

FeOx: Ferroksidaz

APP:  $\beta$ -amyloid protein precursor

MPO: Myeloperoksidaz

MMT: Mini Mental Test

MMSE: Mini Mental Test

SMMT: Standardize Mini Mental

MMSE-E: Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Test

GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

D609: Trisiklodekan-9-il-ksantojenat

MBP: Myelin Basic Protein

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun 2017 yılında %8,9'unu 65 yaş ve üstü olarak kabul edilen yaşlı nüfus oluşturmuştur. Türkiye İstatistik Kurumu 2018 verilerine göre ülkemizde 65 yaş ve üstü nüfus 2013 yılında 5 milyon 891 bin 694 kişi iken, son beş yılda %17 artarak 2017 yılında 6 milyon 895 bin 385 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2013 yılında %7,7 iken, 2017 yılında %8,5'e yükseldi. Yaşlı nüfusun %44'ünü erkek nüfus, %56'sını kadın nüfus oluşturmaktadır. 2014-2016 sonuçlarına bakıldığında beklenen yaşam süresi ortalama Türkiye geneli için 78 yıl, erkeklerde 75,3 yıl ve kadınlarda 80,7 yıl olarak hesaplanmıştır (1).

Geriatrik popülasyonun önemi ülkemizde her geçen gün daha da artmaktadır. 65 yaşına ulaşan bir kişinin kalan yaşam süresi ortalama 17,8 yıldır. Erkekler için bu sürenin 16,1 yıl, kadınlar için 19,3 yıl olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde Alzheimer hastalığı nedeniyle ölen yaşlıların sayısı 2012 yılında 7 bin 524 (%3,4) iken 2016 yılında 12 bin 900 (%4,5)'e yükseldi. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı cinsiyete göre incelendiğinde, her iki cinsiyette de artış olduğu görüldü. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı 2012 yılında erkeklerde %2,7, kadınlarda %4,2 iken bu oranlar 2016 yılında erkeklerde %3,5'e, kadınlarda ise %5,4'e yükseldi (1).

Dünya çapında yaklaşık 47 milyon kişi demans hastası olup her yıl neredeyse 10 milyon kişi yeni tanı almaktadır. Demans dünya çapında ölümün önde gelen 7. en sık nedenidir. Alzheimer Hastalığı, demans vakalarının %60-70' ini oluşturup en sık nedeni olarak yer almaktadır. Dünya çapında yıllık 818 milyar dolar masrafa mal olmaktadır. Bakım masraflarının çoğunluğu da aile tarafından karşılanmaktadır (2).

Avrupa'daki 60 yaş ve üstü nüfusun depresyon prevalansına ilişkin Avrupa 2012 raporuna göre, Türkiye'de Demans'ın oranı %3,2'dir ve bu oran diğer Avrupa ülkeleri arasında Türkiye'yi son sıraya koymaktadır.

Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesindeki farklı illerde yapılan farklı çalışmalar, Türkiye'de Demans'ın yaygınlığına ilişkin tahminler sunmaktadır. Gürvit ve arkadaşları İstanbul'da 2008 yılında Demans prevalansı ile ilgili bir kesitsel çalışmada, 70 yaşın üzerindeki bireylerde Demans'ın yaygınlığının %20 olduğunu bulmuşlardır.

Farklı çalışmalarda ise İzmir’de %22,9, Elazığ’da %7,3, Eskişehir’de %8,4 gibi prevalans sonuçları ortaya çıkmıştır (3) .

Bakıldığında geriatric popülasyon hızla artarken nöropsikiyatrik hastalıklar dünya’da ve ülkemizde halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu durum nöropsikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisindeki araştırmalara yoğunlaşp hızlandırılması gerekliliğini mecbur kılar.

Oksidatif stresin Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nörodejenaratif hastalıklarda önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte antioksidan tedavi alan hastalarda Demans’ın gerilemesi ile ilgili sonuçlar hala belirsizdir. Nörodejenerasyonun erken aşamalarında periferik kanda oksidatif hasar belirgin artmasına rağmen beyindeki oksidatif stresi ve nöral fonksiyonlardaki değişmeyi yansıtmamaktadır (4) .

Eğer periferde oksidatif stresin kognitif bozulmayı yansıttığı uygun bir serolojik marker bulunabilirse kişilere uygun antioksidan tedavi müdahaleleri yapılabilir. Biz de bu gereksinimi göz önünde bulundurarak çalışmamızda Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği yeni bir oksidatif stres parametresi olan dinamik tiyol-disülfid homeostazisi ve iskemi modifiye albümin, ferrokسيداز ve myeloperokسيداز biyobelirteçleri ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi inceledik (5).

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Kognitif Bozukluk**

#### **2.1.1. Tanım ve Sınıflama**

Kognitif bozukluklar, ‘merkezi sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan limbik-paralimbik yapılar ve heteromodal asosiasyon korteksleri gibi nöral sistemlerin ve onların subkortikal bağlantılarında yer alan geniş boyutlu nörokognitif alanların tutulduğu patolojik süreçlerin klinik gösterileridir.’ Demans sendromu,

‘birden fazla kognitif alana ait bulguların mevcudiyeti ve bunların günlük yaşamdaki alışılmış işlevselliği bozacak düzeye ulaşmış olmasına karşılık gelir.’ (6)

Kognitif bozukluklar, Amerikan Psikiyatri Derneği’nin 2013 yılında yayınladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı- V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- V) rehberinde ‘Nörokognitif Bozukluklar’ başlığı altında sınıflandırılmıştır. Nörokognitif bozukluklar kümesi, her biri bir dizi olası etiyojiye sahip üç sendrom içerir: Deliryum, Hafif Nörokognitif Bozukluk ve Majör Nörokognitif Bozukluk. (7)

Demans ise ‘Majör Kognitif Bozukluk’ olarak anılmıştır. Majör Kognitif Bozukluk da etiyojiye bağlı subtiplerine göre şu şekilde ayrılmıştır:

1. Alzheimer hastalığı
2. Frontotemporal lobe dejenerasyon
3. HIV enfeksiyonu
4. Huntington hastalığı
5. Lewy cisimcikli hastalık
6. Parkinson hastalığı
7. Prion hastalığı
8. Madde ve / veya ilaç kullanımı
9. Travmatik beyin hasarı
10. Vasküler hastalık
11. Başka bir tıbbi durum
12. Çoklu etiyoji
13. Tanımlanmamış

Majör Nörokognitif Bozukluk (veya Demans) için DSM- V tanı kriterleri:

A. Aşağıdakilere dayanarak bir veya daha fazla bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yürütücü işlev, öğrenme ve hafıza, dil, algısal-motor veya sosyal biliş) önceki performans düzeyinden belirgin kognitif düşüş olması durumu;

1. Bireyin sorumluluğunu üzerine alan kişi, bilgi sahibi birisi veya klinisyen kognitif fonksiyonda önemli bir düşüş olduğunu ve

2. Tercihen, standartlaşmış nöropsikolojik testlerle belgelenmiş veya başka bir nicel klinik değerlendirme ile kanıtlanmış kognitif performansta önemli bozulma.

B. Kognitif yetersizlik, günlük faaliyetlerde bağımsızlığa müdahale eder (yani, faturaları ödemek veya ilaçları yönetmek gibi günlük yaşamın karmaşık araçsal faaliyetlerine yardım etmeyi gerektirir).

C. Kognitif yetersizlik özellikle deliryum bağlamında gerçekleşmez.

D. Kognitif yetersizlik başka bir ruhsal bozukluk tarafından daha iyi açıklanmamaktadır.

Belirtiniz:

- Davranışsal bozukluk olmadan: Kognitif bozukluk klinik olarak belirgin davranışsal bozukluk ile birlikte değilse
- Davranışsal bozukluk ile (bozukluğu belirtin): Eğer kognitif bozukluk klinik olarak anlamlı bir davranışsal bozukluk ile (örneğin psikotik belirtiler, duygudurum bozukluğu, ajitasyon, apati veya başka davranışsal semptomlar) eşlik ediyorsa. Majör depresif bozukluk veya şizofreni gibi.(7)

### **2.1.2. Risk Faktörleri**

Kognitif bozukluğun risk faktörlerini gruplandırarak belirtecek olursak:

Demografik risk faktörleri kadın cinsiyet ve düşük eğitim düzeyidir.

Genetik risk faktörlerin arasında en belirgin olanı özellikle Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiş 19.kromozomda yer alan Apolipoprotein E (APOE) polimorfizimi'dir. Alzheimer hastalığı ile birlikte Parkinson hastalığı, Lewy Cisimcikli Demans, Vasküler Demans ve Frontotemporal Demans ile de ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda hiperkolesterolemi ve kalp hastalıkları ile de ilişkili bulunmuştur.

Komorbid durumlarla ilgili risk faktörleri arasında önde gelen nedenlerden kardiyovasküler hastalıklar sadece Vasküler Demans için bir risk faktörü değil aynı zamanda nörodejeneratif tip demanslar, özellikle Alzheimer Hastalığı de için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Obezite ve Diabetes Mellitus da dahil olmak üzere orta yaştaki risk faktörleri geç yaşta Demans riskini arttırmaktadır. Bu da orta yaşta maruz kalınan risk faktörlerinin önemini göstermektedir. Yükselmiş nabız basıncının henüz kognitif fonksiyonları normal yaşlı erişkinlerde, Alzheimer hastalığını düşündüren biyobelirteç değerleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Kalp yetmezliği ve Atrial Fibrilasyon, Kognitif bozukluk ve Demans için risk faktörleridir. Kardiyak hastalıklar, serebral hipoperfüzyona neden olabilir veya kötüleştirebilir, toksik proteinlerin üretimine yol açan olaylar dizisini tetikleyen bir hücrel enerji krizini yaratabilir.

Alzheimer ve Vasküler Demans'da inflamasyon yönünde inflamatuvar belirteçler değerlerinde [interlökinler, sitokinler, C-reaktif protein] değişiklikler bildirilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu; hipertansiyon, kalp hastalığı, inme riski ve beyaz cevher değişikliği ile ilişkili olup demans riskini de arttırmaktadır. İnmede de demans riski artmış saptanmıştır.

Psikiyatrik risk faktörleri arasında özellikle Depresyon yer almakta olup geç başlangıçlı Anksiyete, Post-travmatik Stres Bozukluğu durumları da artmış risk ile ilişkilidir.

Kafa travması özellikle Alzheimer Hastalığı ile ilişkilendirilmiştir.

Yaşam biçimi ilişkili çevresel risk faktörleri arasında pek çok çevresel ve mesleki maruziyet, nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Sigara ve ağır alkol kullanımının da Demans riskini arttırdığı gösterilmiştir (8).



### **2.1.3. Koruyucu Faktörler**

Eğitim düzeyinin yüksek olması, bilingual olmak düşük Demans riski ile ilişkilidir. Kognitif aktivitelerin yüksek öğrenim düzeyi gerekmeden de koruyucu etkisi mevcuttur.

Farmakolojik ajanlarla yapılan çalışmalar Demans ile düşük risk birlikteliği göstermekle birlikte koruyucu etkisini ortaya koyamamıştır. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ile yapılan çalışmalar farklılık göstermekle birlikte bazılarında koruyucu etkisi saptanmıştır. Östrojen ile yapılan çalışmalarda Demans üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (8). Statinlerin Alzheimer tipi demans ve Vasküler Demans tedavisindeki yerinin incelendiği bir meta-analizde etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (9).

Yaşam biçimi ilişkili çevresel koruyucu faktörleri arasında sıkı Akdeniz Diyeti, yüksek fiziksel aktivite ve geniş sosyal çevre yer almaktadır ve Demans riskini, nörodejeneratif hastalıkların özellikle Alzheimer Hastalığının riskini azalttıkları gösterilmiştir. Düşük düzeyde alkol ve sigara kullanımının da düşük Demans riski ile ilişkilendirildiği çalışmalar yer almaktadır (8).

## **2.2. Oksidatif Stres ve Biyobelirteçler**

### **2.2.1. Oksidatif Stres'in Kognitif Bozukluk Üzerine Etkisi**

Oksidatif stres, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) veya antioksidan sistemin disfonksiyonu gibi dengesiz redoks durumları tarafından indüklenir. Özellikle beyin, yüksek oksijen ihtiyacı ve peroksidasyona duyarlı lipid hücrelerinin bolluğu nedeniyle aşırı reaktif oksijen türleri (ROS)'nin etkilerine karşı savunmasız organlardan biridir.

Önceki çalışmalar, oksidatif stresin Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde ortak, merkezi bir rol oynadığını

göstermiştir. Kümülatif oksidatif stres, yaşlanma sürecinin hızlanmasında ve nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde anahtar faktörler olarak bilinen DNA onarım sisteminin ve mitokondriyal disfonksiyonun bozulmasına yol açabilir. Nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesine yönelik etkinliğine ilişkin sonuçları tutarsız olsa da nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için antioksidan tedavi önerilmiştir (4). Antioksidanların kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü ve işlevini koruyarak, Kognitif bozukluk ve Demans'ı önleyebildiğini gösteren ciddi miktarda hayvan çalışmaları da mevcuttur (10).

Ayrıca Alzheimer Hastalığına bağlı Hafif Kognitif Bozukluk'ta oksidatif stres biyobelirteçleri üzerine yeni araştırmalar içinde lipid peroksidasyonu biyobelirteçleri ile ilgili anlamlı sonuçlar bulunmuştur (11).

Kanda saptanan oksidatif stresin Alzheimer hastalığında ve Hafif kognitif bozuklukta yerini inceleyen 2013 yılında yapılan bir meta-analizde Alzheimer hastalığında ve Hafif kognitif bozuklukta lipid peroksidasyonu belirteçlerinin kanda yükseldiğini, bakır metabolizmasının bozulduğunu ve total antioksidan kapasitenin azaldığı sonucu ortaya konmuştur (12).

Oksidatif stres biyobelirteçlerinin Kognitif Bozulmanın önemli bir alanında, erken teşhis, etkin tedavi başlangıcı ve güvenilir hastalık takibinde klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla geliştirilebilmesi muhtemeldir.

### **2.2.2. Thiol-Disülfid Homeostazisi**

Tiyoller (RSH) merkaptanlar olarak da bilinmektedir. Sülfür ve hidrojen atomunun karbon atomuna bağlanması sonucu oluşan organik bileşenlerdendir. Plazmadaki tiyol havuzu esas olarak albümin, protein tiyollerinden ve düşük molekül ağırlıklı tiyollerden örneğin sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamilsisteinden oluşmaktadır.

Tiyoller, oksidanlar aracılığıyla oksidatif reaksiyona girebilir ve disülfid bağları (RSSR) oluşturabilir. Disülfid bağı kovalent bir bağıdır ve bağlantı aynı zamanda SS bağı veya disülfid köprüsü olarak da adlandırılabilir. Oksidatif stres durumunda sistein rezidüleri, protein tiyol grupları ve düşük molekül kitle tiyolleri

arasında geri dönüşümlü karışık disülfidlerin oluşumuna yol açabilir. Oluşan disülfid bağları tiyol gruplarına tekrar indirgenip dinamik tiyol-disülfid dengesi sürdürülür.

Dinamik tiyol disülfid homeostazis durumu antioksidanların korunması, detoksifikasyon, sinyal üretimi, apoptozis, enzimatik aktivite düzenleyici ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve hücre sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde rol oynar.

Dinamik tiyol disülfid homeostazisi birçok hastalıkta giderek daha fazla rol oynamaktadır. Anormal tiyol-disülfid homeostazisi durumunun Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık, kanser, Romatoid Artrit, kronik böbrek hastalığı, Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich Ataksisi, Multipl Skleroz, Amiyotrofik Lateral Skleroz ve karaciğer bozukluğu gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını gösteren kanıtlar da vardır (5).

### **2.2.3. İskemi-modifiye albümin (IMA)**

İskemi-modifiye albümin (IMA), “N-terminal modifiye” albümini olarak bilinip miyokardiyal iskemiye takiben oluşur. IMA'nın keşfi albümin'in modifiye N-terminal ucuna bağlanamayan kobaltın albümine bağlanma afinitesindeki yetersizliğine dayanır. Albümin-kobalt bağlanma testi, akut koroner sendromu noniskemik göğüs ağrısından ayırmak için kullanılan potansiyel olarak güçlü bir biyobelirteç olarak kabul edilmesine rağmen son yıllarda yararlılığı sorgulanmıştır.

Bununla birlikte IMA'nın kronik hastalıklar için oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılmasını öneren görüşler mevcuttur. Miyokardiyal iskeminin albüminlerin yağ asitleri ile iş birliğine girerek reversible iskemi modifiye albümin (IMA) oluşmasına sebep olurken oksidatif stresin ise albümin üzerinde oksidasyon ile irreversible oksidasyon modifiye albümin (OMA) üretmesi sözkonusu olabilir (13).

#### 2.2.4. Ferroksidaz

Ferroksidazlar, oksidatif stresi  $Fe^{2+}$ 'i  $Fe^{3+}$ 'e oksidasyonunu gerçekleştirip transferrine bağlanmasını sağlayarak önlemiş olurlar. Ferroksidaz (FeOx) aktivitesinin kaybı patolojik  $Fe^{2+}$  birikimine ve nörodejeneratif hastalıklara sebep olur. Örneğin Aseruloplasminemi hastalığında multi-copper ferroxidase ceruloplasmin' in mutasyonu glial demir birikimine ve demansa neden olur.

Ferroksidaz aktivitesinin Alzheimer Hastalığının patogenezindeki  $\beta$ -amyloid protein precursor ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Alzheimer hastalığı, pro-oksidan intranöronal  $Fe^{2+}$ 'in yükselmesinin yanı sıra amiloid plak içindeki hücre dışı  $Zn^{2+}$  birikimi ile komplike hale gelir. Duce ve arkadaşları, Alzheimer hastalığı  $\beta$ -amyloid protein precursor'ün (APP) korunmuş bir H-ferritin benzeri aktif alanın aracılık ettiği ferroksidaz aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada; APP, seruloplazmin gibi,  $Fe^{2+}$  'i katalitik olarak okside eder,  $Fe^{3+}$  ü transferrin'e yükler. Alzheimer Hastalığındaki nöronal demir birikimi ile amiloid patolojisine neden olur. Normal farelerden farklı olarak, mutant APP - / - fareler, diyet demir maruziyetine karşı hassas olmalarından ötürü  $Fe^{2+}$  birikimi kortikal nöronlarında oksidatif strese sebebiyet verir sonucunu ortaya koymuşlardır (14).

Diğer bir deyişle serbest  $Fe^{2+}$  düzeylerini serumda düşük seviyelerde tutmak Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) oluşumunun engellemesi için etkili bir yoldur. Bu koruyucu faktör Seruloplazminin (FeOx I) 'in ferroksidaz enzim aktivitesi (toplam serum FeOx değerinin % 10 -% 20'si) ve daha az oranda ikincil bakır içeren non-seruloplazmin demir-oksidad (FeOx II) aktivitesi ile gerçekleşir (15).

#### 2.2.5. Myeloperoksidaz

Lökositler tarafından salgılanan bir heme proteini olan Myeloperoksidaz (MPO), hücresel düzeyde inflamasyon ve oksidatif streste önemli bir rol oynayan moleküllerden biridir. MPO, mikrobisidal reaktif oksidanların formasyonu ile bağışıklık sisteminde yer alırken kolesterol ve nitrik oksit-düz kas mekanizmaları üzerinden arteriyel endotelteyumu etkilemektedir. Endotel inflamasyonu yoluyla endotel

hasarına ve aterom plaklarının oluşmasına da sebep olduğu belirtilmektedir (16). Dolayısıyla daha çok kardiyovasküler çalışmalarda yer almaktadır. Fakat kognitif bozukluğun etiolojik nedenlerinden kabul edilen serobrovasküler hasar ve oksidatif stres ile de ilişkilendirilmiştir.

Enflamatuar ve oksidatif mekanizmalar arasındaki çatışma -başta aktive mikrogliya, astrositler, nöronlardan ve periferik enflamatuar hücrelerden türetilen Myeloperoksidaz olmak üzere- nörotoksik mediyatörlerin salınmasına neden olur. Bu izole bileşenler kombine olarak, nöropatolojiye ve hastalığın ilerlemesine önemli ölçüde sebebiyet verme potansiyeline sahiptir. Son zamanlarda klinikopatolojik kanıtlar, Myeloperoksidaz ve sitotoksik ürünü hipokloröz asidin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, Multipl skleroz, İnme, Epilepsi gibi nörodejeneratif hastalıkların birlikteliğini desteklemektedir. Ancak Myeloperoksidazın biyokimyasal ve mekanik analizleri nöroinflamasyon ve nöronal ölümü hala açıklayamamaktadır (17).

### **3. MATERYAL ve METOT**

#### **3.1. Araştırmanın Türü ve Örneklemi**

Bu çalışma tanımlayıcı tipte bir çalışma olarak planlanmış olup, çalışmaya 26 Haziran 2018 – 6 Temmuz 2018 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Geriatri Polikliniği'nden hizmet alan ve gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil olma kriterleri: 65 yaş ve üstü olmak. Dışlama kriterleri: İşitme ve görme engeli olanlar, Diabetes mellitus, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut / kronik enfeksiyon, kalp yetmezliği, akut böbrek hastalığı, tiroid hastalığı, vaskülit, bağ dokusu hastalığı ve malignite ile takip edilenler ile sigara içenler, alkol, immünsüpresif ilaç, statin, antioksidan ilaç veya vitamin kullanan hastalar hariç tutuldu. Gerekli şartları taşıyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bütün hastalar da dahil edilmiştir.

## **3.2. Veri Toplama Tekniği ve Araçlar**

Yapılan görüşme, Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu verilip ilgili açıklamalar ve soruların cevaplanması sonrasında sakin ortamda, yüz yüze yapılmıştır.

En az beş yıl eğitim almış olanlar Standardize Mini Mental Test (SMMT) ile olmayanlar da Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Test (MMSE-E) ile değerlendirildi.

### **3.2.1. Standardize Mini Mental Test (SMMT)**

Mini Mental Test (MMT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanmıştır. Dünyaca yaygın olarak kognitif düzeyin saptanmasında kullanılan, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan kategorilerinden toplam puan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Testin uygulanacağı kişilerin az beş yıllık öğrenime sahip olma şartı vardır.

Güngen ve arkadaşları Standardize Mini Mental Test SMMT'in Türkçe standardize versiyonunun, bir tarama testi olarak yeterli geçerlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (18).

### **3.2.2. Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Test (MMSE-E)**

SMMT uygulanamayan eğitimsiz popülasyon için Ertan ve arkadaşları tarafından 1999'da revize edilmiş, Babacan ve arkadaşları tarafından da 2014 yılında Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (19).

### **3.2.3. Oksidatif Biyobelirteçlerin Plazma Örneklemesi ve Analizi**

Hastalardan alınan kan örnekleri antekübital ven yoluyla toplandı. 12 saat açlıktan sonra sabah kan örnekleri alındı ve etilendiamintetraasetik asit tüplerine yerleştirildi. Plazma kan örnekleri, katılımcılardan alındıktan sonra 30 dakika içinde 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Bu örnekler kullanılana kadar -80 ° C'de saklandı. Sonrasında Native Thiol, Toplam Thiol, Disülfid, Albümin, İskemi Modifiye Albümin, Ferroksidaz, Myeloperoksidaz değerleri ölçüldü.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Eğitilmiş hastalara SMMT, eğitimsiz hastalara MMSE-E testi uygulandı. Mini Mental Test (MMT) değerlendirmesinden 25 puan ve üstü alan katılımcılar normal; 24 puan ve altı alan hastalar Kognitif Bozukluk olarak gruplandırıldı. Bütün popülasyon kendi içinde ve iki ayrı gruba ayrılıp kıyaslanarak analiz edildi. Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. İki ayrı grupta numerik veriler Student t testi ile analiz edildi. Ayrıca iki numerik verinin durumuna Pearson korelasyon analizi ile bakıldı. P anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışmanın etik kurul onayı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 25.06.2018 tarih ve 142 sayılı olarak verilmiş ve EK-4'de sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 146 hasta (49 erkek, 97 kadın) katıldı. 65 yaş ve üstü katılımcıların yaş ortalamaları  $76,06 \pm 7,368$  di.

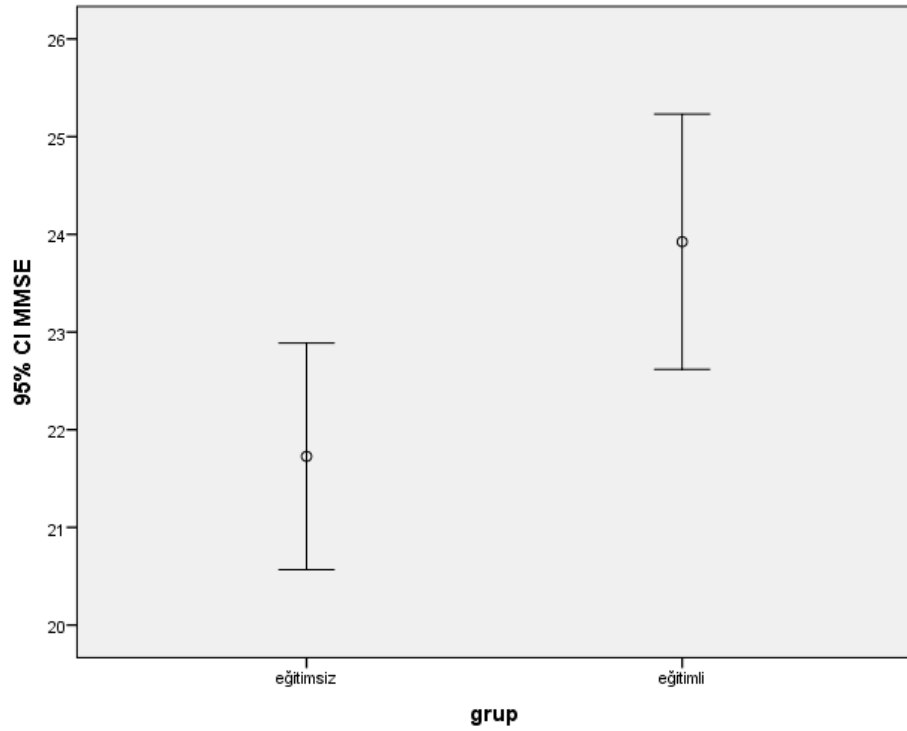
Hastalar eğitim durumlarına göre Standardize Mini Mental Test (SMMT) veya Eğitimsizler için Modifiye Mini Mental Test (MMSE-E) ile değerlendirildi. Mini Mental Test (MMT) sonuçlarına göre 24 puan ve altı alan 78 katılımcı kognitif bozukluk, 25 puan ve üstü alan 68 katılımcı normal olarak değerlendirilip 2 gruba ayrıldı.

Popülasyonun oMini Mental Test (MMT) puan ortalaması  $22.55 \pm 5.283$  olup en düşük 6, en yüksek 30'du.

Mini Mental Test puanlarını kıyasladığımızda:

Normal grup (68 kişi,  $26.66 \pm 1.40$  puan) ile Kognitif Bozukluk Grubu (78 kişi,  $19.08 \pm 4.84$  puan) arasında anlamlı fark vardı. ( $p= 0.000^*$ )

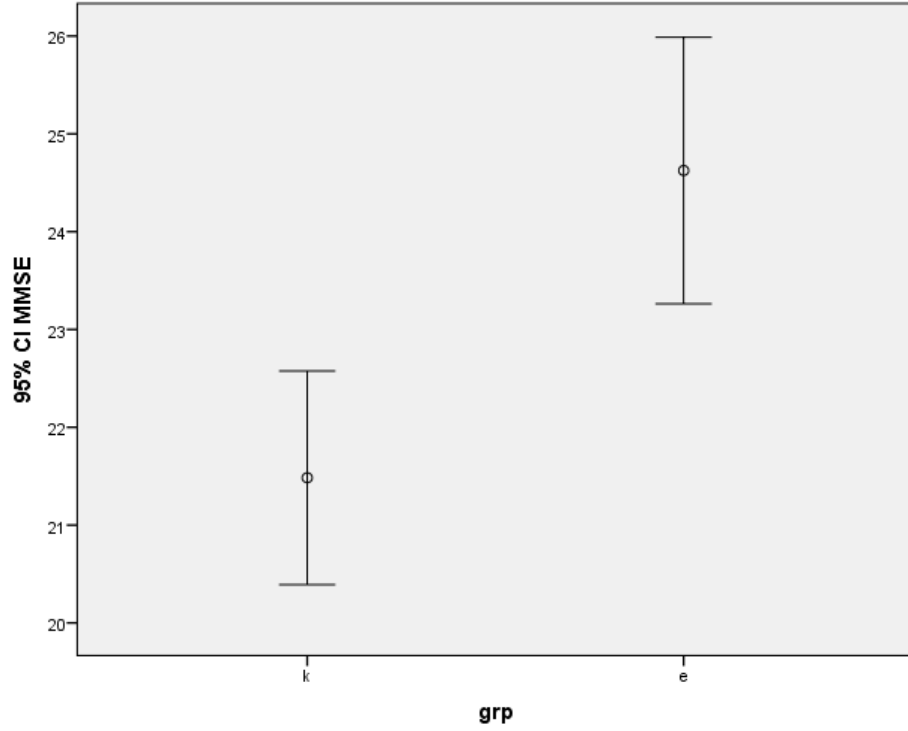
Eğitilmiş grup (53 kişi,  $23.92 \pm 4.73$  puan) ile Eğitimsiz grup (88 kişi  $21.73 \pm 5.47$  puan) arasında anlamlı fark vardı ( $p= 0.013^*$ )



**Şekil 1. Eğitilmiş Grup ve Eğitimsiz Grupların Mini Mental Test (MMSE) Puan Ortalamaları (n=146)**



Kadın katılımcılar ile (93 kişi, 21.48±5.30 puan) ile erkek katılımcılar (48 kişi 24.63±4.29 puan) arasında anlamlı fark vardı (p= 0.000\*)



**Şekil 2. Kadın katılımcılar (k) ve Erkek (e) katılımcıların Mini Mental Test (MMSE) Puan Ortalamaları (n=146)**

Gruplara ayırmaksızın yapılan korelasyon testlerinde Mini Mental Test puanlarıyla;

Yaş arasında negatif anlamlı ilişki bulundu (p= 0.000\*, r=-0.325)

Native Thiol arasında anlamlı ilişki bulundu (p= 0.047\*, r= 0.167)

Toplam Thiol arasında anlamlı ilişki bulundu (p= 0.020\*, r= 0.196)

Disülfid arasında anlamlı ilişki bulundu (p= 0.031\*, r= 0.183)

İskemi Modifiye Albümin arasında negatif anlamlı ilişki bulundu (p= 0.018\*, r=-0.266)

Aynı zamanda yaş ile Disülfid/Native Thiol oranı arasında anlamlı negatif ilişki bulundu (p= 0.037\*, r=- 0.177)

	<i>Normal Grup</i> <i>N=68</i>	<i>Kognitif Bozukluk</i> <i>Grubu</i> <i>N=78</i>	<i>P değeri</i>
<i>Yaş</i>	73,85±6,706	77,82±7,442	P<0.001*
<i>Albümin</i>	3,8184±0,67364	3,7161±0,68506	p= 0.49
<i>Native Thiol</i>	325,735±70,0201	304,482±69,6859	p=0.073
<i>Toplam Thiol</i>	362,184±72,3184	334,630±73,3559	P<0.05*
<i>Disülfid</i>	18,5175±10,32834	14,9263±8,69182	P<0.05*
<i>Disülfid/NativeThiol</i>	0,068143±0,0771563	0,052240±0,0335050	p= 0.132
<i>IMA</i>	69,706±6,2650	73,184±7,0408	P<0.05*
<i>Ferroksidaz</i>	580,3571±219,01367	603,9420±288,43776	p= 0.67
<i>Myeloperoksidaz</i>	91,127±32,1256	76,758±34,2754	p= 0.77

Gruplar normal dağılım göstermekteydi.

Gruplar kıyaslandığında Normal grup ile Kognitif Bozukluk grubu arasında;

Disülfid değerinde (p= 0.030\*), Toplam Thiol değerinde (p= 0.028\*), İskemi Modifiye Albümin değerinde (p= 0.024\*) anlamlı fark bulunuyordu. (P<0.05)

Albümin değerinde (p=0.49), Native Thiol değerlerinde (p=0.073), Ferroksidaz değerinde (p= 0.67), Myeloperoksidaz değerinde (p= 0.77) anlamlı fark yoktu. (P>0.05)

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Mini Mental Test Puanları ile Demografik Verilerin İlişkisi Üzerine Tartışma

Bir üniversite hastanesi polikliniğinde gerçekleştirdiğimiz, hastaların rastgele çalışmaya dahil edildiği çalışmamızda kognitif bozukluğu (%54) olan kişilerin sayısı olmayanlara göre daha fazlaydı. Kognitif Bozuk prevalansının böylesine yüksek saptanması bir hayli endişe vericidir. Bu duruma benzer olarak Bostancı ve arkadaşlarının Kars ilinde 2016'da, halk sağlığı merkezlerine kayıtlı 65 yaş ve üstü kişilerle yaptıkları çalışmada, kognitif bozukluk prevalansını %57,7 ve MMT puan ortalamaları  $20,48 \pm 8,05$  olarak saptamışlardır (20). Bizim çalışmamızdaki popülasyonun  $22,55 \pm 5,283$  olan MMT puan ortalaması daha yüksektir. Keskinoglu ve arkadaşlarının İzmir ilinde yaptıkları çalışmada ise 65 yaş ve üstü popülasyonda SMMT puanlarına göre tanı koydukları demans prevalansını %22,9 olarak saptamışlardır (21). Diker ve arkadaşlarının Kocaeli ilinde, 1999 yılında, sağlık ocağına başvuran en az 5 yıl eğitim almış 65 yaş ve üstü kişilerle yaptıkları çalışmada ise SMMT bazlı kognitif bozukluk prevalansını %32,6 olarak saptamışlardır (22). Bizim çalışmamızda ise eğitilmiş kişiler arasındaki kognitif bozukluk %41,6 oranında olup daha yüksektir.

Çalışmamızda yaş ile MMT puanları arasında anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulunmuştur. Katılımcılara eğitim düzeylerine uygun, Türk toplumu için güvenilirlik çalışmaları yapılmış testler uygulanmasına rağmen eğitilmiş grubun puan ortalamaları eğitimsiz grubunkinden belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalarda bulunan yüksek eğitim düzeyinin koruyucu faktör olarak kabul ediliyor olması durumunu desteklemektedir. Kadın katılımcıların MMT puan ortalamalarının erkek katılımcıların MMT puan ortalamalarından belirgin düzeyde düşük olması kadınlarda kognitif bozukluğun daha sık görüldüğünü belirten literatür bilgisiyle uyum göstermektedir.

Örneğin kognitif bozukluk değerlendirmesi için SMMT ve/veya MMSE-E uygulayan diğer çalışmaların demografik özellikler ile ilgili bağıntılarına bakacak

olursak; Bostancı ve arkadaşlarının yaptığı Kars'ta yaşlı bireylerde depresyon ve bilişsel fonksiyonların araştırıldığı çalışmalarında bizim çalışmamızın bulgularına benzer olarak SMMT/ MMSE-E puanlarının; kadınlarda, eğitimsizlerde veya daha eğitimsizlerde ve yaş arttığında daha düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca sosyal sigortası olmayanlarda, kronik hastalığı olan veya ilaç kullanan kişilerde, kırsal alanda yaşayanlarda, ailesi ile sosyal ilişkisi bulunmayanlarda, hareket kısıtlılığı olanlarda, sigara kullananlarda, olumsuz sağlık algısı olanlarda, kendini olduğundan genç görenlerde, daha önce cerrahi öyküsü olmayanlarda SMMT/ MMSE-E puanlarının daha düşük olduğunu saptamışlardır (20).

Diker ve arkadaşlarının Kocaeli ilinde altmış beş yaş ve üzerindeki kişilerde bilişsel durumun günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi ve demografik değişkenlerle ilişkisini inceledikleri bir alan çalışmasında bizimkinin aksine SMMT puanı ile cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Medeni durum, ev mülkiyeti ve birlikte yaşadığı kişi sayısı gibi değişkenler ile de ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi eğitim düzeyi ve aynı zamanda gelir durumu, Nottingham Sağlık Profili ağrı puanı ile SMMT puanları arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Yaş onların çalışmasında da negatif korelasyon göstermiştir. Negatif korelasyon saptanan diğer değişkenleri de çocuk sayısı, Nottingham Sağlık Profili yorgunluk puanı, duygusal aktivite puanı ve aktivite kısıtlılık puanı olarak belirtmişlerdir (22).

Keskinoğlu ve arkadaşlarının İzmir ilinde, düşük sosyoekonomik bir bölgede yaptıkları, yaşlı popülasyonda demans prevelansı ve risk faktörlerini araştıran çalışmalarında SMMT puanlarına göre tanı konulan demans prevelansını %22,9 olarak saptamışlardır. Yine kadınlarda ve 80 yaş ve üstü kişilerde demans sıklığını daha yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte kötü sağlık koşulları içinde olanlarda, kronik hastalığı olanlarda, iş sahibi olmayanlarda, düşük gelirli olanlarda ve depresyon skoru yüksek olan kişilerde demans prevelansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (21).

Demografik bilgiler ile MMT puanlarının arasındaki ilişkileri ortaya koyan farklı ülkelerde yapılan çalışmalara bakalım. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında, 65 yaş ve üstü kişilerle yapılan bir çalışmada, Modifiye Mini Mental Test puanları ile kadın cinsiyet arasında bizim sonucumuzun aksine pozitif ilişki

bulunmuştur. Daha yüksek eğitim düzeyi ve daha küçük yaş ile de pozitif korelasyon saptanmıştır (23).

Japonya’da 1999 yılında 65 yaş ve üstü kişilerde, MMT ile yapılan bir prevelans çalışmasında MMT ortalaması  $27.6 \pm 2.5$  puan olarak saptanmış olup bizim popülasyonumuzunkinden ( $22.55 \pm 5.283$ ) çok yüksektir. Eğitimli popülasyonda bizim bulgularımıza benzer olarak MMT puanlarını daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak erkekler arasında yaş farkı ile MMT puanları arasında herhangi bir farklılık yokken bizimkine benzer olarak da kadınlar arasında yaş ile MMT puanları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (24).

Meksikalı Amerikalılar ile Avrupalı Amerikalıların kıyaslanıp etnik farklılığın MMT puanlarına etkisinin araştırıldığı; 65 yaş ve üstü kişilerle 2001 yılında yapılan bir çalışmada üç farklı sosyoekonomik ve kültürel düzeyden seçilen üç farklı bölgede yapılan çalışmada hem aynı bölge içinde hem bütününde Meksikalı Amerikalıların kognitif bozukluk grubuna giren kişi sayısı Avrupalı Amerikalılara göre 2,2 kat fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer olarak da eğitim düzeyi ile MMT puanları arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Kognitif bozukluk ile fonksiyonel bozukluğun örtüştüğünü gördükleri çalışmada hem Meksikalı hem Avrupalı Amerikalılarda kognitif bozukluk grubunda olan kişilerin zaman kısıtlaması olan görevlerde daha kötü performans gösterdiğini saptamışlardır (25).

## 5.2. Mini Mental Test Puanları ile Oksidatif Stres Belirteçlerinin İlişkisi Üzerine Tartışma

65 yaş ve üstü hastalarda kognitif bozukluk ile tiol-disülfid homeostazisi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızda native tiol, toplam tiol ve disülfid değerleri; MMT puanlarıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Bu da bize kognitif bozulma arttıkça oksidasyonun azaldığını gösterir. Aynı zamanda gruplar arası kıyaslandığında da kognitif bozukluk grubunda toplam tiol ve disülfid değerleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Fakat bu durumdan native tiol değerleri etkilenmemiştir. Bu durum; bileşiklerin birbirinin türevi olması itibariyle toplam tiol ve disülfid değerlerinin belirgin artmasından ileri gelmektedir.

Gümüşiayla ve arkadaşları Alzheimer hastaları ile yaptıkları çalışmada Alzheimer hastaları ile kontrol grubunu kıyasladıklarında toplam tiol ve native tiol değerleri hasta olan grupta anlamlı düzeyde düşük çıkmış; disülfid değerleri için belirgin bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda MMT puanları ile toplam tiol, native tiol ve disülfid değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmışken Gümüşiayla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MMT puanları ile toplam tiol, native tiol ve disülfid değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (26).

Yaş ile Disülfid/Native Thiol oranı arasında anlamlı negatif ilişki saptamamız tiol redox potansiyellerindeki değişikliğin yaşlanmaya bağlı değişikliklerin bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Paredes ve arkadaşlarının yapmış olduğu şempanze (Pan troglodytes) ve rhesus maymunlarında (Macaca mulatta) plazma glutatyon ve redoks potansiyellerinin oksidasyonu ile ilgili yaşa bağlı değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında erkek ve dişi şempanzelerde, plazma Glutatyon ve total Glutatyon konsantrasyonunda ve aynı zamanda Glutatyon-disülfid redox potansiyelinin oksidasyonunda yaşa bağlı benzer düşüşler saptamışlardır (27).

Bununla birlikte Soysal ve arkadaşlarının oksidatif stres belirteçleri ile yaşlılarda düşkün ve sağlıklı kişilerin kıyaslandığı çalışmaların sistematik derlemesini yaptıkları çalışmada; yaşlı popülasyon içerisinde düşkün grupta oksidatif stres

değerlerin daha yüksek, antioksidan parametrelerinin de daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (28).

Ailesel İngiliz Demansı ve Ailesel Danimarkalı Demansı, Alzheimer Hastalığına çok benzeyen ve dominant kalıtılan iki nörodejeneratif hastalığın patogenezi; BRI2 proteinini kodlayan genin mutasyonuna bağlanmıştır. Mutasyona uğramış BRI2 proteininin parçalanması sonucu ortaya çıkan ABri ve Adan peptidlerinin hasta kişilerin beyinde biriktiği gözlenmiştir. Tsachaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRI2 proteinin disülfid bağları ile dimerize olduklarını, sistein- disülfid köprüleri ile hücre membranında yer aldıklarını bulmuşlardır. Aynı zamanda BRI2 dimerlerinin fare beyinde de yer aldığını ortaya koymuşlardır (29). Bu çalışma da bize kognitif bozukta disülfid ölçümünün beyinde yer alan proteinlerin işlevleri hakkında fikir verebilme ihtimalini düşündürmüştür.

Bu fikri destekler nitelikte Cumming ve arkadaşlarının ‘Amiloid-beta proteini, Alzheimer hastalığında disülfid bağ oluşumunu ve GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) enziminin agregasyonunu indükler’ hipotezini araştırdıkları çalışmalarında, GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) enziminin disülfid bağ oluşumunun ve daha sonraki protein agregat formasyonunun Alzheimer Hastalığının patofizyolojisine uygun olabileceği sonucuna varmışlardır (30).

Bizim çalışmamızın sonuçları ve örneklerini verdiğimiz oksidatif stresin patogenezinde yer tuttuğu kognitif bozukluk çalışmaları, tedavide de Thiol-Diülfid mekanizmalarına yönelik çalışmaların yapılması gerekliliği sonucunu ortaya koymaktadır. Bir örneği olarak Ansari ve arkadaşları Trisiklodekan-9-il-ksantojenat (D609) gibi in vivo ve in vitro antioksidan özelliklere sahip bir molekül üzerinde yaptıkları çalışmalarında; D609’un glutasyonu taklit ettiğini ve serbest bir tiyol grubu ve oksidasyon oluşturan bir disülfid yapısına katıldığını belirtmişlerdir. D609’u yeniden üretimi sonrası in vivo uygulamasının amiloid beta-peptid ve diğer oksidatif stresörler tarafından indüklenen gerbil beyin mitokondrilerinin korunmasını sağladığını bulmuşlardır (31).

İskemi Modifiye Albümin değeri ile MMT puanları arasında belirgin düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda kognitif bozukluk grubu ile normal grup karşılaştırıldığında kognitif bozukluk grubunda IMA daha yüksek bulunmuş ve

anlamli farklilik gözlenmiştir. Bu sonuç kardiyak iskemiye saptamak için bulunan bu belirtecin oksidatif stres ve serebrovasküler hasarın da yer aldığı Demans patogenezinde etiyolojik nedeni belirlemek adına bir araç olarak kullanılabilceği düşüncesini doğurmaktadır. Aynı zamanda oksidatif stres belirteçlerimizle birlikte IMA değerinin de yükselmesi IMA'nın oksidatif stres belirteci olarak kullanılabilceği sonucunu desteklemektedir.

Can ve arkadaşlarının Alzheimer hastalığında iskemi modifiye albümin ve plazma oksidatif stres belirteçlerini araştırdıkları çalışmalarında bizim çalışmamızın sonucuna benzer olarak IMA düzeylerini ve plazma oksidatif stres belirteçlerini Alzheimer hastalarında daha yüksek saptamışlardır (32)

Bizim çalışmamızı destekler şekilde Costa ve arkadaşlarının serebrospinal sıvı (BOS) ve plazma sıvıları ile yaptıkları çalışmada; Alzheimer hastalarında, BOS albümin oksidasyonu sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde artmışken -20 kat kadar plazmada da daha küçük miktarda artış olduğunu bulmuşlardır. Alzheimer hastalarında BOS albümin plazmada olduğundan çok daha fazla okside olmuş ancak bu etki sağlıklı kontrollerde gözlenmemiştir. Albumin oksidasyonunun ve kognitif bozuklukta rolünün daha fazla araştırmayı hak ettiğini göstermektedir (33).

Ellidağ ve arkadaşlarının kronik iskemik kalp yetmezliğinde oksidatif stres ve iskemi-modifiye albümin düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında bizim çalışmamızın sonucuna benzer olarak hastalıklı grupta hem oksidatif stres belirteçlerini ve hem IMA değerini belirgin yüksek bulmuşlardır. Diğer yandan oksidatif stresin kronik iskemik kalp yetmezliğinde hipoalbümineminin gelişiminde önemli bir faktör olabileceği sonucuna varmışlardır (34).

Can ve arkadaşlarının akut iskemik inme olgularında serum myelin basic protein (MBP) ve iskemi modifiye albümin (IMA) düzeylerinin erken tanıdaki yerini araştırdıkları çalışmalarında akut iskemik inme olgularında serum IMA düzeylerinin yükseldiğini ve IMA düzeyleri ile iskemik doku hacmi ile arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (35). Bu çalışma bize kognitif bozuklukta IMA değerinin serebrovasküler hasar ile de anlamlı ilişkisi sonucunu ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızda Ferroksidaz değerleri ile MMT puanları arasında herhangi ilişki bir bulunamadı. Bu durum ferroksidaz düzeylerinin bakır eksikliği, hepatik metabolizma gibi sistemik durumlardan etkilenmesinden ileri gelebilir. Benzer olarak



Cervellati ve arkadaşlarının hafif bilişsel bozukluk, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve vasküler demansı olan yaşlı hastalarda paraoksonaz-1 ve ferroksidaz aktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında ferroksidaz düzeyleri ile gruplar arasında herhangi bir farklılık bulamamışlardır (15).

Buna rağmen Park ve arkadaşlarının serum bakır ve seruloplazmin düzeylerini Alzheimer hastalarında araştırdıkları çalışmalarında seruloplazmin ve serum bakır düzeylerinin Alzheimer hastalarında daha yüksek olduğunu, serumbakır düzeyleri ile kognitif yeteneklerin negatif korelasyon gösterdiğini ayrıca Alzheimer hastalarında seruloplazmin yapısının defektif olabileceği sonucuna varmışlardır (36).

Çalışmamızda Myeloperoksidaz ile MMT puanları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte Tzikas ve arkadaşlarının Alzheimer hastaları ile sağlıklı yaşlı kişiler arasında Myeloperoksidaz düzeylerini kıyasladıkları çalışmalarında Alzheimer hastalarında Myeloperoksidaz düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca Myeloperoksidaz ile plazma amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ) 1-42 ve plazma amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ) 1-42 / 1-40 oranı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (37).

Brigette ve arkadaşlarının MPO düzeylerini Alzheimer hastalarında sağlıklı grupla kıyasladığı ve MMT puanları ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında bizim çalışmamızın sonucunun aksine MMT puanları ile MPO düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Aynı zamanda Alzheimer hastalarında MPO düzeylerini daha düşük bulmuşlardır (38).

Ayrıca Miyeloperoksidaz genindeki (MPO) bir polimorfizm daha önce Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Myeloperoksidaz G-463A geninin polimorfizminin Alzheimer hastalığında araştırıldığı ApoEurope çalışmasında 265 vakada MPO G-463A ve apoE polimorfizmi çalışılmıştır. Kadınlarda MPO genotipi ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat erkeklerde MPO polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumu MPO'nun G-463A polimorfizmi, cinsiyete özgü bir şekilde Alzheimer hastalığı ile istatistiksel olarak ilişkili olmasına rağmen, güncel bir meta-analizde de kanıtlandığı üzere, P değerinin düşük olması ( $p=0.034$ ) nedeniyle Alzheimer hastalığında MPO geninin nedene yönelik etkisine işaret etmemektedir olarak yorumlamışlardır (39).

## 6.SONUÇ

Geriatric popülasyonun önemi ülkemizde ve dünyada her geçen gün daha da artmaktadır. Kognitif bozukluk patogenezini açıklayacak çalışmalar erken tanı, tedavi yaklaşımlarını ve koruyucu yaklaşımları daha da şekillendirecektir.

65 yaş ve üstü hastalarda kognitif bozukluk ile oksidatif stres biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmanın sonucunda thiol/disülfid ve iskemi modifiye albümin biyobelirteçleri hakkında önemli sonuçlar elde ettik. Erel ve arkadaşlarının yeni bir yöntemle buldukları thiol/disülfid oksidatif stres biyobelirtecinin kognitif bozukluk için kullanılabilceği sonucunu ortaya koyduk.

İskemi modifiye albümin hem iskemi hem de oksidatif stresi yansıtan bir belirteç olarak; kognitif bozukluk düzeyi ile olan korelasyonu, IMA'nın kognitif bozukluk için kullanılabilcek bir oksidatif stres biyobelirteci olduğu neticesinin yanı sıra kognitif bozukluk patogenezinde, iskemiye bağlı serebrovasküler hasarı da ortaya koymaktadır.

Bu biyobelirteçlerin kognitif bozulmanın erken teşhis, etkin tedavi başlangıcı ve güvenilir hastalık takibinde klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla kullanılabilceğini düşünüyoruz.

Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Obezite ve Diabetes Mellitus da dahil olmak üzere orta yaştaki risk faktörleri geç yaşta Demans riskini arttırmaktadır. IMA-kognitif bozukluk korelasyonu bu literatür bilgisini desteklemektedir. Bu da orta yaşta maruz kalınan risk faktörlerinin önemini göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda diğer bir önlenbilir risk faktörü olarak eğitim düzeyi ile kognitif bozukluk arasındaki negatif ilişkiyi saptamış olmamız toplumun eğitim düzeyinin yükseltilmesi gerekliliğini vurgulamış oldu. Ayrıca yüksek öğrenim sahibi olmayan kişilerin kognitif aktivitelerinin artırılması için sosyal etkinliklere katılımın teşvik edilmesine yönelik uygulamalar düzenlenmelidir.

Oksidatif stresin ve iskemik serebrovasküler hasarın kognitif bozukluktaki yerinin vurgulandığı çalışmamızın sonucunda oksidatif stres ve antioksidan çalışmalarının genişletilmesini, kognitif bozukluk riskini arttırdığından kronik sistemik hastalıkların önlenmesi için koruyucu hekimlik çalışmalarının artırılmasını önermekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. İstatistiklerle Yaşlılar, 2017. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. 2018;27595.
2. WHO. WHO Dementia 2017 pp: Fact sheet Updated September 2017 2017.
3. Lök N, Öncel S, Özer Z, Buldukoğlu K. Türkiye'de Demans Bakımında Kurumsal Hizmetler. Psikiyatride Guncel Yaklasimler-Current Approaches in Psychiatry.9(4):464-73.
4. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. Experimental neurobiology. 2015;24(4):325-40.
5. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry. 2014;47(18):326-32.
6. Gürvit İH. Kognitif Bozuklukların Ayırıcı Tanısına Algoritmik Yaklaşım 2014. <http://www.noroloji.org.tr/menu/34/tani-ve-tedavi-rehberi> 16/07/2018.
7. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. Nature Reviews Neurology. 2014;10:634.
8. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. Clinics in geriatric medicine. 2014;30(3):421-42.
9. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(7).
10. Lam V, Hackett M, Takechi R. Antioxidants and Dementia Risk: Consideration through a Cerebrovascular Perspective. Nutrients. 2016;8(12).
11. García-Blanco A, Baquero M, Vento M, Gil E, Bataller L, Cháfer-Pericás C. Potential oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. Journal of the Neurological Sciences. 2017;373:295-302.
12. Schrag M, Mueller C, Zabel M, Crofton A, Kirsch WM, Ghribi O, et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. Neurobiology of disease. 2013;59:100-10.
13. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Acute Coronary Syndrome: The Case for Revising the Concept of “N-Terminal Modification” to “Fatty Acid Occupation” of Albumin. Disease Markers. 2017;2017.
14. Duce JA, Tsatsanis A, Cater MA, James SA, Robb E, Wikke K, et al. An iron-export ferroxidase activity of  $\beta$ -amyloid protein precursor is inhibited by zinc in Alzheimer's Disease. Cell. 2010;142(6):857-67.
15. Cervellati C, Romani A, Bergamini CM, Bosi C, Sanz JM, Passaro A, et al. PON-1 and ferroxidase activities in older patients with mild cognitive impairment, late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2015;53(7):1049-56.

16. Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Tsounis D, Angelidis C, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13(2):115-38.
17. Ray RS, Katyal A. Myeloperoxidase: Bridging the gap in neurodegeneration. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;68:611-20.
18. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-81.
19. Babacan-Yıldız G, Ur E, Kolukısa M, Işık AT, Gürsoy E, Kocaman G, et al. Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Testin (MMSE-E) Türk Toplumunda Alzheimer Hastalığı Tanısında Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2015.
20. Bostancı N, Akkuş Y. Investigation of depression and cognitive functions in the elderly in kars2016. 113-21 p.
21. Keskinoglu P, Giray H, Picakcife M, Bilgic N, Ucku R. The prevalence and risk factors of dementia in the elderly population in a low socio-economic region of Izmir, Turkey. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2006;43(1):93-100.
22. Diker J, Etiler N, Yıldız M, Şeref B. Altmış beş yaş üzerindeki kişilerde bilişsel durumun günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi ve demografik değişkenlerle ilişkisi: Bir alan çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2001;2(2):79-86.
23. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Plassman BL, Norton MC, Wyse BW, Breitner JCS, et al. An Adaptation of the Modified Mini-Mental State Examination: Analysis of Demographic Influences and Normative Data: The Cache County Study. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2002;15(1):28-38.
24. Maki N, Ikeda M, Hokoishi K, Nebu A, Hirono N, Tanabe H. [Japanese version of the Short-Memory Questionnaire and Mini-Mental State Examination in relation to demographic variables: community survey of elderly healthy residents in Nakayama, Japan]. *No to shinkei = Brain and nerve*. 1999;51(3):209-13.
25. Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(5):538-48.
26. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta neuropsychiatrica*. 2016;28(6):315-20.
27. Paredes J, Jones DP, Wilson ME, Herndon JG. Age-related alterations of plasma glutathione and oxidation of redox potentials in chimpanzee (*Pan troglodytes*) and rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2014;36(2):719-32.
28. Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, Fernandes BS, Solmi M, Schofield P, et al. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas*. 2017;99:66-72.

29. Tsachaki M, Ghiso J, Rostagno A, Efthimiopoulos S. BRI2 homodimerizes with the involvement of intermolecular disulfide bonds. *Neurobiology of aging*. 2010;31(1):88-98.
30. Cumming RC, Schubert D. Amyloid-beta induces disulfide bonding and aggregation of GAPDH in Alzheimer's disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19(14):2060-2.
31. Ansari MA, Joshi G, Huang Q, Opii WO, Abdul HM, Sultana R, et al. In vivo administration of D609 leads to protection of subsequently isolated gerbil brain mitochondria subjected to in vitro oxidative stress induced by amyloid beta-peptide and other oxidative stressors: relevance to Alzheimer's disease and other oxidative stress-related neurodegenerative disorders. *Free radical biology & medicine*. 2006;41(11):1694-703.
32. Can M, Varlibas F, Guven B, Akhan O, Yuksel GA. Ischemia modified albumin and plasma oxidative stress markers in Alzheimer's disease. *European neurology*. 2013;69(6):377-80.
33. Costa M, Horrillo R, Ortiz AM, Pérez A, Mestre A, Ruiz A, et al. Increased Albumin Oxidation in Cerebrospinal Fluid and Plasma from Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(4):1395-404.
34. Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, Cekin Y. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox report : communications in free radical research*. 2014;19(3):118-23.
35. Can S, Akdur O, Yildirim A, Adam G, Cakir DU, Karaman HI. Myelin basic protein and ischemia modified albumin levels in acute ischemic stroke cases. *Pakistan journal of medical sciences*. 2015;31(5):1110-4.
36. Park JH, Lee DW, Park KS. Elevated serum copper and ceruloplasmin levels in Alzheimer's disease. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*. 2014;6(1):38-45.
37. Tzikas S, Schlak D, Sopova K, Gatsiou A, Stakos D, Stamatelopoulos K, et al. Increased myeloperoxidase plasma levels in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;39(3):557-64.
38. Schreitmüller B, Laske C, Stransky E, Stellos K. Increased myeloperoxidase (MPO) plasma levels in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(4):P235.
39. Leininger-Muller B, Hoy A, Herbeth B, Pfister M, Serot J-M, Stavljenic-Rukavina M, et al. Myeloperoxidase G-463A polymorphism and Alzheimer's disease in the ApoEurope study. *Neuroscience Letters*. 2003;349(2):95-8.

## 8. EKLER

### Ek 1: STANDARDİZE MİNİ 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 gündeysiniz ..... ( )  
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)

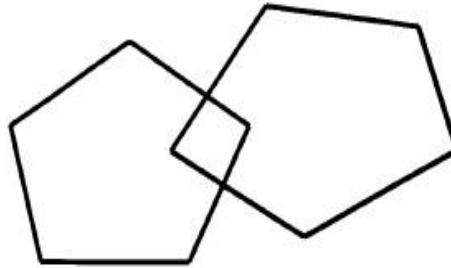
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın  
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )  
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)  
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.  
Her doğru işlem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



## EK-2 MMSE-E

### Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test (SMMT-E)

Ad/Soyad : ..... Aktif Kullanılan El : .....

Yaş : ..... Cinsiyet : ..... Tarih : .....

Eğitim (Yıl) : ..... Toplam Puan : .....

#### YÖNELİM (Toplam Puan 10)

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Hangi gündeyiz?

Şu anda sabah mı, öğle 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)

#### KAYIT BELLEĞİ (Toplam Puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim 3 kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.  
(Masa, Bayrak, Elbise ) (20 sn süre tanınır, her doğru kelime için 1 puan verilir)

#### DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam Puan 5)

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

#### HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.  
(Masa, Bayrak, Elbise) (Her doğru kelime için 1 puan verilir)

**LİSAN** (Toplam Puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin adı nedir? (saat, kalem)

(20 sn süre tanınır, her doğru kelime için 1 puan verilir, toplam puan 2)

b) Şimdi sizi 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.)

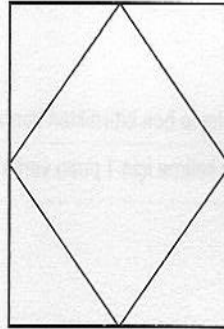
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)

d) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığımı aynısını yapın. (Gözlerinizi kapatın)

(Doğru işlem için 1 puan verilir)

e) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin. (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dak. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir)



Notlar:



ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 171

25.06.2018

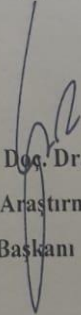
KONU :25.06.2018 Tarih ve 142 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: **Dr. Öğr. Üyesi Kamile SILAY**  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ve Geriatri

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “65 Yaş Ve Üstü Hastalarda Kognitif Bozukluk İle Tiyol-Disülfid Homeostazisi Arasındaki İlişki” isimli **Dr Tuğba TAŞKESEN**’ in tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun **25.06.2018** tarih ve **142** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan “İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimini gerekmektedir. Gerekli bildirim yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

  
Yrd. Doç. Dr. Halil KARA  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul  
Başkanı