

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA İNFLAMASYON VE
OKSİDATİF STRES GÖSTERGESİ OLARAK GALEKTİN 3'ÜN
ROLÜ

Dr. Gürkan GÜNER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2015

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA İNFLAMASYON VE
OKSİDATİF STRES GÖSTERGESİ OLARAK GALEKTİN 3'ÜN
ROLÜ**

**Dr. Gürkan GÜNER
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Burcu Balam YAVUZ**

**ANKARA
2015**

TEŞEKKÜR

Tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz'a ayırdığı değerli zamanı ve sağladığı destek için teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimimiz süresince bizlere her türlü konuda destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sürecinde ve tez çalışması boyunca desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran, Prof. Dr. Meltem Halil, Doç. Dr. Yusuf Yeşil, Yard. Doç. Dr. Mehmet Emin Kuyumcu olmak üzere tüm Geriatri ailesine teşekkür ederim.

Tezime hasta toplarken yaptıkları katkılardan dolayı Uzm.Dr. M. Cemal Kızıllarlıoğlu'na, Uzm. Dr. Mustafa Kemal Kılıç'a, Uzm. Dr. Hacer Varan'a; nöropsikiyatrik testlerin yapılmasında yardımcı olan Uzm. Psikolog Aykut Sağır'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın temel konusu olan galektin-3 düzeylerinin ölçülmesinde desteklerini esirgemeyen başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Filiz Akbıyık'a ve tüm biyokimya laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Galektin-3 kitinin temini için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin vermiş olduğu proje desteğine teşekkür ederim.

Son olarak da; bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme, gösterdiği sabır ve verdiği her türlü destek için eşim Dr. Duygu Demirtaş Güner'e teşekkür ederim.

ÖZET

Güner G, Alzheimer Hastalığı'nda İnflamasyon ve Oksidatif Stres Göstergesi Olarak Galektin-3'ün Rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2015.

Alzheimer Hastalığı (AH), santral sinir sisteminin nörodejeneratif bir hastalığı olup, demansın da en sık nedenidir. İnflamasyon, ileri yaşta kognitif gerilemenin ve demansın gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Galektin-3, fibrozis, anjiogenezis, apoptozis ve immün aktivasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir protein olup en önemli rolü akut ve kronik inflamasyondadır. Bu çalışmanın amacı galektin-3'ün AH patogenezindeki inflamasyonun bir göstergesi olup olmadığının ve bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 44 Alzheimer hastası ve 44 normal kognitif fonksiyonlu olmak üzere toplam 88 hasta alınmıştır. Akut veya kronik infeksiyon tanısı olan, galektin-3 düzeyini etkileyebileceği gösterilmiş olan kronik hastalıklara (kronik inflamatuvar hastalıklar) sahip olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Tüm hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve nöropsikiyatrik testler uygulanmıştır. Serum galektin-3 düzeyleri çalışılmıştır. Analizler sonucunda Alzheimer Hastalığı grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (AH 7,53 [2,22-16,19], kontrol 7,02 [1,87-20]; (p=0,443)). Global Detoriasyon Skalası (GDS) evrelemesine göre orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeyleri erken evredeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (orta-şiddetli evre 10,42 [6,29-13,59], hafif-orta şiddette evre 7,09 [2,22-16,19]; p=0,032). Galektin-3 düzeyi ile Sayı Menzili İleri (r= -0,216 p=0,043) ve geri (r= -0,233 p=0,029) testi arasında ters yönde, düşük kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışma, AH'nin patogenezinde önemli bir yeri olduğu düşünülen inflamasyon ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak galektin-3'ün rolünü desteklemektedir. Ayrıca galektin-3 hastaların serumundan kolayca çalışılması sayesinde AH'de kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ancak bu konunun prospektif kohort çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı; biyobelirteç; galektin-3; inflamasyon; oksidatif stres

ABSTRACT

Guner G, The Role of Galectin-3 As An Indicator of Inflammation and Oxidative Stress In Alzheimer's Disease, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2015

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disorder of central nervous system and most common cause of dementia. Inflammation plays an important role in the development of cognitive decline and dementia in the old age. Galectin-3 is a multifunctional protein implicated in a variety of biological processes including fibrosis, angiogenesis, apoptosis, and immune activation but, the best known role for galectin-3 is in acute and chronic inflammation. The aim of this study was to investigate whether galectin-3 can be an indicator of inflammation in Alzheimer's Disease pathogenesis and a feasible biomarker of the disease.

In this cross-sectional study, following geriatric comprehensive assessment and cognitive assessment, 44 AD patients and 44 control patients with normal cognitive status aged 65 years and over admitted to the outpatient clinic of the Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, at Hacettepe University Hospital were enrolled. Patients who had acute or chronic infection or chronic diseases that can affect galectin-3 levels (chronic inflammatory diseases) were excluded. The comprehensive geriatric assessment tests and neuropsychiatric tests were performed to all patients. Serum galectin-3 levels were measured. Analyses revealed that galectin-3 level of Alzheimer's Disease group was higher than the control group. However, it was not statistically significant (AD: 7.53 [2.22-16.19], control 7.02 [1.87-20]; (p=0.443)). According to Global Deterioration Scale (GDS) the galectin-3 levels of patients in moderately severe dementia group (GDS stage 6) were significantly higher than the patients in early dementia group (moderately severe dementia group 10.42 [6.29-13.59], early-moderate dementia group 7.09 [2.22-16.19] p=0.032). There was a significant weak negative correlation between galectin-3 levels and the Digit Span Forward (r=-0.216 p=0.043) and Backward (r=-0.233 p=0.029) tests.

This study suggests that galectin-3 potentially plays an important role as an indicator of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. Besides, galectin-3 is measured easily in patient's serum so it could be a potential candidate as a biomarker for Alzheimer's Disease. However, further and larger prospective studies are needed to clarify the association.

Key Words: Alzheimer Disease; biomarker; galectin-3; inflammation; oxidative stress

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	4
2.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın Tanımı ve Tarihçesi	4
2.1.2. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Alzheimer Hastalığı'nın Etiyolojisi, Risk ve Koruyucu Faktörler	6
2.1.4. Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi ve Patofizyolojisi	10
2.1.5. Alzheimer Hastalığı'nda Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Rolü	13
2.1.6. Alzheimer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri	14
2.1.7. Alzheimer Hastalığı'nda Klinik	20
2.1.8. Alzheimer Hastalığı'nda Tedavi	22
2.2. Galektinler	26
2.2.1. Galektin-3	27
2.2.2. Galektin-3 Fonksiyonları ve Klinik Önemi	27
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi	30
3.2. Geriatrik Değerlendirme ve Testler	30
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	31
3.3.1. Serum Galektin-3 Düzeyinin Ölçülmesi.....	31
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	31
3.5. Etik Kurul Onayı	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR	51

EKLER

EK-1: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi

EK-2: LAWTON-BRODY Enstrumental Günlük Yaşam Aktivite Skalası

EK-3: Mini Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form

EK-4: Mini Mental Test

EK-5: Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-Kısa Form

EK-6: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR)

EK-7: Global Detoriasyon Skalası (GDS)

EK-8: Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği

EK-9: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)

EK-10: İz Sürme Testi A

EK-11: İz Sürme Testi B

EK-12: Sayı Menzili Testi

EK-13: Kategorik Akıcılık Testi

KISALTMALAR

AAMI	: Yaşla ilintili bellek bozukluğu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AH	: Alzheimer Hastalığı
AICD	: Amiloid intraselüler domeni
A β	: Amiloid beta peptidi
AP	: Amiloid plaklar
APP	: Amiloid prekürsör protein
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDR	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
CRD	: Karbonhidrat tanıma alanı
DAD	: Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği
DM	: Diabetes Mellitus
DSM- IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition
EURODEM	: European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia
GDS	: Global Detoriasyon Skalası
HKB	: Hafif kognitif bozukluk
KATZ GYA	: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri
Lawton-Brody EGYA	: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
MAP	: Mikrotübül asosiye protein
MOCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MMSE	: Mini Mental Durum Değerlendirme Ölçeği
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NFY	: Nörofibriler yumaklar

NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PET	: Pozitron emisyon tomografi
sAPP α	: Çözülebilir amiloid prekürsör protein α
sAPP β	: Çözülebilir amiloid prekürsör protein β
TAPS	: Turkish Alzheimer's Prevalance Study

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (Cinsiyet).....	33
Şekil 4.2. Çalışma Gruplarına Göre Galektin-3 Düzeyi	39
Şekil 4.3. GDS (Global Detoriasyon Skalası) Evrelerine Göre Galektin-3 Düzeyi...	40

TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1. Alzheimer Hastalığı'nda Rol Oynayan Faktörler.....	10
Tablo 2.2. Alzheimer Nöropatolojisi	14
Tablo 2.3. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Tanı Kriterleri	17
Tablo 2.4. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	18
Tablo 4.1. Demografik Özellikler	34
Tablo 4.2. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Komorbiditeleri	34
Tablo 4.3. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Geriatrik Sendromları	35
Tablo 4.4. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Nöropsikiyatrik Testlerinin Sonuçları	36
Tablo 4.5. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri	37
Tablo 4.6. Galektin-3'ün Kognitif Testlerle Korelasyon Düzeyi	38
Tablo 4.7. Alzheimer Hastalığı ve Kontrol Grubunun Galektin Düzeyleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans; öğrenme, bellek, yönelim, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. Alzheimer Hastalığı tüm demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır [1]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde 5.5 milyon, dünya çapında 35 milyondan fazla insana Alzheimer tanısı konmuştur; hastalık tanı anından sonra 3-9 yıl içerisinde ölüme sebep olabilmektedir. Alzheimer Hastalığı'nda en önemli risk faktörü yaştır. Hastalığın insidansı 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlanmakla birlikte, bir yılda 65 yaş üzeri 100.000 kişiden 1275' i yeni tanı almaktadır [2].

Alzheimer Hastalığı'nın patolojisi beyin atrofisi, beta amiloid peptid (A β) içeren nöritik plakların oluşumu, hiperfosforile tau protein içeren nörofibriler yumaklar (NFY) ile karakterizedir [3]. Oksidatif stres de patogeneze önemli bir rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin birikimi belirli beyin bölgelerinde başta mitokondri olmak üzere majör hücre komponentlerine zarar vermektedir [4]. İnflamasyon Alzheimer patogenezinde önemli bir role sahiptir. Aktive mikroglia ve reaktif astrositler fibriller plaklara yerleşirler ve biyokimyasal belirteçlerinin düzeyi artar. Başlangıçta fagositik mikroglia beta-amiloid proteini yutar ve parçalar. Kronik olarak aktive olmuş mikroglia kemokin salınımı sonrasında sitokin kaskadını başlatır. Fibriller A β ve glial aktivasyon sonucu klasik kompleman yolağı aktive olur. Stimule olmuş astroglialardan hastaların kliniğinin hem kötüleşmesine hem de düzelmesine yol açabilen akut faz reaktan salınımı olur [2].

Mevcut durumda Alzheimer Hastalığı'nın tanısı klinik ve kognitif değerlendirme, nöropsikiyatrik testler ve diğer demans nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır. Hastalığın ilerleyici olması ve semptomların şiddetinin artması tanıyı desteklemektedir, ancak kesin tanı otopside karakteristik patolojik beyin lezyonlarının, amiloid plakların (AP), NFY'lerin izlenmesi ile mümkün olmaktadır. Erken tedavi ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmemesine rağmen hastalığı erken evrede yakalamak mevcut durumda güçtür. Bu klinik ihtiyaç Alzheimer Hastalığı'nın erken evrede tanı almasında, diğer demans nedenlerinden ayrılmasında kullanılabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur [5].

Galektinler, hayvan lektin ailesinin beta-galaktozidaz afinitesi olan bir üyesidir. Galektinler, lektin-karbonhidrat etkileşimi sayesinde hücre yüzeyi ve ekstraselüler matriks glikoproteinleri ile etkileşime geçmektedir. Bu sayede hücre büyümesini kolaylaştırmakta, hücre sağ kalımını arttırmakta, hücre adezyonunu düzenlemekte ve hücre migrasyonunu indüklemektedir [6, 7]. Galektin-3 (Gal-3) galektin ailesinin bir üyesidir. Karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içerisinde beta galaktozidaz artıklarına afinitesi olan korunmuş bir dizi ile karakterizedir. C-terminal kısmı (örneğin CRD) globuler bir yapı oluşturan 130 amino asitten oluşmaktadır, karbonhidrat bağlanma kısmını barındırmaktadır ve galektin-3'ün lektin aktivitesinden sorumludur. N-terminal kısmı ise 110-130 aminoasitten oluşmakta ve galektin-3'ün diğer galektinlerden ayrılmasında rol almaktadır [8].

Galektin-3 birçok hücre ve dokuda bulunmaktadır. Makrofaj migrasyonu, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi gibi birçok görevde rol almaktadır [6]. Ancak galektin-3'ün en önemli rolü akut ve kronik inflamasyondadır [9-11]. Çünkü galektin-3 saptanmayan farelerde artmış inflamatuvar hücre sayısı ile birlikte azalmış bir inflamatuvar bir yanıt vardır [12]. İnflamasyon, ileri yaşta kognitif gerilemenin ve demansın gelişmesinde önemli bir role sahiptir [13]. Farelerde galektin-3'ün beyinde reglatuvar bir role sahip olduğu gösterilmiştir. İnme geçirenlerde galektin-3'ün mikroglyal hücreler tarafından fazla salındığı, nöronal hasardan sonra galektin-3'ün upregüle olduğu saptanmıştır. Galektin-3 saptanmayan farelerde beyin özellikle hipokampus ve striatum bölgelerinde olmak üzere iskemik hasardan korunma saptanmıştır [14].

Galektin-3 fibrozis, angiogenesis, apoptozis ve immün aktivasyon gibi Alzheimer Hastalığı gelişimiyle de ilişkisi bulunan birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir proteindir. Xuexin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada galektin-3 Alzheimer hastalarının serumunda belirgin artmış olarak saptanmıştır [8]. Bu çalışma incelendiğinde hasta sayısının az olması, galektin-3 düzeyini etkileyebilecek hastalıkların dışlanmaması nedeniyle Alzheimer Hastalığı ve galektin-3 ilişkisinin daha net açıklanabilmesi adına ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmaktadır.

Alzheimer Hastalığı demansın en sık nedeni olması ve yaşlanan popülasyonda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olması

nedeniyle önem arz etmektedir. Mevcut durumda elimizdeki tedavilerle hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmektedir, bu yüzden erken tanı çok önemlidir. Alzheimer Hastalığı'nın erken tanısı, Alzheimer dışı demansın dışlanması gibi amaçlarla biyobelirteçler araştırılmaktadır. Galektin-3'ün beyinde özellikle hipokampus bölgesinde olmak üzere regülatuar fonksiyonlara sahip olması, galektin-3'ün ayrıca kognitif fonksiyonlarda da rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar dikkatle incelendiğinde ilgili patofizyolojik sürecin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri Alzheimer hastalarının geriatrik değerlendirme testleri eşliğinde değerlendirilerek serum galektin-3 düzeyi ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın Tanımı ve Tarihçesi

Alzheimer Hastalığı (AH) tüm demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır [1]. Alzheimer Hastalığı ilk kez 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. İlerleyici bilinç kaybı, halüsinasyon ve delüzyonlar, kişilik değişikliği ve konuşma bozukluğu gibi klinik özellikleri olan 51 yaşındaki “Auguste D.” adlı hastayı takip eden Alzheimer, hastanın klinik özelliklerini tanımlamıştır ardından da oluşan makroskopik ve mikroskopik değişiklikleri detaylı olarak tarif etmiştir. Daha sonra Emil Kraepelin tarafından kliniko-patolojik özellikleri ile ayrıntılı olarak tanımlanan bu tabloya Alzheimer’ın adı verilmiştir [15, 16].

Alzheimer Hastalığı, merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, insidi başlangıçlı, yavaş seyirli bir tempoyla neokortikal tutulumun da katılmasıyla diğer kognitif işlevlerin de bozulduğu bir demans sendromudur [17].

Nörodejeneratif bir hastalık olan AH, vakaların büyük bir kısmında yakın bellek bozukluğu ile başlar. İlerleyen dönemde dil, görsel-uzaysal fonksiyonlar, yürütücü işlevler, dikkat ve praksi gibi kognitif fonksiyon bozuklukları neticesinde çeşitli davranış bozuklukları ve nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkmakta ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar kliniğe eklenmektedir [18].

Ajitasyon, depresyon, hezeyanlar ve halüsinasyonlar gibi davranışsal değişiklikleri genellikle hastalığın orta evresinden itibaren ortaya çıkmakla birlikte hastalığın seyri sırasında herhangi bir dönemde de ortaya çıkabilir. Bellek bozukluğu başlangıçta öğrenememe ve yeni hafıza oluşturmama şeklinde olup uzak hafıza göreceli olarak korunmuştur. Devamlı aynı soru tekrar tekrar sorulabilir. İleri dönemlerde uzak hafıza da bozulur. Lisan bozukluğu, kelime bulmakta zorlanma, yanlış kelime veya yerine kelime söyleme şeklindedir. Özellikle orta evreden itibaren yol ve yön bulma, alışveriş, televizyon-radyo takip etme, yemek yapma, para hesabı, ev ve işle ilgili sorunları çözme, elbise seçme, kitap okuma ve randevuları hatırlama gibi günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar vardır [17].

Alzheimer Hastalığı'nın klinik tanısı klinik değerlendirme, nöropsikiyatrik testler ve tanı kriterlerinin kullanılması ve demansa yol açabilecek diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile yapılmaktadır. Bununla birlikte kesin tanısı ise ancak postmortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür [19].

2.1.2. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi

Alzheimer Hastalığı demansın en sık nedenidir ve yaşlanan populasyonda morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. AH'nin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve AH dünya çapında büyüyen medikal, sosyal ve ekonomik bir problem olmaktadır [20].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında 65 yaş ve üzerinde 4,5 milyon Alzheimer hastası varken; bu rakamın 0,7 milyonu 65-74 yaş, 2,3 milyonu 75-84 yaş arasında, 1,5 milyonu da 85 yaş ve üzerindedir. 2050'de bu rakamın ABD'de 13,8 milyon, dünyada >100 milyon olacağı tahmin edilmektedir [21]. Alzheimer Hastalığı'nın 65 yaş üzeri global prevalansı %4,7'dir. Bölgesel olarak Afrika'da %2,6, Asya'da %4, Avrupa'da %6,2, ABD'de %6,9'dur. İnsidans yaş ile artmakla birlikte çalışmalara göre farklılık göstermektedir. 60 yaş üzerinde her 10 yılda bir insidans ikiye katlanmaktadır [22]. Yapılan bir metaanalizde AH insidansının 65-70 yaş arası 5/1000 civarında iken 85 yaş ve üzerinde 60-80/1000'lere çıktığı görülmektedir [23]. Cinsiyete göre insidans ve prevalansta az da olsa fark vardır. Toplumda AH'li kadın sayısı erkeklere göre daha fazladır, özellikle 85 yaş ve üzerinde yaşam beklentisi nedeniyle bu fark daha belirgindir [24].

Alzheimer Hastalığı yaşlılarda en sık ölüm nedenlerinden biridir. ABD'de yapılan gözlemsel bir araştırmada takip edilen 65 yaş ve üzeri 22.896 kişide ölümlerin %70' ine 15 hastalık sebep olmuştur. Alzheimer Hastalığı, kalp yetmezliğinden sonraki en sık 2. ölüm nedenidir [25].

Türkiye'den ilk geniş kapsamlı çalışma diyebileceğimiz İstanbul, Kadıköy'de gerçekleştirilen Turkish Alzheimer's Prevalence Study (TAPS) isimli prevalans çalışmasında 70 yaş ve üzerinde demans prevalansı %20, AH prevalansı ise %16 saptanmıştır. Bu yüzde ülkemizin demografik yapısına uygulandığında Türkiye'de 300.000-350.000 civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir [26].

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 1255 hastanın taranması neticesinde hastaların %8,2'sinde AH ve %4,8'inde Alzheimer dışı demans saptanmıştır. Demans tanısı alan tüm hastaların %67,3'ü AH tanısı almıştır [27].

2.1.3. Alzheimer Hastalığı'nın Etiyolojisi, Risk ve Koruyucu Faktörler

Alzheimer Hastalığı'ndaki etiopatolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Alzheimer Hastalığı için en önemli risk faktörü yaştır. Altmış beş yaşın üzerinde prevalans her 5 yılda bir 2 katına çıkmaktadır. 90 yaş ve üzerindeki kişilerde prevalans %50'nin üzerine çıkmaktadır [28, 29].

Yapılan birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu gösterse de bir risk faktörü olarak cinsiyet konusu tartışmalıdır. Alzheimer Hastalığı, özellikle ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülür. Yapılan metaanaliz çalışmalarında, AH'nin ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülmeye eğilimli olduğu ve kadınların erkeklere oranının 1.2/1 ile 1.5/1 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeni kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olması olabileceği gibi, beyinde bir nörotrofik faktör olarak işlev görmekte olan östrojenden menopoza sonrası yoksun kalınması da olabilir. Çünkü epidemiyolojik çalışmalarda menopoza sonrası dönemde östrojen replasmanı kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre demans prevalansının daha düşük olması bu varsayımı desteklemektedir [17, 30]. Dört ayrı prospektif Avrupa çalışmasının havuzlanmış verilerini analiz eden EURODEM araştırmasında kadın cinsiyetin 85 yaş ile birlikte bir risk faktörü olarak belirdiğini, 90 yaş üzerinde bu riskin daha da arttığını bildirilmiştir. Bununla birlikte Türkiye için konuşacak olursak TAPS çalışmasında da kadınlarda prevalans daha yüksek saptansa da cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür [26, 31].

Ailede demans hikayesi AH gelişimi için bir risk faktörüdür; birinci derece akrabasında demans olanlarda hastalık gelişimi riski %10-30 oranında fazladır. İki veya daha fazla kardeşinde geç başlangıçlı AH olanlarda hastalık gelişme riski topluma göre 3 kat daha fazladır. Monozigotik ikizlerde dizigot ikizlere oranla AH birlikteliği anlamlı oranda fazladır [17, 32, 33]. APOE-ε4 alleli geç başlangıçlı familial ve sporadik AH riskini arttırmaktadır. Kolesterol taşınmasında görevli bir

protein olan ApoE ϵ 4 alleli AH'de %35-50, normal beyaz popülasyonda ise %16 sıklıkta olması nedeniyle hastalığın major risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir [34]. Kalıtsal AH nadir olup olguların %5'den azından sorumludur. Tipik olarak 40-50'li yaşlar arasında demansa neden olur. Otozomal dominant geçişli ailesel ve erken başlangıçlı olgularda kromozom 14'deki Presenilin-1, kromozom 1'deki Presenilin-2 ve Kromozom 21'de bulunan Amiloid Prekürsör Protein (APP) genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir [35, 36].

Günümüzde eğitim düzeyi ile AH arasında bir ilişki olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar olsa da düşük eğitimin başlı başına bir risk faktörü olduğu artık yerleşmiş bir bilgidir. Klinik, nörogörüntüleme ve post-mortem çalışmalarla desteklenmiş olan eğitim düzeyindeki artışın bireyin kognitif rezervinin genişlemesine yol açarak hastalığın ortaya çıkış eşiğini yükselttiği fikri, daha fazla nöral etkinlik ve kapasite ile kompensasyon yeteneğinin artmasına neden olan kognitif rezerv hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu yapılan klinik, nörogörüntüleme ve post-mortem çalışmalarla desteklenmiştir. Kognitif rezerv stabil değildir ve de hayat boyunca gelişebilir. Kognitif rezerv hipotezine dayanarak, herhangi bir düzeyde kognitif kaybı olan yüksek eğitim düzeyli olgularda nöropatolojik değişikliklerin daha ağır olması öngörülebilir. TAPS çalışmasında da düşük eğitim demans için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [17, 26, 34].

Otuz dakika veya üzerinde bilinç kaybına neden olan kafa travması hikayesi ile AH arasındaki ilişki, travmanın amiloid prekürsör protein ekspresyonunda artışa ve buna bağlı olarak da amiloid beta ($A\beta$) birikimine neden olduğu hipotezi ile açıklanmıştır. Kafa travması hikayesi ile AH arasında ilişki olduğunu gösteren önemli çalışmalar olmakla birlikte (örneğin, EURODEM) aksini savunanlar da vardır (örneğin, Rotterdam Çalışması ve Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması). Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgularla APOE- ϵ 4 alleli yokluğunda kafa travması öyküsünün AH için risk faktörü olmadığı, ancak APOE- ϵ 4 alleli varlığında bunun hem AH riskini 10 kata kadar arttırdığı hem de AH'nin başlangıç yaşı üzerine etkisi olduğu söylenebilir [17, 31, 37].

Çevresel ve toksik maruziyet AH gelişimi için potansiyel risk faktörü olan araştırma konularındandır. En sık çalışılan mesleki ajanlar organik çözücüler, pestisitler, elektromanyetik alan, alüminyum ve kurşundur. Bunlardan pestisitlerin ve

elektromanyetik alan maruziyetinin AH riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar vardır. Elektrikçiler, tamirciler, santral operatörleri, kaynakçılar, marangozlar, terziiler gibi elektrikli aletlerle çalışanlar aşırı düşük frekanslı elektromanyetik alan maruziyeti için risk altındaki meslek gruplarıdır [17, 26].

Sigara ve alkol kullanımı AH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda orta yaş döneminde iki ve/veya daha fazla paket/gün sigara içenlerde AH riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde nörogörüntüleme çalışmalarında da sigara kullanımının gri cevher doku kaybıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Ağır alkol kullanımının orta yaş döneminde özellikle APOE-ε4 alleli taşıyanlarda AH riskini üç kat arttırdığı bildirilmiştir. Yine farklı bir çalışmada ise, APOE-ε4 alleli taşıyanlarda ağır alkol ve sigara kullanımının AH başlangıç yaşını erkene çektiği gösterilmiştir [17].

Alzheimer Hastalığı ve depresyon arasında her ikisinin de patogenezlerinde ortak olan azalmış nörotropik faktörler ve nöroinflamatuvar süreçler nedeniyle bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Özgeçmiş 10 yıla kadar geriye giden tedavi gerektirmiş bir depresyon öyküsü AH riskini 3 kat arttırmaktadır. Depresyonun hastalığın erken bir gösterisi olduğunu iddia eden, yaşlılıkta depresyon özgeçmişinin demans geliştirme riskini ikiye katladığını iddia eden çalışmalar vardır. Ayrıca amiloid ilişkili depresyonun APOE-ε4 allelinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bununla birlikte, depresyonun kesitsel olarak kognitif kayba neden olduğu ancak zaman içerisinde gelişen kognitif kaybın depresyonla açıklanamayacağı bildirilmiştir [17, 38].

Ailede Down Sendromu hikayesi de AH riskini 2 ila 3 misli arttıran diğer bir risk faktörüdür. Down Sendromlu çocuk doğuran annelerin AH riski, diğer tiplerde mental retarde çocuklar doğuran annelere göre 5 misli artmıştır. Bu farklılık anne yaşının doğumda 35'in altında olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu bulgu, AH geliştirmek ve 35 yaşının altında Down Sendromlu çocuk doğurmak arasında paylaşılan bir genetik yatkınlık olasılığını düşündürmektedir. Down Sendromlu çocukların babalarında ise AH için ayrıca bir risk söz konusu değildir [39].

Günümüze kadar yapılan birçok epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında, vasküler risk faktörlerinin (obezite, sigara kullanımı, yüksek total kolesterol düzeyi) ve vasküler morbiditenin

(diabet, miyokard iskemisi, yüksek kan basıncı, inme, sessiz beyin enfarktleri ve beyaz cevher lezyonları) vasküler demans dışında AH için de risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Alzheimer Hastalığı aterosklerozun ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [40]. Ayrıca bir inme risk faktörü olan yüksek homosistein düzeyinin de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hipotirodinin gerek genel olarak demans ve gerekse de AH ile ilişkisi mekanizması aşikar olmasa da ortaya konmuştur [41, 42].

Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim dalında yapılan bir çalışmada da AH ve Vasküler Demans gelişimindeki rol oynadığı düşünülen otuz üç risk faktörü değerlendirilmiştir. İleri yaş, kadın cinsiyet, depresyon AH ile ilişkili bulunurken, depresyon ve LDL düzeyi ise Vasküler Demans ile ilişkili bulunmuştur [43].

Koruyucu faktörler

Düşük eğitim düzeyi AH için bir riskken, doğal olarak yüksek eğitim düzeyi koruyucu kabul edilmektedir. Bu koruyuculuk “kognitif rezerv” kavramı ile açıklanmaktadır. Benzer biçimde APOE-ε4 alleli risk iken ε2 alleli bazı çalışmalarda koruyucu gibi görünmekteyse de ε2'nin bu olumlu rolü, ε4'ün olumsuz rolü kadar çok kuvvetli kanıtlarla desteklenememiştir. ε2'nin β-amiloid fragmanının temizlenmesinde etkin bir alternatifi temsil ettiği düşünülmektedir [17].

Birçok çalışmada hafif-orta alkol tüketiminin koruyuculuğu bildirilmiş, özellikle kırmızı şarap üzerinde durulmuştur. Bu etkinin bir U eğrisi sergilediği yüksek tüketimde kaybolduğu ileri sürülmüştür [28].

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımıyla Alzheimer riskini ve hastalardaki kognitif yıkımın hızını azalttığı bazı kesitsel ve retrospektif çalışmalarda gösterilmiş olsa da bu bulgu prospektif çalışmalarla desteklenememiştir [44]. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda postmenapozal dönemde östrojen alan kadınlarda almayanlara göre AH riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bu östrojenin nerve growth faktör regülasyonu ve asetilkolin üzerindeki biyolojik etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Women's Health Initiative Study'de ise hormon replasmanının tam tersine demans riskini arttırdığı ortaya çıkarılmıştır [45].

Akdeniz usulü diyetle (tahıllar, sebzeler, meyveler, peynir, süt, özellikle balık, zeytinyağı ve kırmızı şaraptan oluşan zengin bir diyet), düzenli zihinsel ve

fiziksel aktivite, evli olma ya da düzenli bir partnerle yaşama gibi faktörlerin hastalığın riskini azalttığı saptanmıştır [17].

Hiperlipidemi, HT, DM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin AH riskini arttırdığı düşünüldüğünden bunlara karşı alınacak önlemler ve verilecek tedavilerle (statin, anti-diabetik, anti-hipertansif gibi) AH'ye yakalanma riskini azalttığı öne sürülmüştür. Hipertansiyon ve DM'un orta yaştan itibaren kontrol altına alınması ile AH riskinin azaltılabileceği uzun dönem takip çalışmalarında gösterilmiştir. Hiperlipideminin düzeltilmesi için statin kullanımının AH gelişim riskini azalttığı prospektif çalışmalarda gösterilememiştir [27, 46-48].

Tablo 2.1. Alzheimer Hastalığı'nda Rol Oynayan Faktörler [17]

Risk faktörleri	Koruyucu olabilecek faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Ailede demans öyküsü • Down sendromu • Kadın cinsiyet • Düşük eğitim • Bilinç kayıplı kafa travması • Majör depresyon öyküsü • Vasküler olaylar ve risk faktörleri • Genetik etkenler (APOE-ε4) • Plazma homosistein düzeyi • Hipotiroidi • Bazı toksik ve zararlı durumlara maruz kalma 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek eğitim • APOE-ε2 • Anti-oksidan kullanımı • Nonsteroid anti-inflamatuvar kullanımı • Statin kullanımı • Kırmızı şarap • Akdeniz diyeti • Fiziksel ve zihinsel aktivite

2.1.4. Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi ve Patofizyolojisi

Alzheimer Hastalığı'nın etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, tüm AH formlarında amiloid β-peptid aşırımı üretimi ve/veya yetersiz klirensi görülmektedir. Alzheimer Hastalığı nörodejeneratif bir hastalıktır.

Nörodejenerasyon tipik olarak limbik sistemde başlar, yavaş yavaş paralimbik bölgelere ve en son olarak da primer duysal ve motor kortekse yayılır. Alzheimer Hastalığı'nın bellek bozukluğu ile olan tipik başlangıç ve sonraki klinik seyri de bu patolojik yayılım ile açıklanmaktadır. Alzheimer Hastalığı'nda görülen tipik patolojik bulgular hücre ve sinaps kaybı, hücreler arası alanda senil ya da amiloid plakların, hücreler içinde NFY'lerin saptanmasıdır. Kesin tanı için otopsi veya biyopsiyle patolog bu lezyonları saptamanın yanı sıra belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda olduklarını da göstermelidir [17, 49].

Amiloid beta peptidi 21. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılammışsa da bir sinaptik adhezyon proteini olduğu düşünülen bir transmembran protein olan APP'nin metabolizma ürünlerindedir. Genetik mutasyonların, hücre yaşlanmasının ve çevresel faktörlerin sonucunda APP'nin normal yıkım süreci değişime uğramaktadır. APP bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilmektedir. Bu enzimlere α , β ve γ -sekretaz adları verilir. Normal yaşlanmada α -sekretaz aktivitesi baskınken, AH'de denge β -sekretaz alternatifine kaymaktadır. α -sekretaz ile kırılmaya uğrayan APP sonucunda non-amiloidojenik yani çözülebilir formda olan çözülebilir amiloid prekürsör protein α (sAPP α) oluşur. γ -sekretaz enzimiyle proksimal kesme gerçekleşir. γ -sekretaz CTF- α 'yı kestiğinde parankime A β 'nin budanmış ve zararsız p3 adı verilen parçacığı atılırken, geride kalan CTF- γ 'nın γ -sekretaz tarafından biraz daha proksimalde kesilmesiyle nükleer sinyallemede rol oynadığı bulunan amiloid intraselüler domeni (AICD) isimli fragman sitoplazmaya salınmaktadır. Buna karşılık, γ -sekretaz CTF- β 'yı kestiğinde daha ağırlıklı A β 40, daha az oranda da, daha toksik formu olan A β 42 fragmanı, yani klirensi başarıyla sağlanamazsa AP'de birikecek materyel ortaya çıkmaktadır. β -sekretaz ile ise amiloidojenik kırılma gerçekleşir. AH'ye aday bireylerde, normalde hücre membranı dışına uzanan uç parçası kesilip sekrete edilen APP, bu durumda daha distalden kesilerek akson budanması ve dejenerasyonuna neden olduğu düşünülen distal parça çözülebilir amiloid prekürsör protein β (sAPP β) parankime atılmaktadır. Ortaya çıkan amyloid-beta 1-42 peptidi diğerlerinden farklı olarak parçalanamayıp fiziko-kimyasal yapısı nedeniyle oligomerize olmakta ve bu parçalar birbirleriyle "beta-tabakası" tipinde bağlantılar kurarak çözünemez hale gelip plaklar şeklinde çökmektedirler [17, 50, 51].

Beraberinde lokal olarak indüklenmiş mikroglial hücre aktivasyonunun tetiklediği kronik inflamatuvar süreçle birlikte beta-amiloid fibrilleri, fagositik hücreler, reaktif astrositler, distrofik nöritler, dejenere hücrelerden veya nöronlardan salınan diğer proteinler veya protein fragmanları ile birlikte kümelenmiş beta-amiloid peptidler sonuç olarak hastalığın özgün bulgusu olan nöritik plaklar oluşturmaktadır [52].

Yine aktive mikroglial hücreler potansiyel olarak nörotoksik olan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 gibi) ve proteolitik enzimlerin salınmasına, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşmasına neden olarak nöronal hasarı arttırmaktadır. Beta-amiloid fibrilleri de aynı zamanda direk nörotoksik etki göstermektedir [53, 54].

Nörofibriler yumakların temel bileşeni hiperfosforile t (tau) proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden bir protein olup mikrotübüllerin stabilizasyonu, sitoskeletal bütünlük ve kargo veziküllerinin aksonal nakliyesinde önemli roller oynar. Tau proteinin hiperfosforilize olup çökmesi AP'lerin oluşmasına sekonderdir. Tau proteini hiperfosforilize olunca yapısı bozulur, mikrotübül işlev bozukluğuna ve dolayısıyla hücre işlev bozukluğuna ve ölümüne sebep olur [17, 50].

Alzheimer Hastalığı'nda noradrenalin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitter sistemlerinde kayıplar olmasına rağmen en belirgin kayıp kolinerjik sistemdedir. Diğer patolojik özellikler gibi kolinerjik akson kaybı da bölgesel bir yatkınlık gösterir. Literatür incelendiğinde serebral korteks ve limbik sistemin kolinerjik innervasyonunu sağlayan nukleus basalis, meynert ve diğer önbeyin kolinerjik çekirdeklerinde hücre kaybı, korteksin kolinerjik innervasyonunu gösteren asetilkolin transferaz ve asetilkolin esteraz enzimlerinde azalma, in vivo olarak da kolinerjik terminalleri işaretleyen radyonükleotid işaretleyicilerde azalma saptanmıştır [17, 55].

Nöron kaybı entorhinal korteksten başlamakta ve limbik sistemi terkettiğinde superior temporal sulkusta tespit edilebilmektedir. NFY ile nöron sayılarının arasında anlamlı negatif korelasyonlar tespit edilse de, nöron ölümünden tek başına NFY'ler sorumlu tutulamaz. Amiloid nörotoksisitesinin de hücre ölümüne sebep olduğu düşünülmektedir [17].

Sinaps kaybı başlangıçta NFY ve nöron ölümünün anterograd Wallerian dejenerasyon sonucu sekonder etkisi ile açıklansa da, primer hasarın özellikle de intrasellüler çözülebilir A β oligomeri aracılığıyla sinapslara olması ve bozukluğun retrograd olarak hücre gövdesine yayılması, NFY oluşumu ve sonuçta hücre ölümüne yol açması artık daha olası görünmektedir. Sinaps kaybı kortikal biyopsi örneklerinde, nöron kaybından daha kuvvetli olarak klinik demans ağırlığıyla korelasyon gösteren yapısal değişikliklerin başında gelmektedir [17].

Gliosis AH nöropatolojisinin bir başka özelliği olup A β 'nin nöritik plaklarda birikiminin mikrogial ve astroglial hücreleri aktive ettiği AH patogenezinde görece bir olaydır. Mikrogial aktivasyon akut faz reaktanları ve komplemanın aktive edilmesi, sitokinlerin salgılanmasıyla inflamasyonu harekete geçirir [17].

2.1.5. Alzheimer Hastalığı'nda Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Rolü

Oksidatif stres, AH patogenezinde yer aldığı düşünülen mekanizmalardan bir tanesidir. Serbest radikallerin birikimi ve oksidatif stres, beyinde lipid peroksidasyonu ve nöronal dejenerasyona yol açarak AH patolojisinde rol oynamaktadır [56, 57]. Alzheimer Hastalığı birçok çalışmada oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Oksidatif stres belirteçleri Alzheimer hastalarının beyinde, nöronlarında, NFY'lerde ve AP'lerde yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca oksidatif stresten korunma mekanizmalarında da bozukluk saptanmıştır [4, 58, 59].

Amiloid beta peptidin nöritik plaklarda birikiminin mikrogial ve astroglial hücreleri aktive ettiği AH patogenezinde geç bir olay olarak iyi bilinmektedir. Mikrogial aktivasyon sitokinlerin salgılanması, akut faz reaktanları ve komplemanın aktive edilmesiyle inflamasyonu harekete geçirir. İnflamasyonun, serbest radikallerin ortaya çıkışı, oksidatif gerilim, kalsiyum homeostazı ve mitokondriyal membranda bozulmalar ile birlikte gittiği düşünülmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların amiloid- β 42'yi selektif olarak azalttıkları, siklooksijenaz-2 ve prostaglandin E2 reseptörlerini inhibe ettikleri, mikrogia aracılığıyla fagositozu stimule ettikleri, PPAR- γ 'yı aktive ettikleri saptanmıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların Alzheimer riskini azalttığı ve hastalığın progresyonunu yavaşlattığı bazı kesitsel ve retrospektif çalışmalarda gösterilmiş olsa da bu bulgular prospektif

çalışmalarla desteklenememiştir. Amiloid beta immunizasyonu, TNF- α ve kompleman faktör blokörleri üzerine çalışmalar devam etmektedir [2, 17, 60, 61].

Tablo 2.2. Alzheimer Nöropatolojisi [17]

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

2.1.6. Alzheimer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri

Alzheimer Hastalığı kesin tanısı ancak otopsi veya biyopsiyle AH'ye özgü patolojik lezyonların saptanmasıyla konulabilmesine rağmen, bazı klinik kriterler ve laboratuvar tetkikleri ile olası AH tanısına ulaşılmaktadır. Tanı konulabilmesi için bellek bozukluğu ile beraber apraksi, afazi, agnozi veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma komponentlerinden en az birisinin daha olması gerekmektedir. Tanıda anamnez çok önemlidir. Hastanın kendisinden ve yakınlarından anamnez alınmalıdır. Genel medikal hikaye, nonkognitif ve davranışsal hikaye, psikiyatrik hikaye, toksik ilaç ve nütrisyon öyküsü, aile hikayesi mutlaka alınmalıdır. Hastanın mental durumu, kognitif kapasitesi ve duygu durumu objektif olarak değerlendirilmelidir. Tam bir fizik muayene ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Anamnezde özellikle belirtilerin ortaya çıkış şekli ve ilerleme hızı, bulgu ve belirtilerin kronolojisi önem arz etmektedir. Alzheimer Hastalığı tipik olarak sinsi başlayan, başlangıçta sıklıkla normal yaşlanma şeklinde yorumlanan unutkanlıktır. Bu nedenle en sık görülen belirtiler soru tekrarları, eşya kayıpları ve yakın olayların hiç yaşanmamış gibi unutulup gitmesidir [62-64].

Alzheimer Hastalığı'nın tanı ve takibinde en sık kullanılan testlerden biri Mini Mental Durum Değerlendirme Testi'dir (MMSE). 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. On bir sorudan oluşan bu test 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumludur. Kolay ve hızlı uygulanabilir bir testtir. Yönelim, dikkat, hesaplama, hafıza, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, görsel-uzaysal yetenekleri test eder. Amnezi nöropsikolojik değerlendirmede en göze çarpan santral bulgudur. Hastalığın evresine bağlı olarak zaman ve yer yöneliminde bozukluk, dikkat testlerinde bozukluk, isimlendirme bozukluğu, cümle kurma ve karmaşık cümleleri anlama bozukluğu, erken-orta dönemlerden itibaren görsel-uzaysal işlevlerde bozukluk, ve değişik derecelerde yürütücü işlev bozuklukları görülür. Hafif kognitif bozukluk, ilerlemiş kognitif bozukluk, frontal lob demansı, eğitim düzeyi düşük olanlar ve iyi dil bilmeyenlerde yalancı negatif sonuç; eğitim düzeyi yüksek olanlarda yalancı pozitif sonuç alınabilir. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi için Türk toplumunda ideal eşik değer 23/24 seçilmiş olup hafif demans tanısında geçerli ve güvenilirdir [17, 64].

Mini Mental Durum Değerlendirme Testi dışında tarama amaçlı kullanılan Saat Çizdirme Testi, demansın erken evrelerinde ilk bozulan testlerden biri olarak kabul görmektedir. Hastanın saat çizmesi, içine sayıları yerleştirmesi ve söylenen zamanı işaretlemesi beklenir. Kontrüksiyonel praksi, anlama ve planlama yeteneğini test eder. Altı puan üzerinden değerlendirilir. Dört puanın altı bozulmuş kognitif fonksiyon ile uyumludur. Puanlama aşağıdaki gibidir:

Doğru yere 12 yazılmış: 3 puan

On iki sayıyı da yazmış: 1 puan

Akrep ve yelkovan çizilmiş: 1 puan

Söylenen zaman doğru işaretlenmiş: 1 puan

Bu testin avantajları kısa ve çabuk uygulanması, negatif prediktif değerinin yüksekliğidir. Dezavantajları ise puanlamanın subjektif olması ve yalancı negatifliğinin yüksek olmasıdır [64].

Alzheimer Hastalığı'nın klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde kullanılan NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders

Association – Tablo 2.3) tanı kriterleri ve DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition - Tablo 2.4) tanı kriterleri vardır. Bu tanı kriterleri aralarında bir takım farklar olmasına rağmen özetle yukarıdaki koşulların doldurulmasını AH'ye özgü tipik sendromun tanısı için zorunlu tutmaktadır. American Academy of Neurology, AH tanısında yayımlanan NINCDS-ADRDA kriterlerinden ziyade klinik olarak uygulanabilen DSM-IV'ün kullanılmasını tavsiye etmektedir. Benzer bir klinik tabloya yol açabilecek diğer sekonder nedenlerin (sistemik, nörolojik, psikiyatrik) ekarte edilebiliyor olması da her ikisi için zorunlu dışlama kriteridir [49].

Tablo 2.3. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Tanı Kriterleri [17]

<p>I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu, • İki ya da daha fazla kognitif 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.
<p>II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma, • Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme, • Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa), • Laboratuvarda: Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon, EEG'nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler, BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.
<p>III. Alzheimer Hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hastalığın seyrinde platolar, • Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, ilüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlik eden bulgular, • Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar, • Hastalığın ileri evresinde nöbetler, • Yaş için normal BT.
<p>IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnme tarzında ani başlangıç • Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması • Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması.
<p>V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon 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.
<p>VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri; • Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

Tablo 2.4. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri [17]

<p>A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir:</p> <p>(1) Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)</p> <p>(2) Aşağıda sıralanan bilişsel bozukluklardan en az biri:</p> <p>(a) Afazi (dil bozukluğu)</p> <p>(b) Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)</p> <p>(c) Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)</p> <p>(d) Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)</p>
<p>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.</p>
<p>C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.</p>
<p>D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:</p> <p>(1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)</p> <p>(2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)</p> <p>(3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar</p>
<p>E. Bozukluklar deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.</p>
<p>F. Bozukluk başka bir eksen hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.</p>

Alzheimer Hastalığı tanısında laboratuvar testleri genelde diğer hastalıkları dışlamak ve tedavi edilebilir demans nedenlerini ortaya çıkarmak için yapılır. Vitamin B12 , folik asit, homosistein düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolitler, risk altındaki hastalarda HIV serolojisi bakılmalıdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normal olduğundan, rutin uygulamada gerekmemektedir [62].

Alzheimer Hastalığı tanısında nörogörüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır. Görüntüleme yapmaktaki amaç geri dönüşümlü demans nedenlerini dışlamak, hastalığın evresinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenebilmesi, AH için risk faktörlerinin tanımlanması, tedaviye yanıt verebilen durumların belirlenmesidir. Subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, intrakraniyel tümör gibi geri döndürülebilir demans sebeplerinin ve enfarkt alanlarının saptanmasının yanında global serebral atrofi, temporal bölgede ve hipokampusta atrofi, entorinal korteks atrofisi, sulkuslarda genişleme gibi AH'ye özgü sayılabilecek bulguların saptanması tanı konulabilmesinde yardımcıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemler kullanılabilir. Ekonomik avantajı ve kolay ulaşılabilirliği nedeni ile ilk planda BT tercih edilebilir [62, 65].

Bununla beraber AH tanısında BT ve MRG tetkiklerinin rutin olarak kullanılması tartışmalıdır. Yine de genel olarak Alzheimer hastalarının en az bir kere BT veya MRG ile nörogörüntülemesinin yapılması önerilmektedir. Özellikle de yeni başlangıçlı, hızlı seyirli, fokal nörolojik bulgular gösteren ve erken yaşta başlayan demans tablolarında AH dışındaki demans nedenlerinin ekartasyonu için bu yöntemlere başvurulması gerekmektedir [65, 66].

Alzheimer Hastalığı'nda BT'de serebral kortikal atrofi, parankim hacminin önemli ölçüde azalması, ventriküler genişlemeler, BOS miktarında artış dışında bir patoloji genelde yoktur. Manyetik rezonans görüntüleme ile hipokampus volümünde azalma gösterilmiştir [62, 67]. Beyinde amyloid birikmesinin miktarını gösteren, amiloidi işaretleyen 11C-labeled Pittsburgh Compound-B (PIB) maddesiyle yapılan PIB-PET henüz deneysel olup rutin uygulamaya girmemiştir [65].

Henüz standart testler arasına girmemesine rağmen tanıya katkıda bulunabilecek gelişmelerden bir tanesi de BOS incelemeleridir. Beyin omurilik

sıvısında bakılan en hassas parametreler beta-amyloid 1-42 ve toplam tau/hiperfosforilize tau miktarıdır. AH'de amyloid konsantrasyonu düşük, tau konsantrasyonu yüksek bulunur. Duyarlılık ve özgünlüğü değişmekle birlikte %80 oranlarına kadar çıkmaktadır [65].

2.1.7. Alzheimer Hastalığı'nda Klinik

“Global Detoriasyon Skalası” (Global Deterioration Scale-GDS)’nin da geliştiricisi olan Reisberg, AH'deki ilerleyici yıkım sürecini; bebeklik, erken ve geç çocukluk ve ergenlik şeklindeki insanın ilerleyici bireyselleşme-bağımsızlaşma gelişimsel sürecinin tam tersine çevrilmesi olduğunu ileri sürer. Buna göre AAMI (Yaşla ilintili bellek bozukluğu)-HKB (Hafif Kognitif Bozukluk)'li yaşlı büyük ölçüde bağımsız olsa da bazı kararları için erişkin gözetimine gerek duyan ergeni, hafif demanslı, evinde ve ev dışında tanıdık mekanlarda belli bir bağımsızlığı kazanmış, ancak sosyal ilişkiler, muhakeme gerektiren karmaşık işlevlerde halen denetim gereksinen 7-12 yaşlarındaki okul çocuğunu andırır. Orta demanslı ise kabaca, ev yaşamı ve giyinme, yıkanma, yemek yeme gibi temel GYA'larda henüz gözetim gereken 2-6 yaşları arasındaki okul öncesi çocuğu gibidir. Ağır demanslı, yaşamını sürdürmek için 24 saat ana-babaya (bakıcıya) tümüyle bağımlı 0-2 yaş bebeğine benzer [17].

Hafif (erken) evredeki demanslı hastada unutkanlık ve işlevselliğin yitirilmesi ilk bulgulardandır. Unutkanlık ilk olarak eşyaların kaybedilmesi, konuşulanların ve soruların tekrarlanması olarak ortaya çıkar. Yakın tarihe ait öğrenilen bilginin geri çağrılmasındaki bozukluk yakın dönem olaylarının veya yeni tanışılan insanların isimlerinin hatırlanamaması ve aynı soruların tekrarlanması ile sonuçlanır. Kelime bulmada güçlük, unutkanlıkla birlikte hasta yakınlarının dikkatini çeken özelliklerdendir. Hafif mekan ve zaman oryantasyon kusuru genellikle mevcuttur, halen bildik mekanlarda dolaşabilse ve yolculuk yapabilse de, yabancı mekanlarda kaybolabilir. Halen çalışmaktaysa artık işinde verimliliğini yitirmiştir, iş arkadaşları performans düşüklüğünün farkındadırlar. Araba kullanırken yönleri karıştırma, tepkilerde yavaşlama, sinyalizasyona dikkatsizlik gibi problemler başlamıştır. Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta derecede güçlükler görülür. Muhakeme etme ve problem çözmede bozulmalar olduğundan mali işlerde

sıkıntılar yaşanır. Sosyal gruplarda bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildirler. Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir. Giyinmek, yıkanmak, yemek yemek ve temel hijyende genellikle bir sıkıntı yoktur. Gazete ve kitap okumaya, yazılı ve görsel medyaya ilgi azalmıştır. Cinsel istek azalmıştır. Birçok hastada uyku kalitesi bozulmuştur. Duygulanımda küntleşme, iritabilite ve inkar eğilimi ile farkındalığın azalması dışında davranışsal belirtiler yoktur ve sosyal uygunluk iyi korunmuştur. Eksikliklerin fark edilmesi sonucunda bazı olgularda isteksizlik gibi motivasyonel belirtilerle kendini gösteren depresyonla sık karşılaşmaktadır. Muayenede yakın bellek ön planda olmak üzere, adlandırma güçlükleri, soyutlama ve planlamada bozulmalar, görsel-uzaysal bozukluk, dikkat, uzak bellekte bozulmalar saptanır. MMSE skoru genellikle 20-26 arasında olur. Sıklıkla GDS 4, CDR 1 olarak evrelenirler. Sonuçta erken evre Alzheimer hastaları ilk bakışta normal olarak değerlendirilebilen, bu nedenle sıklıkla gözden kaçabilen, nörolojik fonksiyonların genellikle normal olduğu, nadiren psikiyatrik bozuklukların bulunduğu hastalardır [17, 62, 64]

Orta evre demansa gelindiğinde, ciddi bellek kaybı vardır, yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir. Hastalar giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı bir hale gelir. Zaman ve yer yönelimi genellikle bozuktur. Gözetimle sokağa çıkabilirler ama yalnız kalınca kaybolurlar. Dolayısıyla ev dışındaki bağımsızlık belirgin ölçüde yitirilmiştir. Başkalarının evinde odaları karıştırabilirler. Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur. Okuma, yazma ve anlama giderek bozulur. Birinci derece akrabalarını hatırlasa da, torunlarının sayısı, isimleri, okulları gibi bilgileri karıştırmaktadır. Ev işlerinden yalnızca birkaç iş korunmuştur. Hobilere ilgi çok zayıf bir şekilde sürmektedir. Bulaşık yıkamak veya kıyafet değiştirmek gibi basit işler yönlendirme olmaksızın yapılamaz. Yemek yeme esnasında çatal bıçağı karıştırma, yemekleri saçıp dökme gibi problemler görülebilir. Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyaç vardır. Giyinme sırasında uygun giysiyi seçmede zorlanma, giysilerin sırasını karıştırma, düğmeleri yanlış ilikleme gibi güçlükler başlar. Sfinkter kontrolü seyrek gece kaçırımları dışında sorunsuzdur. Tuvalet mekaniği, elini yüzünü yıkamak gibi

işlevleri kendi başına yapabilir, ancak bu konuda kısmi problemler yaşanabilir. Dil problemleri görülebilir. Cümle kurmakta zorlanırlar, yazılı ve sözel dilin anlaşılması zorlaşır. Davranışsal belirtiler ön plana çıkmaya başlamıştır. Huzursuzluk, sözlü ve fiziki saldırılar, gece gündüz yönelim bozukluğu, görsel halüsinasyonların beraberinde hırsızlık, sadakatsizlik ve terk edilme hezeyanları olabilir. Uyku ritminde bozulmalar şiddetlenir. Gece sık uyanmalar ve gündüz sık uyuklamalarla geçer. Muayenede hafif evre bulguları biraz daha ağırlaşmıştır. Bu evrede MMSE skoru 10-19 arasında değişir. GDS 5, CDR 2 olarak evrelenirler [17, 62, 64].

Ağır (ileri) evre demansta ise ciddi bellek kaybı vardır, bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır. Yalnız kişi yönelimi vardır. Yine de hastalar, eş ve çocuklarını anne babası ve kardeşleri ile karıştırır. Aynadaki kendi yüzünü tanıyamayabilir. Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildirler. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünürler. Ev içinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamazlar. Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyaçları vardır. Yemek yemek, giyinmek, yıkanmak gibi temel günlük yaşam aktivitelerinde tamamen bağımlı hale geldiğinden tam bir gözetim gerekmektedir. İlerleyen dönemde yutma güçlüğü de ortaya çıkar. Kelime hazinesi son derece fakirleşir, sonlara doğru tüm verbal yetenekler yitirilir. Mobilizasyon gittikçe zorlaşır, son döneme doğru oturmak dahi mümkün olmayabilir. Mobilizasyonun korunduğu dönemde amaçsız dolaşma, amaçsız tekrarlayıcı hareketler izlenebilir. Televizyondaki kişileri evin içindeymiş gibi sanıp konuşmak, aynadaki kendi görüntüsüyle yabancıymış gibi konuşmak şeklinde davranışlar gözlenebilir. Sık inkontinans görülür. Tuvalet ve temizlenmede bozulmalar görülür. Son döneme gelindiğinde hasta tamamen yatağa bağımlı ve hiçbir şeyi anlayamaz durumdadır. Bu durumdaki hastaların muayenesi ise son derece güçtür. MMSE skoru 0-9 arasındadır. GDS 6-7, CDR 3 olarak evrelenirler [17, 62, 64].

2.1.8. Alzheimer Hastalığı'nda Tedavi

Alzheimer Hastalığı'nın etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmediğinden, bugün için yeterli ve tam önleyici bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi, hastanın kognitif kapasitesinin artırılmasına, yaşam kalitesinin korunmasına, psikiyatrik rahatsızlıklarının tedavi edilmesine, hasta ve bakıcı eğitimine yönelik

olmalıdır. Standart ve etkin bir tedavi protokolü yoktur, verilen tedaviler hastalık seyrini yavaşlatmaya yönelik semptomatik tedavilerdir. AH'nin patofizyolojisinde asetilkolin ve glutamat öne çıkan iki nörotransmitter olup tedavi stratejisinde ana rolü oluşturmaktadır. Mevcut tedaviler kolinerjik eksikliği gidermeye veya glutamat ekzitoksitesini önlemeye yöneliktir [62, 68]

Farmakolojik tedavisinde iki ana grup ilaç vardır. Birinci grup, asetilkolini sinaptik aralıkta yıkararak etkisini sonlandıran kolinesteraz (ağırlıklı olarak asetilkolin-esteraz, daha az işlevsel olan butirikolin-esteraz) enzim inhibitörleridir. Bu inhibisyon sayesinde asetilkolinin sinaptik aralıkta kalış süresi, dolayısıyla post-sinaptik etkisi uzar. Bilişsel bozukluklardan sorumlu tutulan kolinerjik nöronlardaki kayıp ve dolayısıyla azalan asetilkolin miktarı arttırılmaya çalışılır. Kolinerjik etkinliğin arttırılması hastanın yaşam kalitesinde ve hastalığın progresyonunda düzelmeye sağlarken, nöron kaybı geri döndürülemez. Kolinesteraz inhibitörleri mortaliteyi etkilememekte, ancak hastanın yaşam kalitesini arttırmakta ve hastalık evresinde stabilizasyon sağlamaktadır [62, 69]. Bu grupta tüm dünyada donepezil, rivastigmin ve galantamin olmak üzere üç ilaç bulunmaktadır. Literatürde yapılmış birçok geniş kapsamlı, randomize, kontrollü çalışmayla her üç ajanın etkinliği gösterilmiştir. Yapılan metaanalizlerde, bu ajanların etkinlikleri, yan etkileri birbiriyle kıyaslanmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlaçların efektif dozları, donepezil için 5-10 mg, rivastigmin için 6-12 mg, galantamin için 16-24 mg'dır [70, 71].

Tedavide kullanılan tüm kolinesteraz inhibitörleri için, en yüksek etkinliğin gözlemlendiği inhibisyon düzeyi yan etkilerin yararlı etkiler karşısında ağır basmaya başladığı noktaya yakındır. Ciddi yan etkileri görülebilmemesine rağmen ikinci kuşak asetilkolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantamin genellikle daha yüksek düzeyde kolinesteraz inhibisyonu sağlayıp, daha az sayıda kolinerjik yan etkiye yol açar. Bunun sebepleri arasında yarı ömürlerinin uzun olması, asetilkolinesteraz spesifisitelerinin yüksekliği ve santral sinir sistemindeki belli etki bölgelerinin bulunmasından kaynaklanmaktadır. İlaçlar tolere edilebilen maksimum dozda verilmelidir [70].

Kolinesteraz inhibitörleri ile görülen en sık yan etkiler bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, uykusuzluk, kas krampları, bradikardi, senkop ve yorgunluktur.

Genellikle yan etkiler hafiftir ve ilaç kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Kullanılmakta olan üç ilaca bakıldığında benzer yan etki profiline sahip oldukları görülmekle birlikte aralarında ufak nüanslar vardır. Donepezilin daha fazla uykusuzluk, kas krampları ve gece kabusları yapabilme ihtimaline karşın, rivastigminin ise gastrointestinal yan etkileri biraz daha sıktır. Ancak patch formunda bu yan etki en az görülür. Fakat her üç ilacın da düşük dozda başlanılarak, dozun yavaş yavaş artırılması ve ilacın yemekler ile birlikte alınması yan etkileri azaltmaktadır. Bradikardi ve kalp bloğu gibi nadir görülen yan etkiler konusunda dikkatli olunmalı, negatif kronotropik ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Rivastigmin bu konuda en güvenilir ajandır. İlaç etkileşimleri her üç ajanda da oldukça azdır. Rivastigminin p450 ile ilişkisinin olmaması bir avantaj gibi gözükse de donepezilin de bu sistem üzerinden bir ilaç etkileşimi henüz saptanmamıştır. Bazı ilaçlar ile galantaminin biyoyararlanımı etkilenmektedir. Rivastigminin kolinesterazla birlikte butirikolinesterazı da inhibe etmesinin yanısıra özellikle halüsinasyon, sanrı gibi psikotik semptomlarda daha üstün olması, donepezilin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle günde tek doz alınması ve galantaminin uyku düzeni üzerine olan pozitif etkileri bu ilaçlar arasındaki farklılıklardandır [17, 72, 73].

Alzheimer Hastalığı tedavisinde kullanılan ikinci grup ilaç ise voltaj bağımlı, nonkompetitif, selektif, orta seviyede afinite gösteren bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantindir. Böylece diğer bir nörotransmitter olan glutamat hedeflenir. Glutamat post-sinaptik NMDA reseptörlerinde sürekli bir uyarıyla sinaptik ekzitoksisiteye sebep olmaktadır. Memantin sayesinde presinaptik glutamaterjik terminallerden, membran instabilitesi sonucu oluşan, postsinaptik NMDA reseptörlerinde glutamat hiperaktivitesi inhibe edilmektedir. AH'nin orta ve ileri evresinde kullanım endikasyonu vardır. Tek başına kullanılabildiği gibi kolinesteraz inhibitörleri ile kombine de edilebilir [74]. Memantin genel durum, kognisyon ve nöropsikiyatrik semptomlar (ajitasyon, irritabilite, anormal motor davranış, yeme değişiklikleri gibi) üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Güvenirlilik konusundaki çalışmalarda memantin hiçbir yan etkisi plasebodan daha fazla bulunmamıştır [75]. Memantin 10 mg'lık tablet şeklinde piyasaya verilmiştir ve günde 2 doz kullanılacak şekilde, haftada 5 mg'lık artışlarla 4. haftada 20 mg/gün dozuna ulaşılır. Solusyon formu da mevcuttur. Nadir de olsa en sık yan etkiler etkiler

ajitasyon, üriner inkontinans, üriner infeksiyon ve insomniadır. Ancak çalışmaların pek çoğunda tüm bu yan etkiler plasebo ile benzer oranlarda saptanmıştır [17, 76].

Kolinesteraz inhibitörlerinin ve memantin hastalığın klinik seyrini yavaşlatsa da AH'de görülen patolojik değişiklikleri durdurmadığı görülmüştür ve şu an böyle bir ilaç yoktur. Ayrıca bu ilaçlar HKB'li hastaların AH'ye ilerlemesine de engel olamamaktadır. Bu nedenle profilaksi olarak kullanılma endikasyonları yoktur [17].

Memantin ve kolinesteraz inhibitörlerinin dışında başka ilaçların da AH tedavisinde kullanımına ilişkin bilgiler mevcuttur. Gingko biloba deriveleri, pirasetam ve benzeri nootropikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve steroidler, statinler, östrojenler, antioksidanlar ve çeşitli vitaminler bu ilaçlardan bazıları sayılabilir. Yapılmış olan retrospektif ve prospektif çalışmalarda bazılarının etkinlik işaretleri bulunmuşsa da bugün hiçbiri AH'nin korunmasında ya da tedavisinde önerilmemektedir [77].

Alzheimer Hastalığı'nda nöropsikiyatrik semptomlarla başa çıkmak için antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanımı gerekebilir. Psikotik semptomların tedavisinde ilk basamak nonfarmakolojik tedavidir. Psikolojik yardım, davranış tedavisi standart yaklaşım olmalıdır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin de psikiyatrik semptomları önleme ve azaltma etkileri vardır. Bunlara rağmen bu semptomlar kontrol edilemiyorsa antipsikotik ilaçları geçici bir süre vermek gerekebilmektedir [78]. Demans hastalarında kullanıldıkları zaman mortalite riskini arttırdığının gösterilmesi nedeniyle antipsikotikler mecbur kalınmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanılması gereken durumlarda ise mümkün olan en düşük dozda verilmeli ve semptomlar kontrol altına alındıktan sonra mümkün olan en kısa sürede kesilmeye çalışılmalıdır. Atipik antipsikotikler, tipik antipsikotiklere göre yan etkilerinin daha az olması nedeniyle daha sık kullanılmaktadırlar. Atipik antipsikotikler arasında klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin ve ziprasidon yer almaktadır. Ketiapin (25-100 mg), olanzapin (2.5-5 mg), risperidon (0.5-1 mg) yaşlılarda özellikle demansiyel psikozda tavsiye edilen üç ilaç olup sıklıkla düşük dozlarda kullanılmaktadırlar [17]. Tipik antipsikotiklerin değişik derecelerde dopaminerjik, alfa-adrenerjik, antikolinergik ve antihistaminik etkileri olduğundan tremor, bradikinezi, akatizi, rijidite ve distonik reaksiyonlara neden

olabilmektedirler. Atipik antipsikotiklerin ise ekstrapiramidal sistem belirtileri ve tardiv diskinezi riski daha düşüktür [79]. Bazı randomize plasebo kontrollü çalışmalarda atipik antipsikotiklerin serebrovasküler olaylara ve ani ölümlere neden olabileceği saptanmıştır. Bu nedenle Food and Drug Administration (FDA) yaşlılarda bu ilaçların mortaliteyi artırabileceği yönünde bilgilendirme amaçlı prospektüslere bu ibarenin eklenmesini önermiştir [80]. Kolinesteraz inhibitörlerinin de (donepezil, rivastigmin, galantamin) demansa bağlı davranış bozukluklarında etkin olduğunu gösteren yayınlar vardır [81]. Ayrıca rivastigmin bütirikolinesteraz enzimini de inhibe ettiğinden daha etkin olduğu söylenebilir. Rivastigmin, özellikle sanrı, halüsinasyon gibi psikotik semptomlarda daha üstündür. Diğer ilaçlardan farklı olarak psikotrop ilaç kullanımında azalma sağlamaktadır [73].

Hastanın kognitif kapasitesinde bir değişiklik olmaması ya da azalma olması, tedavi başarısızlığı anlamına gelmez. İlaçlara devam edilmelidir. Hastanın ilaç uyumu mutlaka kontrol edilmelidir. İlaçların tolerabiliteleri ve pozolojileri mümkün olduğunca kolaylaştırılmalıdır. Hastanın ilaçları; maliyeti, tedavinin sürekliliği ve 1-2 haftada bir kutu kullanma gerekliliği sebebiyle mutlaka ilaç raporuyla verilmelidir. Demansiyel psikoz hasta yakınlarına ve bakıcılara önemli yük getirmektedir. Hastanın ve yakınlarının sosyal ve psikolojik olarak desteklenmesi de tedavide yarar sağlamaktadır [62].

2.2. Galektinler

Galektinler, β -galaktozid bağlayan, oligosakkaritlere afinitesi olan, homolog aminoasit tekrarı ve homolog karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içeren memeli lektinleridir. Memelilerde, 15 ayrı galektin bulunmaktadır. Bazı galektinler, bir CRD ve monomer olarak bulunurken, bazıları da dimer şeklinde bulunurlar.

Galektinler, lektin-karbonhidrat etkileşimi sayesinde hücre yüzeyi ve ekstraselüler matriks glikoproteinleri ile etkileşime geçmektedir. Bu sayede hücre büyümesini kolaylaştırma, hücre sağ kalımını artırma, hücre adezyonunu düzenleme ve hücre migrasyonunu indüklemeye gibi ekstraselüler görevlerini yerine getirmektedirler. Galektinlerin hücre içi etkileri çok açık olmayıp, etkileri karbonhidrat bağlama aktivitelerine bağlıdır [6, 7, 82].

2.2.1. Galektin-3

Galektin-3 galektin ailesinin bir üyesidir. Çoğu hücrede galektin-3 sitoplazma, nükleus ve ayrıca mitokondri, fagozom ve eksozom gibi subsellüler elemanlarda yer almaktadır. Hücre dışında da galektin-3 hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriksteki birçok farklı glikokonjugatlara bağlanmaktadır. Yaklaşık 30 kDa ağırlığındadır [83]. Erişkinlerde galektin-3 yaygın olarak eksprese edilmektedir. Karaciğer, eklemler, kalp ve böbrekler gibi çeşitli dokulardan ve timik stromal hücreler, inflamatuvar makrofajlar, monosit ve epitelyal hücreler, aktive olmuş B ve T hücreler gibi çeşitli hücrelerden sentezlenmektedirler [9, 84-86].

Galektin-3, intrasellüler glikoproteinler, hücre yüzeyi molekülleri ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşim kuran intrasellüler ve ekstrasellüler bir lektindir. Galektin-3 başlangıçta aktive peritoneal makrofajların yüzeyinde eksprese olan Mac-2 antijeni olarak tanımlanmıştır [87]. Galektin-3, sıklıkla anti-apoptotik aktivite ile birliktelik gösteren bir C-terminal CRD kısmı ve N-terminal nonlektin kısım içerir. Karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içerisinde beta galaktozidaz artıklarına afinitesi olan korunmuş bir dizi ile karakterizedir. C-terminal kısmı (örneğin CRD) globuler bir yapı oluşturan 130 amino asitten oluşmaktadır, karbonhidrat bağlanma kısmını barındırmaktadır ve galektin-3'ün lektin aktivitesinden sorumludur. N-terminal kısmı ise 110-130 aminoasitten oluşmakta ve galektin-3'ün diğer galektinlerden ayrılmasında rol almaktadır [8].

2.2.2. Galektin-3 Fonksiyonları ve Klinik Önemi

Galektinler, intrasellüler yolaklarda ve hastalık mekanizmalarında önemli ve kompleks bir rol oynamaktadırlar. Örneğin galektin-3, iskemik beyin hastalıkları, amyotrofik lateral skleroz, prion hastalığı gibi hastalıkların birçok patolojik sürecinde rol almaktadır [88-90]. Galektin-3, galektin protein ailesinin en popüler üyesidir. Galektin-3 fibrozis, anjiogenezis, apoptozis ve immün aktivasyon gibi Alzheimer gelişimiyle de ilişkisi bulunan birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir proteindir [8].

Galektin-3'ün en önemli rolü inflamasyon ve artmış fibrozisteki rolüdür. Fibrogenesis belli başlı hücre hasarı ve inflamasyon tiplerinin doğal bir sonucudur. Fibrogenezden sorumlu fibroblastların aktivasyonunda galektin-3 rol oynamaktadır.

İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı bağlantı, ileri yaşta kognitif gerilemenin ve demansın gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Hasar bölgesinde galektin-3 ekstrasellüler boşluğa sekrete olarak istirahat halindeki fibroblastları matriks üreten fibroblastlar haline dönüştürmektedir. Galektin-3, tip 1 kollajen gibi yeni matriks elemanlarının sentezine ve doku inhibitör metalloproteinazlar ve matriks metalloproteinazlar aracılığıyla ekstrasellüler matriksin degradasyonuna etki etmektedir [9, 12, 13].

Galektin-3, immünregülatuar lektinler içerisindeki galektin ailesinin bir üyesi olup pro-apoptotik ve anti-apoptotik fonksiyonlara sahiptir. Hem normal hem de tümör hücrelerinde, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozunu düzenlemektedir. Sitoplazmik galektin-3, mitokondriyel bütünlüğü sağlayarak anti-apoptotik etki gösterirken, nükleer ve ekstrasellüler galektin-3 pro-apoptotik etki göstermektedir [91]. Galektin-3 apoptozis direncine aracılık ettiği tiroid papiller karsinoma, lenfoma ve myeloma gibi çeşitli tümör tiplerinde eksprese edilmektedir.

Galektin-3'ün birçok hücrede eksprese edildiği gözlenmiştir. Sadece sitoplazma ve nükleusta değil, ekstrasellüler bölgede de bulunmaktadır. Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki astrositlerde, makrofajlar/mikroglialarda, endotelial hücrelerde ve Schwann hücrelerinde saptanması önemli bir bulgudur. Mikroglia ve endotelial hücrelerin aktivasyonu, AH'nin patogenezi ile ilişkilidir [92]. Ayrıca galektin-3 tüm immün hücrelerin fizyolojisinde görev almaktadır. Bu yüzden galektin-3 ekspresyonunun upregüle olması AH patogenezindeki immün aktivasyon ve regülasyon ile ilişkili olabilir. Ancak bu konudaki çalışma ve bilgiler yeterli değildir [8].

Galektin-3'ün bilinen özellikleri ve fonksiyonları düşünüldüğünde AH patogenezindeki rolü üzerine çıkarımlar yapılabilir. Örneğin, galektin-3 apoptotik hücre yolaklarını etkilemektedir; intrasellüler galektin-3 anti-apoptotik iken ekstrasellüler galektin-3 pro-apoptotiktir [8]. Galektin-3, inflamatuvar yolaklarda önemli bir rol üstlenmektedir. IL-10'un anti-inflamatuvar etkisini baskılayarak, arttırılmış bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu öngörülmektedir. Ayrıca AH progresyonu süresince IL-10'un mikroglialardan salındığı ve nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir [93, 94]. Yapılan çalışmalarda galektin-3'ün aksotomi sonrası periferik sinir rejenerasyonunu inhibe ettiği ve eksperimental otoimmün

ensefalomyelit (EAE) olgularında santral sinir sistemi hasarını arttırdığı saptanmıştır [95, 96]. Galektin-3, ileri glikasyon son ürünleri için hücre yüzeyinde reseptör görevi görmektedir (RAGEs). İrreversibile uzun-ömürlü proteinlerin ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi; ve ileri glikasyon son ürünlerinin galektin-3 gibi hücrel reseptörler ile etkileşim halinde olması AH, DM, üremi gibi kronik hastalıklar ve yaşlanmada görülen uzun dönem komplikasyonların ortaya çıkmasında temel rol oynamaktadır [97].

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı'nda planlanmış ve yürütülmüştür. 65 yaş ve üzeri 88 kişi (45 kadın ve 43 erkek) yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme ve bunun kapsamında kognitif değerlendirme yapılmıştır. Kognitif değerlendirme sonrası hasta grubuna DSM-IV, NINCDS-ADRDA kriterlerine ve nörogörüntüleme yöntemlerine göre AH tanısı alan, dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan 44 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise normal kognitif fonksiyona sahip ve dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan 44 birey alınmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Akut veya kronik enfeksiyona sahip olma
- Galektin-3 düzeyini etkileyebileceği gösterilmiş olan kronik hastalıklara sahip olma (kronik inflamatuvar hastalıklar)

3.2. Geriatrik Değerlendirme ve Testler

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar hazırlanan forma kaydedildi. Hastaların yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerinin objektif olarak değerlendirilmesi için KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA), Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ve Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği (Disability Assessment for Dementia) (DAD) skalaları uygulanmıştır. Tüm hastalar unutkanlık şikayeti açısından sorgulanarak, kognitif durumun değerlendirilmesi için objektif tanı kriterleri, kognitif durum değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır. Tüm hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Saat Çizdirme Testi, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA), İz Sürme Testi A ve İz Sürme Testi B, Sayı Menzili Testi, Kategorik Akıcılık Testi uygulanmıştır. MMSE skoru 24 ve altı anormal olarak kabul edilmiştir. Hastaların AH tanısı için NINCDS-ADRDA kriterlerine, DSM-IV demans kriterlerine uyması gerekmiştir. Tüm hastalar CDR (Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği) ve GDS (Global Detoriasyon Skalası) skalaları ile

değerlendirilmiştir. Alzheimer Hastalığı tanısı alanların CDR puanı 1 ve üzerindedir. GDS puanı ise 4 ve üzerindedir. Hastaların normal kognitif fonksiyonlu kontrol grubuna alınabilmeleri için DSM-IV, NINCDS-ARDRA kriterlerine uymaması, MMSE skorlarının 24'ün üzerinde olması ve saat çizme testi skorları 4'ün üzerinde olması şartları aranmıştır. Kontrol grubunun CDR skorları 0, GDS skorları ise 0 veya 1 idi. Tüm hastalara Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) kısa formu ve Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası kısa formu uygulanmıştır. Kullanılmış olan bu testler Ekler'de verilmiştir.

3.3. Laboratuvar İncelemeleri

- Tam kan sayımı
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- CRP
- Böbrek fonksiyon testleri
- Açlık kan şekeri
- HbA1c
- TSH
- B12 vitamin düzeyi
- 25-OH-D vitamin düzeyi
- Lipid profili
- Galektin-3 düzeyi

laboratuvar tetkiki olarak istenmiştir.

3.3.1. Serum Galektin-3 Düzeyinin Ölçülmesi

Galektin-3 düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ependorf tüplere alınarak daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Toplam 88 hastanın serumları alındıktan sonra ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile üretici firmanın (R&D Systems, USA) talimatlarına uyularak galektin-3 düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar ng/mL cinsinden belirlendi. Galektin-3 kitinin temini için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden THD-2015-5092 no'lu proje kodu ile destek alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle tanımlayıcı istatistikleri verilecek olan sayısal değişkenlerin normal dağılıma

uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\text{mean} \pm \text{SD}$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılım durumuna ve grup sayısına göre t-testi, ANOVA, Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testleri ile, kategorik değişkenler için ki-kare testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile ölçüldü. P değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

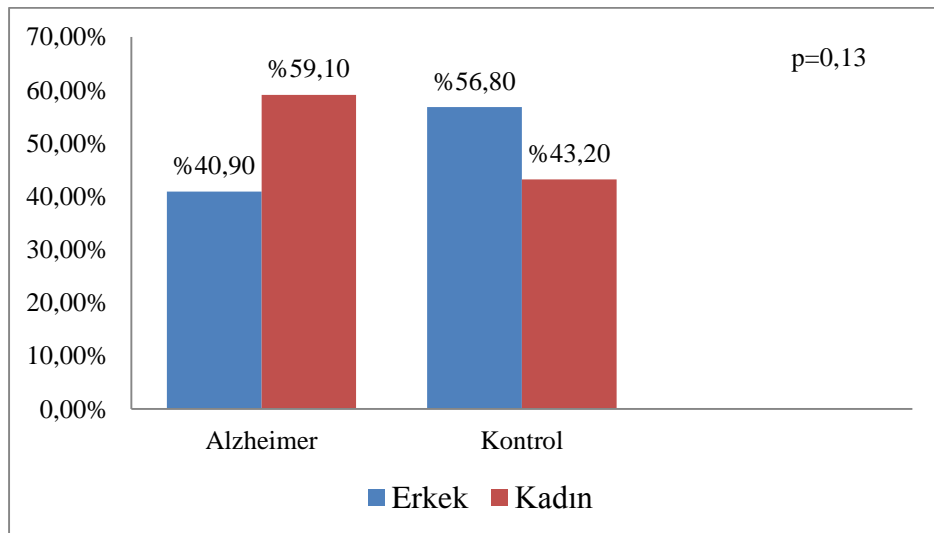
3.5. Etik Kurul Onayı

Bu alışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 14/649 proje no'su ile 26/12/2014 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 88 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Bunların 43'ü (%48,9) erkek, 45'i (%51,1) kadındı (Şekil 4.1). Hastaların yaş ortancası 78 (66-85) idi. Erkeklerin yaş ortancası 78 (67-85), kadınların yaş ortancası 78 (66-85) ($p=0,91$) idi. Çalışmaya alınanların 44'ü (%50) AH, 44'ü (%50) kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubuydu. Her iki grup cinsiyet dağılımı açısından benzerdi ($p=0,13$) (Şekil 4.1). AH grubunun yaş ortancası 78 (68-86), kontrol grubunun yaş ortancası 78 (66-85) idi ($p=0,33$).

AH grubunun 15'i (%34,1) hiç okula gitmemiş, 25'i (%56,8) ilkokul-ortaokul mezunu, 4'ü (%9,1) lise ve üzeri mezunuydu. Kontrol grubunun 9'u (%20,5) hiç okula gitmemiş, 17'si ilkokul-ortaokul mezunu, 18'i (%40,9) lise ve üzeri mezunuydu. Kontrol grubunun eğitim düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,002$). Çalışmaya katılanlar sigara içiciliği açısından değerlendirildiğinde, her iki grupta da aktif sigara içicisinin az olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır. Alzheimer hastalarının ailelerinde Alzheimer hikayesinin daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Çalışmaya katılanların daha çok eşleriyle yaşadığı saptanmıştır, ancak gruplardaki hasta sayısı az olduğu için p değeri hesaplanamamıştır.



Şekil 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (Cinsiyet).

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
Yaş	78 (66-85)	78 (68-86)	78 (66-85)	0,33
Cinsiyet				0,135
Erkek	43 (%48,9)	18 (%40,9)	25 (%56,8)	
Kadın	45 (%51,1)	26 (%59,1)	19 (%43,2)	
Eğitim düzeyi				0,003
Okula gitmemiş	24 (%27,3)	15 (%34,1)	9 (%20,5)	
İlkokul-ortaokul	42 (%47,7)	25 (%56,8)	17 (%38,6)	
Lise ve üzeri	22 (%25)	4 (%9,1)	18 (40,9)	
Sigara*				
Nonsmoker	50 (%56,8)	29 (%65,9)	21 (%47,7)	
Exsmoker	35 (%39,8)	13 (%29,5)	22 (%50)	
Smoker	3 (%3,4)	2 (%4,5)	1 (%2,3)	
Birlikte yaşadığı kişi*				
Yalnız	12 (%13,6)	3 (%6,8)	9 (%20,5)	
Eşyle	57 (%64,8)	27 (%61,4)	30 (%68,2)	
Akrabalarıyla	16 (%18,2)	11 (%25)	5 (%11,4)	
Bakıcıyla	3 (%3,4)	3 (%6,8)	-	
Ailede AH hikayesi	16 (%18,2)	15 (%34,1)	1 (%2,3)	<0,001

AH: Alzheimer Hastalığı

*: gruplardaki hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve kontrol grubunun komorbiditeleri Tablo 4.2'de verilmiştir. İki grup arasında eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.2. AH ve Kontrol Grubunun Komorbiditeleri

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
Hipertansiyon	57 (%64,8)	25 (%56,8)	32 (%72,7)	0,12
Koroner Arter Hastalığı	20 (%22,7)	7 (%15,9)	13 (%29,5)	0,13
Diabetes Mellitus	33 (%37,5)	17 (%38,6)	16 (%36,4)	0,83
Hipotiroidi	12 (%13,6)	6 (%13,6)	6 (%13,6)	1
Hipertiroidi	3 (%3,4)	1 (%2,3)	2 (%4,5)	1
Dislipidemi	53 (%60,2)	26 (%59,1)	27 (%61,4)	0,83

AH: Alzheimer Hastalığı

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve kontrol grubunun geriatrik sendrom verileri Tablo 4.3'te verilmiştir. AH grubunda depresyon oranının daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,013$). İki grup arasında üriner inkontinans oranları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.23$). Ancak AH grubunda "Şiddetli AH" tanılı hastaların olmamasının üriner inkontinans oranlarının benzer olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Alzheimer hastalarının günlük hayatta kontrol grubuna daha fazla düştüğü saptanmıştır ($p<0.001$). Yine AH grubunda malnütrisyon ve riskinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.002$).

Tablo 4.3. AH ve Kontrol Grubunun Geriatrik Sendromları

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
Depresyon	12 (%13,6)	10 (%22,7)	2 (%4,5)	0,013
Üriner inkontinans	23 (%26,1)	14 (%31,8)	9 (%20,5)	0,23
Düşme hikayesi	29 (%33)	24 (%54,5)	5 (%11,4)	<0,001
Düşme sayısı	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-1)	<0,001
Malnütrisyon ve riski	12 (%86,4)	11 (%25)	1 (%2,3)	0,002

AH: Alzheimer Hastalığı

Normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve kontrol grubunun kapsamlı geriatrik değerlendirme ve nöropsikiyatrik testlerinin sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir. Alzheimer Hastalığı grubunda CDR'a göre 20 (%45,5) hasta hafif demans, 24 (%54,5) hasta orta demans tanısıyla izlenmektedir. GDS'ye göre 20 (%45,5) hasta hafif AH, 17 (%38,6) hasta orta-şiddette AH, 7 (%15,9) hasta orta-şiddetli AH tanısıyla izlenmektedir. Hastaların yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerinin değerlendirildiği testlerde AH grubunun KATZ GYA (5 (0-6) vs. 6 (4-6), $p<0,001$), Lawton-Brody EGYA (5 (0-17) vs. 17 (5-17), $p<0,001$) ve DAD (43,5 (3-97) vs. 100 (72-100), $p<0,001$) skorlarına göre daha bağımlı olduğu saptanmıştır. AH grubunun MMSE (17,5 (5-28) vs. 29 (14-30), $p<0,001$), 3 kelime (0 (0-3) vs. 3(1-3), $p<0,001$), dikkat hesaplama (0 (0-4) vs. 5 (4-5), $p<0,001$), MOCA (6 (1-24) vs. (18,5 (6-27), $p<0,001$) skorları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Alzheimer grubunun Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası kısa formuna göre skorları (2 (0-12) vs. 0 (0-11), $p<0,001$) kontrol grubuna göre daha yüksektir. Yine AH grubunun MNA'nın kısa

formuna göre skorları (11 (4-13) vs. 14 (10-14), $p<0,001$) kontrol grubuna göre daha düşüktür. İz Sürme Testi A'yı AH grubunun tamamlama oranı daha düşük, tamamlama süresi ise daha uzundur ($p<0,001$). İz Sürme Testi B'yi ise AH grubundan hiçbir hasta tamamlayamamıştır. Sayı Menzili Testi'nde ise AH grubu kontrol grubuna göre daha başarısızdır ($p<0,001$). Kategorik Akıcılık Testi'nde ise AH grubunun kelime ortalaması ($8,3\pm 4,7$ vs. $16,6\pm 4,5$) kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Nöropsikiyatrik Testlerinin Sonuçları

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
KATZ GYA	6 (0-6)	5 (0-6)	6 (4-6)	<0,001
Lawton-Brody EGYA	14 (0-17)	5 (0-17)	17 (5-17)	<0,001
MNA-kısa form	13 (4-14)	11 (4-13)	14 (10-14)	<0,001
Saat Çizdirme Testi	5 (0-6)	0 (0-6)	6 (0-6)	<0,001
MMSE	24 (5-30)	17,5 (5-28)	29 (14-30)	<0,001
3 Kelime	2 (0-3)	0 (0-3)	3 (1-3)	<0,001
Dikkat Hesaplama	4 (0-5)	0 (0-4)	5 (4-5)	<0,001
Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-kısa form	1 (0-12)	2 (0-12)	0 (0-11)	<0,001
CDR				
0 (Kognitif yeterlilik)	44 (%50)	-	44 (%100)	
1 (Hafif demans)	20 (%22,7)	20 (%45,5)	-	
2 (Orta demans)	24 (%27,3)	24 (%54,5)	-	
GDS				
2 (Normal yaşlanma)	44 (%50)	-	44 (%100)	
4 (Hafif AH)	20 (%22,7)	20 (%45,5)	-	
5 (Orta şiddette AH)	17 (19,3)	17 (%38,6)	-	
6 (Orta şiddetli AH)	9 (%8)	7 (%15,9)	-	
DAD	90 (3-100)	43,5 (3-97)	100 (72-100)	<0,001
MOCA	13 (1-27)	6 (1-24)	18,5 (6-27)	<0,001
İz Sürme Testi A	25 (%28,4)	4 (%9,1)	21 (%47,7)	<0,001
Test skoru	64±14	71±17,1	62,2±13,95	0,27
İz Sürme Testi B	16 (%18,2)	-	16 (%36,4)	<0,001
Test skoru	130±35	-	63,1±16,5	
Sayı Menzili Testi				
İleri	3 (0-7)	2 (0-6)	4 (1-7)	<0,001
Geri	2 (0-6)	2 (0-5)	3 (0-6)	<0,001
Kategorik Akıcılık Testi	12±6	8,3±4,7	16,6±4,5	<0,001

AH: Alzheimer Hastalığı, KATZ GYA: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri, Lawton-Brody EGYA: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, GDS: Global Detoriasyon Skalası, DAD: Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği (Disability Assessment for Dementia), MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği.

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

AH ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo 4.5' te verilmiştir. Laboratuvar sonuçları açısından iki grup arasında önemli bir farklılık saptanmadı.

Tablo 4.5. AH ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri

	Tüm hastalar (n=88)	AH (n=44)	Kontrol (n=44)	P değeri (AH ve kontrol)
HB (gr/dL)	13,6±1,4	13,4±1,5	13,8±1,5	0,17
Lökosit (x10 ³ /μL)	7200 (4400-16000)	7200 (4400-16000)	7200 (4400-10400)	0,65
Trombosit (x10 ³ /μL)	248716± 67935,4	250431± 67342,6	247000± 67342,6	0,81
ESR (mm/h)	11,5 (2-60)	12,5 (2-45)	10,5 (2-60)	0,37
CRP (mg/dL)	0,39 (0,1-3,1)	0,38 (0,1-3,1)	0,4 (0,2-2,9)	0,71
Üre azotu (mg/dL)	18,5 (7,8-40,5)	18,7 (11,5-34,6)	18,3 (7,8-40,5)	0,91
Kreatinin (mg/dL)	0,93±0,24	0,91±0,25	0,95±0,24	0,51
Sodyum (mEq/L)	139 (128-144)	139 (128-143)	139 (131-144)	0,96
Potasyum (mEq/L)	4,4±0,44	4,4±0,46	4,4±0,42	0,62
Kalsiyum (mg/dL)	9,7±0,4	9,7±0,4	9,6±0,3	0,81
Fosfor (mg/dL)	3,3±0,6	3,3±0,6	3,3±0,7	0,91
Klor (mEq/L)	103,5±2,5	104±2,1	103,6±2,9	0,11
T.protein (g/dL)	7,2±0,4	7,1±0,5	7,3±0,3	0,14
Albumin (g/dL)	4,3±0,3	4,2±0,3	4,3±0,3	0,23
ALT (U/L)	14 (5-50)	13 (5-39)	15,5 (8-50)	0,001
AST (U/L)	20,9±5	19,4±4,9	23,1±4,4	0,01
APG (mg/dL)	100,5 (72-214)	97 (97-214)	102 (77-212)	0,52
HbA1c (%)	6,4 (5,3-10,3)	6,4 (5,5-10,3)	6,4 (5,3-8,6)	0,57
TSH (μIU/ml)	1,45 (0,08-4,87)	1,3 (0,08-9,07)	1,75 (0,16-55)	0,19
B12 vitamini (pg/mL)	307,5 (67-1501)	329 (67-1501)	282,5 (105-1160)	0,48
D vitamini (μg/L)	22,8 (5-92,5)	24,3 (5-92,5)	20,5 (5-65,8)	0,89
LDL (mg/dL)	147,5 (80-358)	160 (80-358)	143 (80-239)	0,18
HDL (mg/dL)	56,2±10,6	55,4±9,6	57,2±12,1	0,65
TG (mg/dL)	122 (58-627)	121,5 (58-372)	122 (60-627)	0,71
Galektin-3 (ng/dL)	7,22 (1,9-20)	7,52 (2,2-16,2)	7,02 (1,9-20)	0,44

AH: Alzheimer Hastalığı, HB: Hemogloblin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, T.protein: Total protein, ALT:Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, APG: Açlık plazma glukozu, HbA1c: Hemogloblin A1c, TSH: Tiroid stimulan hormon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid
Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

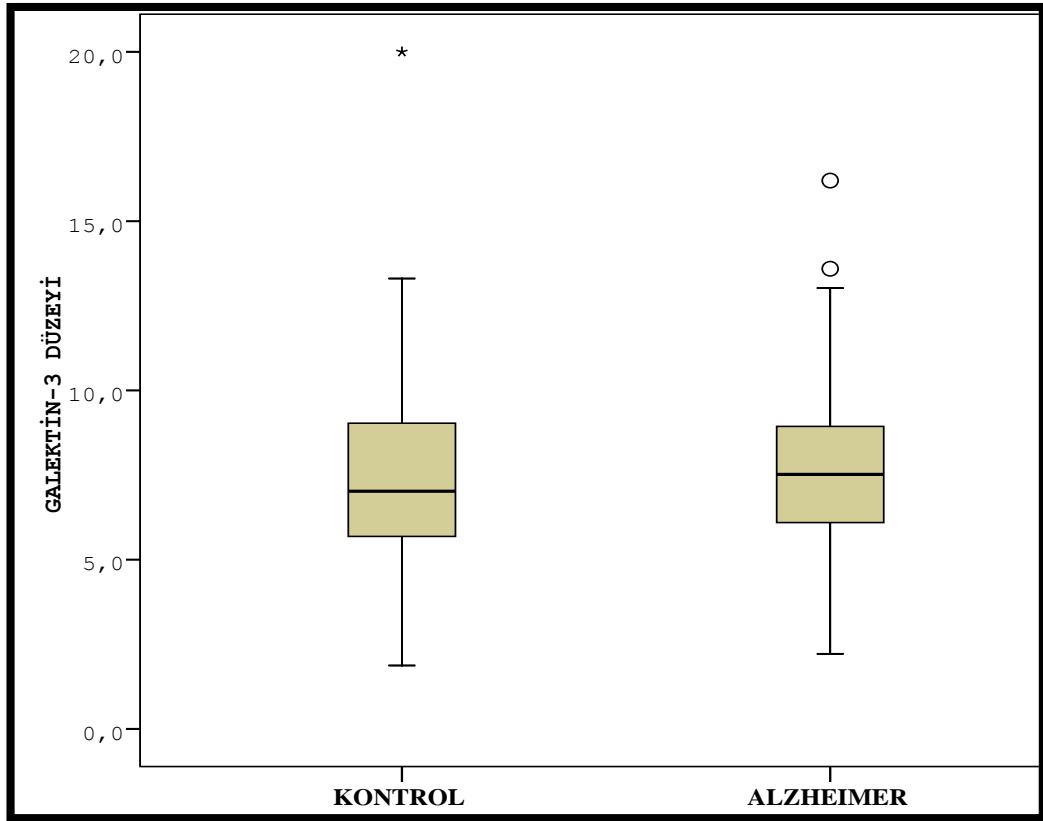
Galektin-3 düzeyinin nöropsikiyatrik testlerle korelasyon düzeyi Tablo 4.6' da verilmiştir. Yapılan nöropsikiyatrik testlerden sadece dikkati ölçen Sayı Menzili Testi ile galektin-3 arasında ilişki saptandı. Galektin-3 düzeyi ile Sayı Menzili İleri ($r = -0,216$ $p = 0,043$) ve Geri ($r = -0,233$ $p = 0,029$) testi arasında ters yönde, düşük kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır.

Tablo 4.6. Galektin-3'ün Kognitif Testlerle Korelasyon Düzeyi

	Galektin-3	
	R değeri	P değeri
MMSE	-0,161	0,13
Saat Çizdirme Testi	-0,117	0,28
3 kelime	-0,168	0,18
Dikkat hesaplama	-0,082	0,45
Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-kısa form	-0,066	0,55
DAD	-0,132	0,22
MOCA	-0,160	0,14
İz Sürme Testi A skoru	0,159	0,14
İz Sürme Testi B skoru	0,076	0,48
Sayı Menzili Testi		
İleri	-0,216	0,043
Geri	-0,233	0,029
Kategorik Akıcılık Testi	-0,129	0,23

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, DAD: Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği (Disability Assessment for Dementia), MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

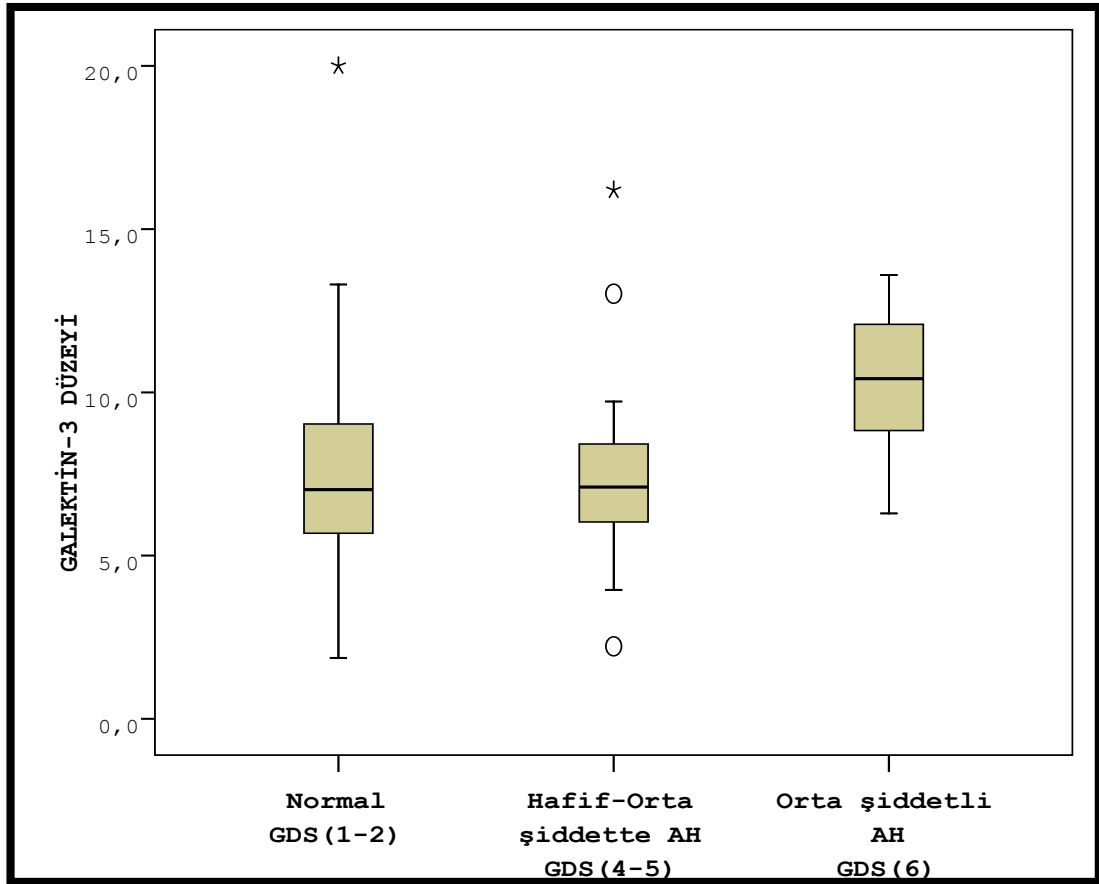
AH ve kontrol gruplarının galektin-3 düzeyleri Şekil 4.2'de verilmiştir. Alzheimer grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (AH 7,53 [2,22-16,19], kontrol 7,02 [1,87-20]). Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,443$).



Şekil 4.2. Çalışma Gruplarına Göre Galektin-3 Düzeyi

Galektin-3 düzeyleri AH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (AH: 7,53 [2,22-16,19], kontrol: 7,02 [1,87-20], p=0.44)

Alzheimer hastalarının GDS evrelerine göre galektin-3 düzeyleri Şekil 4.3'te verilmiştir. Orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Orta-şiddetli evre 10,42 [6,29-13,59], hafif-orta şiddette evre 7,09 [2,22-16,19], kontrol 7,02 [1,87-20]; p=0,032). Alzheimer hastalarının CDR'a göre yapılmış olan evrelemesinde de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da hastalığın evresi arttıkça galektin-3 düzeylerinin arttığı görülmüştür (Tablo 4.7). Alzheimer Hastalığı'nın ciddiyeti arttıkça inflamasyon ve oksidatif stres göstergesi olan galektin-3 düzeylerinin artış göstermesi çalışmanın çarpıcı bir sonucu olarak karşımıza çıkmıştır.



Şekil 4.3. GDS (Global Detoriasyon Skalası) Evrelerine Göre Galektin-3 Düzeyi

Galektin-3 düzeyleri orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (GDS Evre 6: 10,42 [6,29-13,59], GDS Evre 4-5: 7,09 [2,22-16,19], GDS Evre 1-2: 7,02 [1,87-20]; $p=0,032$).

Tablo 4.7. AH ve Kontrol Grubunun Galektin-3 Düzeyleri

	Galektin-3	P değeri (AH ve kontrol)
Tüm hastalar	7,22 (1,87-20)	
AH	7,52 (2,22-16,19)	0,443
Kontrol	7,02 (1,87-20)	
GDS		
2 (Normal yaşlanma)	7,02 (1,87-20)	
4-5 (Hafif - Orta şiddette AH)	7,09 (2,22-16,19)	0,032
6 (Orta şiddetli AH)	10,42 (6,29-13,59)	
CDR		
0 (Kognitif yeterlilik)	7,02 (1,87-20)	
1 (Hafif demans)	7,29 (2,22-13,02)	0,36
2 (Orta demans)	7,54 (3,95-16,19)	

AH: Alzheimer Hastalığı, GDS: Global Detoriasyon Skalası, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri polikliniğine başvuran 44 Alzheimer hastası ve kognitif fonksiyonları normal olan 44 kontrol ile yapıldı. Bu hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve nöropsikiyatrik testler yapıldı. Galektin-3 düzeylerine bakıldı. Sonuçlar iki grupta karşılaştırıldı. Alzheimer hastalarında galektin-3 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmanın en çarpıcı sonucu AH'nin evresi ilerledikçe galektin-3 düzeylerinin anlamlı olarak artış gösterdiğinin saptanması oldu. AH grubunda GDS evre 6 (orta-şiddetli AH) hastalarda galektin-3 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde diğer evrelere göre yüksek saptandı. Galektin-3 düzeyi ile dikkati ölçen Sayı Menzili İleri ($r = -0,216$ $p = 0,043$) ve Geri ($r = -0,233$ $p = 0,029$) Testi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı.

Literatürde AH ile galektin-3 ilişkisini ortaya koyan sadece bir çalışma bulunmaktadır. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada galektin-3 düzeyinin AH, HKB ve normal olmak üzere üç grup ile ilişkisi araştırılmıştır. AH grubunun galektin-3 düzeyi normal gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır [8]. AH-HKB, HKB-Normal grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada hastalar sadece MMSE ile değerlendirilmiştir. Fakat biz çalışmamızda hastaları MMSE dışında diğer kognitif değerlendirme testleri, nöropsikiyatrik testler ve global evrelendirme skalaları ile de değerlendirdik. (KATZ GYA, Lawton-Brody EGYA, MNA-kısa form, Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-kısa form, CDR, GDS, DAD, MOCA, İz Sürme Testi, Sayı Menzili Testi, Kategorik Akıcılık Testi). Ayrıca AH ve kontrol grubundaki hasta sayılarını da arttırdık. Ayrıca galektin-3 seviyelerini etkileyebilecek akut veya kronik infeksiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignansilerin de çalışmamızda çalışma dışı bırakılmış olması galektin-3 düzeylerinin AH ile ilişkisinin diğer faktörlerden bağımsız olarak ölçülmesi açısından önemli olmuştur.

Günümüzde AH'nin tanısı nöropsikiyatrik testler ve diğer yaş ilişkili demans nedenlerinin ekartasyonu ile konulmaktadır. Hastalığın progrese olması ve semptomların şiddetinin artması tanıyı desteklemektedir, ancak kesin tanı otopside karakteristik patolojik beyin lezyonlarının, AP'lerin, NFY'lerin izlenmesi ile mümkün

olmaktadır. Erken tedavi ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmemesine rağmen hastalığı erken evrede yakalamak mevcut durumda güçtür. Bu klinik ihtiyaç AH'nin erken evrede tanı almasında, diğer demans nedenlerinden ayrılmasında kullanılabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur [5]. Alzheimer Hastalığı tanısında kullanılabilecek ideal biyobelirteç aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- Alzheimer Hastalığı moleküler patogenezi ve nöropatolojisindeki temel özelliği saptayabilmelidir.
- Nöropatolojik olarak tanısı kesinleştirilmiş AH vakalarında doğrulanabilmelidir.
- Sensitivitesi >%80, spesifitesi >%80 olmalıdır.
- Alzheimer Hastalığı'nı erken evrede tespit edebilmelidir (örneğin HKB evresinde)
- Güvenilir, tekrarlanabilir, noninvazif, kolay uygulanabilir, ucuz olmalı ve klinik pratikte kullanılabilmelidir [98].

Alzheimer Hastalığı'nda kullanılacak tanısal bir biyobelirteç biyolojik olarak AH patogeneziyle akla yatkın bir şekilde ilişki içerisinde olmalıdır. Moleküler ve biyokimyasal biyobelirteçler mümkün olduğunca Kesin AH tanısı almış vakalarda test edilmelidir çünkü daha sonra bu biyobelirteçler Kesin AH tanısı olmayan canlı vakalar üzerinde tanı amaçlı kullanılacaktır. Bu yüzden biyobelirteç çalışmalarının Mümkün Olası AH hastaları yerine Olası AH hastaları üzerinde yapılması önerilir ki tanısal doğruluk mümkün olan en yüksek seviyede saptanmış olsun. Olası AH tanısında kullanılan klinik kriterlerin sensitivitesi yaklaşık olarak %80'dir. Dolayısıyla kullanılacak biyobelirtecin sensitivitesi en az bu değere sahip olmalı ya da daha yüksek olmalıdır. Spesifite ve pozitif prediktif değer de >%80 olmalıdır. Günümüzde AH üzerine yapılan biyobelirteç çalışmalarında kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzer seçilmektedir. Sporadik AH'nin esasen yaşlı bireylerde görülmesi sebebiyle kontrol grubu ne kadar özenle seçilse de grup içerisinde prelinik AH olanlar olabilir. Bu da herhangi bir biyobelirtecin sensitivite ve spesifitesinin %100 olmasını engellemektedir [98].

Alzheimer Hastalığı tanısında henüz bu özelliklere sahip bir biyobelirteç bulunamamıştır. Ancak çalışmalar devam etmektedir ve ümit vaat eden pek çok biyobelirteç adayı mevcuttur. Galektin-3 de bu adaylardan bir tanesi olabilir. AH patogenezinde inflamasyonun önemli bir yere sahip olması ve Galektin-3'ün de en önemli rolünün akut ve kronik inflamasyonda olması; testin noninvazif, tekrarlanabilir, ucuz, kolay uygulanabilir olması galektin-3'ün bu kriterlerden bazılarını sağladığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da AH evresi ilerledikçe galektin-3 düzeyinin arttığının gösterilmesi ümit vaat eden bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Ancak, galektin-3'ü bir biyobelirteç olarak kabul ettirmek için aşağıdaki basamaklar izlenmelidir:

- Galektin-3'ün sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin belirlenebileceği en az 2 bağımsız çalışma yapılmalıdır.
- Sensitivite ve spesifite $>80\%$; pozitif prediktif değer 90% 'a yakın bir değer olmalıdır.
- Bu çalışmalar güçlü olmalı, bu konuda uzmanlaşmış kişiler tarafından yapılmalı ve hakemli dergilerde yayınlanmalıdır.
- Bu çalışmalarda kontrol grubunda, kognitif fonksiyonları normal bireyler ve AH dışı demans tanısı olan bireyler olmalıdır.
- Biyobelirteç kabul edildikten sonra vakaların izleminde veriler toplanmaya devam edilmeli ve biyobelirtecin doğruluğu ve tanısallığı değerlendirilmelidir [98].

Galektinler, β -galaktozid bağlayan, oligosakkaritlere afinitesi olan, homolog aminoasit tekrarı ve homolog karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içeren memeli lektinleridir. Galektin-3 galektin ailesinin en çok araştırılan üyesidir. Galektin-3'ün bilinen özellikleri ve fonksiyonları düşünüldüğünde AH patogenezindeki rolü üzerine çıkarımlar yapılabilir. Galektin-3'ün birçok hücrede eksprese edildiği gözlenmiştir. Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki astrositlerde, makrofajlar/mikroglialarda, endotel hücrelerde ve Schwann hücrelerinde saptanması önemli bir bulgudur. Mikroglia ve endotel hücrelerin aktivasyonu, AH'nin patogenezi ile ilişkilidir [92]. Ayrıca galektin-3 tüm immün hücrelerin fizyolojisinde görev almaktadır. Bu yüzden galektin-3 ekspresyonunun upregüle

olması AH patogenezindeki immün aktivasyon ve regülasyon ile ilişkili olabilir. Ancak bu konudaki çalışma ve bilgiler yeterli değildir [8].

Galektin-3 fibrozis, anjiogenezis, apoptozis ve immün aktivasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir proteindir [8]. Ancak galektin-3'ün en önemli rolü akut ve kronik inflamasyon ve fibrojenestir [9-11]. Çünkü galektin-3-yetersiz farelerde artmış inflamatuvar hücre sayısı ile birlikte azalmış bir inflamatuvar yanıt vardır [12]. Fibrojenesis belli başlı hücre hasarı ve inflamasyon tiplerinin doğal bir sonucudur. Fibrojenestenden sorumlu fibroblastların aktivasyonunda galektin-3 rol oynamaktadır. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı bağlantı, ileri yaşta kognitif gerilemenin ve demansın gelişmesinde önemli bir role sahiptir [9, 13]. Ayrıca galektin-3'ün IL-10'un anti-inflamatuvar etkisini baskılayarak, arttırılmış bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu öngörülmektedir. Ayrıca AH progresyonu süresince IL-10'un mikroglialardan salındığı ve nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir [93, 94].

İnflamasyon, yaşlılarda kognitif kaybın ve demansın gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır [13]. Doverhag ve ark.'larının yaptığı deneysel inme çalışmalarında galektin-3'ün mikroglial hücreler tarafından aşırı üretildiği, nöronal hasardan sonra upregüle olduğu saptanmıştır. Ayrıca galektin-3-yetersiz farelerin beyninin hipokampal ve striatum bölgelerinin iskemik hasardan korunduğu gözlenmiştir [14]. Galektin-3'ün özellikle hipokampal bölge dahil olmak üzere beyinde birçok regülatuvar fonksiyona sahip olması galektin-3'ün kognitif fonksiyonlarda da rol alabileceğini düşündürmektedir [7]. Bizim çalışmamızda da orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0,032).

Patogenezinde inflamasyonun ortak bir risk faktörü olduğu kanser ve kardiovasküler hastalıklar ile galektin-3'ün ilişkili olduğu ortaya konmuştur [99]. Galektin-3, pro-apoptotik ve anti-apoptotik fonksiyonlara sahiptir. Hem normal hem de tümör hücrelerinde, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozunu düzenlemektedir. Sitoplazmik galektin-3, mitokondriyel bütünlüğü sağlayarak anti-apoptotik etki gösterirken, nükleer ve ekstrasellüler galektin-3 pro-apoptotik etki göstermektedir [91, 100, 101]. Bu özellikleri ile AH patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda galektin-3'ün aksotomi sonrası periferik sinir rejenerasyonunu inhibe ettiği ve eksperimental otoimmün ensefalomyelit (EAE) olgularında santral sinir sistemi hasarını arttırdığı saptanmıştır [95, 96]. Galektin-3, ileri glikasyon son ürünleri için hücre yüzeyinde reseptör görevi görmektedir (RAGEs). İrreversizle uzun-ömürlü proteinlerin ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi; ve ileri glikasyon son ürünlerinin galektin-3 gibi hücrel reseptörler ile etkileşim halinde olması AH, DM, üremi gibi kronik hastalıklar ve yaşlanmada görülen uzun dönem komplikasyonların ortaya çıkmasında temel rol oynamaktadır [97].

Alzheimer Hastalığı'nda görülen nörodejenerasyon ile inflamasyonun patofizyolojik ilişkisi birçok yoldan ortaya konulmaya çalışılmıştır. Alzheimer Hastalığı'nda beyinde gerçekleştiği açıklığa kavuşturulan mekanizmaların çoğu periferde de sitotoksik etki göstermektedir. Dolayısıyla bu mekanizmaların inflamasyona bu kadar hassas olan bir organa karşı sitotoksik olmaması şaşırtıcı olurdu [102]. AH'de görülen inflamasyonun önemli bir özelliği, inflamatuvar mekanizmaların hastaların beyinde özellikle hastalığa özgü patolojik bulguların görüldüğü yerlerde (frontal korteks, limbik korteks) gerçekleşmesidir [102]. Mikroskopik düzeyde inflamatuvar mediyatörler özellikle A β plaklarının ve NFY'lerin civarında sentezlenir. Demans hikayesi olmayan ancak otopside AH tanısı almak için yeterli düzeyde limbik A β plakların ve NFY'lerin saptandığı hastalarda, inflamatuvar belirteçler normal kognitif fonksiyonlu hastalardan fazla ancak AH olan hastalardan belirgin derecede düşük olacak şekilde, az miktarda saptanmıştır [103]. İnflamatuvar toksisitenin direkt etkileri AH olan hastaların beyinde gözlemlenebilir. Örneğin kompleman fiksasyonu ve aksonların lizisi gözlemlenebilir [104].

Fibriler plaklara yerleşmiş aktive mikroglia ve reaktif astrositler ve biyokimyasal belirteçleri AH olan hastaların beyinde artmıştır [105]. Başlangıçta fagositik mikroglia A β 'yi yutar ve parçalara ayırır. Ancak, kronik dönemde aktive mikroglialar ortama kemokin ve sitokin salgırlar (örneğin IL-1, IL-6, TNF- α) [102]. A β , mikroglialar üzerindeki ileri glikasyon son ürünleri için sentezlenmiş olan reseptörlere bağlanarak sitokin, glutamat ve nitrik oksit salınımını artırır [106].

Fibriler A β ve glial aktivasyon klasik kompleman yolağını da aktive etmektedir [107]. Nörofibriler yumaklar ve plaklar kompleman parçalanma

ürünlerini -C1q ve C5b-9- içerirler ki bu da opsonizasyon ve otolitik saldırının sürdüğünü gösterir [102]. Ayrıca aktive olmuş astroglialar AH'nin düzelmesine ya da kötüleşmesine neden olabilen akut faz reaktanlarını -alfa1-antikimotripsin, alfa2-antikimotripsin, alfa2-makroglobulin, C-reaktif protein- ortama salmaktadırlar [108].

Oksidatif stresin AH patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gün geçtikçe artan kanıtlar ile desteklenen bir teoridir [57, 109]. Reaktif oksijen türlerinin birikimi spesifik beyin bölgelerinde başta mitokondri olmak üzere temel hücre bileşenlerine hasar vermektedir [4]. A β , reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşmasında rol oynadığı için oksidatif stresin öncül moleküllerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Alzheimer Hastalığı olan hastaların beyninde NFY'lerde, AP'lerde, nöronlarda ileri glikolize son ürünleri, lipid peroksidasyon addüksiyon ürünleri gibi oksidatif stres belirteçleri yüksek saptanmıştır [59, 110]. Ayrıca Alzheimer hastalarında serebral değişikliklerin yanında sistemik oksidatif belirteçlerde de yükselme olabilir. Alzheimer hastalarında antioksidan düzeylerinde azalma ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler saptanmıştır [110-112]. Bu değişiklikler Alzheimer hastalarındaki oksidatif defans mekanizmasında sistemik bir patoloji olduğunu düşündürmektedir [59]. Oksidatif stresin erken ve duyarlı bir göstergesi olan GGT (Gama Glutamil Transferaz) Alzheimer hastalarında yüksek saptanmıştır [57]. Sistemik plazma antioksidanları olan ürik asit ve albumin Alzheimer hastalarında düşük saptanmışken, oksidatif stres belirteci olan homosistein ise yüksek saptanmıştır [4].

Günümüzde AH tanısında kullanılan belirteçler:

- A β protein birikimini gösteren biyobelirteçler
 - BOS A β 42 (veya A β 42:A β 40 oranı)
 - Pozitif amiloid PET görüntüleme
- Tau birikimini gösteren biyobelirteçler
 - BOS total tau ve phospho-tau \uparrow
 - Tau-spesifik PET izleyici ile serebral tau'nun gösterilmesi (çalışma aşamasında)
- Topografik, dejeneratif belirteçler (MR, FDG-PET) [113]

Patogenezde yatan bu mekanizmaların bir göstergesi olarak galektin-3'ün AH'de kullanılabilirliğinin test edilmesi önemlidir. Galektin-3 tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda vaat eden bir biyobelirteçtir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasındandır. Her ne kadar ileri evrede galektin-3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş olsa da kesitsel çalışma olması sebebiyle sebep-sonuç ilişkisi yapılamamaktadır. Hastalık ilerledikçe inflamatuvar ve oksidatif stres yükü arttığı için mi galektin-3 düzeyi yükselmektedir, yoksa erken evrelerden itibaren bu yükün fazla olduğu dolayısıyla galektin-3 düzeylerinin baştan beri yüksek olduğu hastalar mı ileri evreye daha çok ilerlemektedir sorusunun cevabı bu çalışma ile açıklanamamaktadır. Alzheimer Hastalığı ve galektin-3 arasındaki ilişkinin daha net olarak anlaşılabilmesi için uzun dönem takipli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak galektin-3 ile AH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Biz yapmış olduğumuz çalışmada AH'de kontrol hastalarına göre serum galektin-3 düzeylerinin anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca, orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptadık ($p=0,032$). Bu bulgular literatürde AH'nin patogenezinde önemli bir yeri olduğu düşünülen galektin-3'ün varlığını desteklemektedir. Ayrıca galektin-3 düzeyinin hastaların serumundan kolayca çalışılması AH'de kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmesi ve de prospektif kohort çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Galektin-3, fibrozis, angiogenesis, apoptozis ve immun aktivasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir proteindir. Bu çalışmada Alzheimer hastaları ile normal kognitif fonksiyona sahip yaşlı hastaların serum galektin-3 düzeyleri karşılaştırılmak istenmiştir.

Çalışmaya akut veya kronik infeksiyon tanısı olmayan, galektin-3 düzeyini etkileyebileceği gösterilmiş olan kronik hastalıklara (kronik inflamatuvar hastalıklar) sahip olmayan 44 AH ve 44 normal olmak üzere toplam 88 hasta alınmıştır.

Çalışmaya alınan her iki grubun yaş ortancası benzerdi, cinsiyet dağılımı benzerdi. Kontrol grubunun eğitim düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti. Alzheimer hastalarının ailelerinde Alzheimer hikayesinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılanların daha çok eşleriyle yaşadığı saptanmıştır, ancak gruplardaki hasta sayısı az olduğu için p değeri hesaplanamamıştır.

AH grubunda depresyon oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. İki grup arasında üriner inkontinans oranları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Ancak AH grubunda "Şiddetli AH" tanılı hastaların olmamasının üriner inkontinans oranlarının benzer olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Alzheimer hastalarının günlük hayatta kontrol grubuna daha fazla düştüğü saptanmıştır. Yine Alzheimer grubunda malnütrisyon ve riskinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Hastaların yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerinin değerlendirildiği testlerde, AH grubunun KATZ GYA, Lawton-Brody EGYA ve DAD skorlarına göre daha bağımlı olduğu saptanmıştır. AH grubunun MMSE, 3 kelime, dikkat hesaplama, MOCA skorları beklendiği gibi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Alzheimer grubunun Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası kısa formuna göre skorları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yine AH grubunun MNA'nın kısa formuna göre skorlarına bakarak kontrol grubuna göre beslenme puanının daha düşük olduğu söylenebilir. İz Sürme Testi A'yı AH grubunun tamamlama oranı daha düşük ve tamamlama süresi daha uzundur. İz Sürme Testi B'yi ise AH grubundan hiçbir hasta tamamlayamamıştır. Sayı Menzili Testi'nde ise AH grubu kontrol grubuna göre daha başarısızdır. Kategorik Akıcılık Testi'nde ise AH grubunun kelime ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktür.

İki grubun laboratuvar değerleri genel olarak benzerdir. Sadece ALT ve AST değerleri istatistiksek olarak anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır. Ancak bu durumun tesadüfi olduğu düşünölmektedir.

Alzheimer grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,443$). Global Detoriasyon Skalası evrelemesine göre Orta-şiddetli AH (GDS evre 6) grubundaki hastaların galektin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,032$). Galektin-3 düzeyi ile Sayı Menzili İleri ($r= -0,216$ $p=0,043$) ve Geri ($r= -0,233$ $p=0,029$) Testi arasında ters yönde, düşük kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır.

Alzheimer Hastalığı ve galektin-3 arasındaki ilişkinin daha net olarak anlaşılabilmesi için uzun dönem takipli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Perkins, P., et al., *Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees*. Neurology, 1997. **49**(1): p. 44-50.
2. Querfurth, H.W. and F.M. LaFerla, *Alzheimer's disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(4): p. 329-44.
3. Mudher, A. and S. Lovestone, *Alzheimer's disease-do taoists and baptists finally shake hands?* Trends Neurosci, 2002. **25**(1): p. 22-6.
4. Cankurtaran, M., et al., *Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2013. **33**(4): p. 1051-8.
5. Khan, T.K. and D.L. Alkon, *Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2015. **44**(3): p. 729-44.
6. Domic, J., S. Dabelic, and M. Flogel, *Galectin-3: an open-ended story*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1760**(4): p. 616-35.
7. Trompet, S., et al., *Genetic variation in galectin-3 gene associates with cognitive function at old age*. Neurobiol Aging, 2012. **33**(9): p. 2232.e1-2232.e9.
8. Wang, X., et al., *Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2013.
9. Henderson, N.C. and T. Sethi, *The regulation of inflammation by galectin-3*. Immunol Rev, 2009. **230**(1): p. 160-71.
10. Liu, F.T., *Regulatory roles of galectins in the immune response*. Int Arch Allergy Immunol, 2005. **136**(4): p. 385-400.
11. Liu, F.T. and D.K. Hsu, *The role of galectin-3 in promotion of the inflammatory response*. Drug News Perspect, 2007. **20**(7): p. 455-60.
12. Hsu, D.K., et al., *Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses*. Am J Pathol, 2000. **156**(3): p. 1073-83.

13. Wilson, C.J., C.E. Finch, and H.J. Cohen, *Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(12): p. 2041-56.
14. Doverhag, C., et al., *Galectin-3 contributes to neonatal hypoxic-ischemic brain injury*. Neurobiol Dis, 2010. **38**(1): p. 36-46.
15. Maurer, K., S. Volk, and H. Gerbaldo, *Auguste D and Alzheimer's disease*. Lancet, 1997. **349**(9064): p. 1546-9.
16. Rosler, M., et al., *Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial*. BMJ, 1999. **318**(7184): p. 633-8.
17. Gürvit, İ.H. *Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı Ve Alzheimer Dışı Demanslar*. Son güncelleştirme Tarihi: 12.5.2010; Available from: <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm>.
18. Cummings, J.L., *Alzheimer's disease*. N Engl J Med, 2004. **351**(1): p. 56-67.
19. Jellinger, K.A., *Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study*. Acta Neuropathol, 1996. **91**(2): p. 219-20.
20. Mitchell, S.L., et al., *Advanced dementia: state of the art and priorities for the next decade*. Ann Intern Med, 2012. **156**(1 Pt 1): p. 45-51.
21. Hebert, L.E., et al., *Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census*. Neurology, 2013. **80**(19): p. 1778-83.
22. Prince, M., et al., *The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis*. Alzheimers Dement, 2013. **9**(1): p. 63-75 e2.
23. Sosa-Ortiz, A.L., I. Acosta-Castillo, and M.J. Prince, *Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease*. Arch Med Res, 2012. **43**(8): p. 600-8.
24. Yaffe, K., et al., *Effect of socioeconomic disparities on incidence of dementia among biracial older adults: prospective study*. BMJ, 2013. **347**: p. f7051.
25. Tinetti, M.E., et al., *Contribution of individual diseases to death in older adults with multiple diseases*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(8): p. 1448-56.

26. Gurvit, H., et al., *The prevalence of dementia in an urban Turkish population*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2008. **23**(1): p. 67-76.
27. Ariogul S, C.M., Halil M, Yavuz BB, Dagli N, 'Dementia in the geriatric population'', in *20 th International Conference of Alzheimer Disease International*. 2004: Kyoto.
28. Bachman, D.L., et al., *Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study*. Neurology, 1993. **43**(3 Pt 1): p. 515-9.
29. Corrada, M.M., et al., *Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study*. Neurology, 2008. **71**(5): p. 337-43.
30. Gao, S., et al., *The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(9): p. 809-15.
31. Van Duijn, C.M., et al., *Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies*. Genet Epidemiol, 1994. **11**(6): p. 539-51.
32. van Duijn, C.M., et al., *Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies*. Int J Epidemiol, 1991. **20 Suppl 2**: p. S13-20.
33. Vardarajan, B.N., et al., *Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genetica en Alzheimer (EFIGA)*. JAMA Neurol, 2014. **71**(3): p. 315-23.
34. Huang, W., et al., *APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study*. Arch Neurol, 2004. **61**(12): p. 1930-4.
35. Hardy, J., *Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease*. Trends Neurosci, 1997. **20**(4): p. 154-9.

36. St George-Hyslop, P.H., *Molecular genetics of Alzheimer's disease*. Biol Psychiatry, 2000. **47**(3): p. 183-99.
37. Hong, Y.T., et al., *Amyloid imaging with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B for traumatic brain injury*. JAMA Neurol, 2014. **71**(1): p. 23-31.
38. Ganguli, M., et al., *Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(2): p. 153-60.
39. Schupf, N., et al., *Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome*. Lancet, 1994. **344**(8919): p. 353-6.
40. Dede, D.S., et al., *Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease?* J Am Geriatr Soc, 2007. **55**(10): p. 1613-7.
41. Kivipelto, M., et al., *Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study*. BMJ, 2001. **322**(7300): p. 1447-51.
42. Launer, L.J., et al., *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study*. Neurobiol Aging, 2000. **21**(1): p. 49-55.
43. Cankurtaran, M., et al., *Risk factors and type of dementia: vascular or Alzheimer?* Arch Gerontol Geriatr, 2008. **47**(1): p. 25-34.
44. Wichmann, M.A., et al., *NSAID Use and Incident Cognitive Impairment in a Population-based Cohort*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2015.
45. Shumaker, S.A., et al., *Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial*. JAMA, 2003. **289**(20): p. 2651-62.
46. Kivipelto, M., et al., *Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease*. Ann Intern Med, 2002. **137**(3): p. 149-55.

47. Profenno, L.A., A.P. Porsteinsson, and S.V. Faraone, *Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders*. *Biol Psychiatry*, 2010. **67**(6): p. 505-12.
48. Whitmer, R.A., et al., *Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life*. *Neurology*, 2005. **64**(2): p. 277-81.
49. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*, 1984. **34**(7): p. 939-44.
50. Alonso, A.C., I. Grundke-Iqbal, and K. Iqbal, *Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules*. *Nat Med*, 1996. **2**(7): p. 783-7.
51. Eikelenboom, P. and R. Veerhuis, *The importance of inflammatory mechanisms for the development of Alzheimer's disease*. *Exp Gerontol*, 1999. **34**(3): p. 453-61.
52. Cummings, J.L., et al., *Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities*. *Neurology*, 1998. **51**(1 Suppl 1): p. S2-17; discussion S65-7.
53. Kalaria, R.N., *Microglia and Alzheimer's disease*. *Curr Opin Hematol*, 1999. **6**(1): p. 15-24.
54. Pike, C.J., B.J. Cummings, and C.W. Cotman, *beta-Amyloid induces neuritic dystrophy in vitro: similarities with Alzheimer pathology*. *Neuroreport*, 1992. **3**(9): p. 769-72.
55. Citron, M., *Strategies for disease modification in Alzheimer's disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2004. **5**(9): p. 677-85.
56. Sano, M., et al., *A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(17): p. 1216-22.

57. Yavuz, B.B., et al., *Serum elevated gamma glutamyltransferase levels may be a marker for oxidative stress in Alzheimer's disease*. *Int Psychogeriatr*, 2008. **20**(4): p. 815-23.
58. Zhu, X., et al., *Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease*. *Brain Res*, 2004. **1000**(1-2): p. 32-9.
59. Zhu, X., et al., *Vascular oxidative stress in Alzheimer disease*. *J Neurol Sci*, 2007. **257**(1-2): p. 240-6.
60. Shen, Y. and S. Meri, *Yin and Yang: complement activation and regulation in Alzheimer's disease*. *Prog Neurobiol*, 2003. **70**(6): p. 463-72.
61. Vlad, S.C., et al., *Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease*. *Neurology*, 2008. **70**(19): p. 1672-7.
62. Cankurtaran, M. and S. Ariogul, *Alzheimer Hastalığı ve Demans Tedavisinde Yenilikler*. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2002. **9**(3): p. 128-136.
63. Dugu, M., et al., *Review of dementia*. *Mt Sinai J Med*, 2003. **70**(1): p. 45-53.
64. Yavuz, B.B., *Geriatrik Değerlendirme ve Testler*. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2007. **14**(1): p. 5-17.
65. Gifford, D.R., R.G. Holloway, and B.G. Vickrey, *Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(18): p. 2855-62.
66. Pinsky, L.E., W. Burke, and T.D. Bird, *Why should primary care physicians know about the genetics of dementia?* *West J Med*, 2001. **175**(6): p. 412-6.
67. Yavuz, B.B., et al., *Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline*. *Int Psychogeriatr*, 2007. **19**(4): p. 767-77.
68. Farlow, M.R. and R.M. Evans, *Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia*. *Neurology*, 1998. **51**(1 Suppl 1): p. S36-44; discussion S65-7.
69. Sirvio, J., *Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients*. *Gerontology*, 1999. **45 Suppl 1**: p. 3-14.

70. Birks, J., *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD005593.
71. Hake, A.M., *Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer disease*. Cleve Clin J Med, 2001. **68**(7): p. 608-9, 613-4, 616.
72. Rodda, J., S. Morgan, and Z. Walker, *Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine*. Int Psychogeriatr, 2009. **21**(5): p. 813-24.
73. Salzman, C., et al., *Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy*. J Clin Psychiatry, 2008. **69**(6): p. 889-98.
74. Danysz, W., et al., *Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action*. Neurotox Res, 2000. **2**(2-3): p. 85-97.
75. Pomara, N., et al., *Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2007. **21**(1): p. 60-4.
76. Ott, B.R., et al., *Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease*. J Neurol, 2007. **254**(3): p. 351-8.
77. Behl, C., *Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy*. Subcell Biochem, 2005. **38**: p. 65-78.
78. Conn, D. and L. Thorpe, *Assessment of behavioural and psychological symptoms associated with dementia*. Can J Neurol Sci, 2007. **34 Suppl 1**: p. S67-71.
79. Masand, P.S. and M. Narasimhan, *Improving adherence to antipsychotic pharmacotherapy*. Curr Clin Pharmacol, 2006. **1**(1): p. 47-56.

80. Kales, H.C., et al., *Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia*. Am J Psychiatry, 2012. **169**(1): p. 71-9.
81. Carrasco, M.M., et al., *Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2011. **25**(4): p. 333-40.
82. Rabinovich, G.A., et al., *Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response?* Trends Immunol, 2002. **23**(6): p. 313-20.
83. Almkvist, J. and A. Karlsson, *Galectins as inflammatory mediators*. Glycoconj J, 2004. **19**(7-9): p. 575-81.
84. Henderson, N.C., et al., *Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(13): p. 5060-5.
85. Rabinovich, G., et al., *Regulated expression of a 16-kd galectin-like protein in activated rat macrophages*. J Leukoc Biol, 1996. **59**(3): p. 363-70.
86. Sato, S. and R.C. Hughes, *Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages*. J Biol Chem, 1994. **269**(6): p. 4424-30.
87. Sano, H., et al., *Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages*. J Immunol, 2000. **165**(4): p. 2156-64.
88. Jin, J.K., et al., *Galectin-3 expression is correlated with abnormal prion protein accumulation in murine scrapie*. Neurosci Lett, 2007. **420**(2): p. 138-43.
89. Lerman, B.J., et al., *Deletion of galectin-3 exacerbates microglial activation and accelerates disease progression and demise in a SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. Brain Behav, 2012. **2**(5): p. 563-75.
90. Walther, M., et al., *Galectin-3 is upregulated in microglial cells in response to ischemic brain lesions, but not to facial nerve axotomy*. J Neurosci Res, 2000. **61**(4): p. 430-5.

91. Radosavljevic, G., et al., *The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression*. Immunol Res, 2012. **52**(1-2): p. 100-10.
92. Zlokovic, B.V., *The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders*. Neuron, 2008. **57**(2): p. 178-201.
93. Di Bona, D., et al., *Association between interleukin-10 polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis*. J Alzheimers Dis, 2012. **29**(4): p. 751-9.
94. Sioud, M., *New insights into mesenchymal stromal cell-mediated T-cell suppression through galectins*. Scand J Immunol, 2011. **73**(2): p. 79-84.
95. Jiang, H.R., et al., *Galectin-3 deficiency reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Immunol, 2009. **182**(2): p. 1167-73.
96. Narciso, M.S., et al., *Sciatic nerve regeneration is accelerated in galectin-3 knockout mice*. Exp Neurol, 2009. **217**(1): p. 7-15.
97. Mercer, N., et al., *AGE-R3/galectin-3 expression in osteoblast-like cells: regulation by AGEs*. Mol Cell Biochem, 2004. **266**(1-2): p. 17-24.
98. *Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group*. Neurobiol Aging, 1998. **19**(2): p. 109-16.
99. Lok, D.J., et al., *Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(5): p. 323-8.
100. Mok, S.W., et al., *Role of galectin-3 in prion infections of the CNS*. Biochem Biophys Res Commun, 2007. **359**(3): p. 672-8.
101. Yu, F., et al., *Galectin-3 translocates to the perinuclear membranes and inhibits cytochrome c release from the mitochondria. A role for synexin in galectin-3 translocation*. J Biol Chem, 2002. **277**(18): p. 15819-27.
102. Akiyama, H., et al., *Inflammation and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2000. **21**(3): p. 383-421.

103. Lue, L.F., et al., *Inflammation, A beta deposition, and neurofibrillary tangle formation as correlates of Alzheimer's disease neurodegeneration*. J Neuropathol Exp Neurol, 1996. **55**(10): p. 1083-8.
104. Webster, S., et al., *Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 1997. **18**(4): p. 415-21.
105. Wyss-Coray, T. and L. Mucke, *Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword*. Neuron, 2002. **35**(3): p. 419-32.
106. Li, Y., et al., *Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway*. J Neurosci, 2003. **23**(5): p. 1605-11.
107. McGeer, E.G., et al., *The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases*. Neurobiol Aging, 2001. **22**(6): p. 843-8.
108. Matsumoto, Y., et al., *Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy but not with amyloid-beta protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007. **23**(4): p. 241-5.
109. Christen, Y., *Oxidative stress and Alzheimer disease*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(2): p. 621S-629S.
110. Rottkamp, C.A., et al., *Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2000. **14 Suppl 1**: p. S62-6.
111. Bourdel-Marchasson, I., et al., *Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients*. Age Ageing, 2001. **30**(3): p. 235-41.
112. Rinaldi, P., et al., *Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(7): p. 915-9.
113. Yavuz, B.B., *Alzheimer Hastalığı Tanısında Yenilikler*, in 8. Akademik Geriatri Kongresi 2015. 2015: Antalya, Türkiye.

EK-1: KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi

Etkinlikler	Bağımsız (1 Puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK.	Bağımlı (0 puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR.
Banyo yapma	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sırt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremiteler gibi) yıkanması için yardım alıyor.	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor.
Giyinme	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
Tuvalet yapma	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor.	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor.
Transfer	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor.	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı.
Kontinans	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut.	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut.
Beslenme	Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç.

EK-2: LAWTON-BRODY Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası

Telefonu Kullanabilme	Puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
Alışveriş	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
Yemek Hazırlama	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
Ev Temizliği	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
Çamaşır	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
Yolculuk	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İlaçlarını Kullanabilme Sorumluluğu	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
Mali İşler	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
Toplam Puan	/17

EK-3: Mini Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form

	0	1	2	3	Puan
BMI	<19	19-21	21-23	>23	
Kilo kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	Yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (Sindirim problemi, çiğneme veya yutma problemi)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
Toplam Puan					

EK-4: Mini Mental Test

	Soru	Cevap	Puan	
Oryantasyon	Tarih		1	
	Gün		1	
	Ay		1	
	Mevsim		1	
	Yıl		1	
	Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1	
	Kaçıncı kattayız		1	
	Bulduğunuz şehrin adı		1	
	Ülkenin adı		1	
	Cumhurbaşkanımızın adı		1	
Hafıza (Kayıt Etme)	Şu kelimeleri tekrarlayın Mavi, şahin, lale			
	Hemen hatırlama		3	
	Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın. Kaç tekrarda öğrendi? (Skor yok)			
Dikkat ve Hesaplama	100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93 86 79 72 65 veya Dünya kelimesini hecele Şimdi geriden başlayarak hecele (Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır)		5	
Hatırlama	Daha önce verilen üç kelimeyi hatırlama		3	
Lisan	Gösterilen cisimlerin adları Kalem Saat		1 1	
	Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste "Sen gidersen, ben de giderim"		1	
Motor Fonksiyon ve Algılama	Verilen direktifleri izleme Kağıdı sağ elinle al İkiye katla Masaya koy		1 1 1	
	Alttaki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste Eğitimsiz ise testi yapan okur, hasta söyleneni yapar Gözlerini kapa		1	
	Alttaki bölüme bir cümle yazmasını iste, Eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler		1	

 	Alttaki şekli kopye etmesini iste, Eğitimsiz ise, içiçe iki kare şekli çizdirilir		1	
		Toplam Puan	30	

EK-5: Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-Kısa Form

Aşağıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.			
1.	Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	Hayır	1 Puan
2.	Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	Evet	1 Puan
3.	Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	1 Puan
4.	Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	Evet	1 Puan
5.	Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	Hayır	1 Puan
6.	Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	Evet	1 Puan
7.	Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	Hayır	1 Puan
8.	Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	Evet	1 Puan
9.	Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	Evet	1 Puan
10.	Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	Evet	1 Puan
11.	Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	Hayır	1 Puan
12.	Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	Evet	1 Puan
13.	Enerji dolu musunuz?	Hayır	1 Puan
14.	Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	Evet	1 Puan
15.	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	Evet	1 Puan
Toplam			

EK-6: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR)

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Gündelik problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek kadar hasta görünür.

Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir .	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans görülür.

EK-7: Global Detoriasyon Skalası (GDS)

Evre	Klinik bulgular	Tanı
1	Bellek azalmasına ilişkin bir subjektif yakınma yok Klinik görüşmede fark edilen bir bellek azalması yok	Sağlıklı birey
2	Bellek azalmasına ilişkin subjektif yakınmalar, en sık olarak aşağıdaki alanlarda: -bilinen nesnelerin nereye konduğunun unutulması -daha önce iyi bildiği isimleri unutması Klinik görüşmede bellek azalmasına ilişkin objektif kanıt yok. İş hayatı, sosyal ortamlarda objektif azalma yok. Semptomlarla ilgili endişe var.	Normal yaşlanma
3	Erken hafif kognitif bozulmalar Aşağıdaki alanların birden fazlasındaki belirtiler: -tanımadığı bir bölgeye giderken kaybolması -iş arkadaşlarının göreceli olarak zayıf performansından haberdar olmaları -sözcük ve ad bulma azalmasının hasta yakınları için belirgin hale gelmesi -bir bölüm ya da kitap okuyup, göreceli olarak daha az kısmını anımsaması -yeni tanıştırıldığı kişilerin adlarını hatırlama yeteneğinin azalması -değerli bir eşyasını kaybetmesi ya da yanlış yere koyması -klinik test sırasında konsantrasyon azalmasının belirgin olması Yoğun bir görüşme ile elde edilen bellek azalmasına ilişkin objektif kanıtlar İş ve sosyal ortam taleplerinde performansın azalması Yalanlamanın belirgin hale gelmesi Semptomlara hafif-orta şiddette anksiyetenin eşlik etmesi	Hafif kognitif bozukluk
4	Dikkatli klinik görüşmede tesbit edilen bozukluklar Bozukluk aşağıdaki alanlarda kendini gösterir: -güncel ve kısa süre önceki olayları hatırlamanın azalması -kendi özgeçmişine ilişkin bellekte azalma ortaya çıkabilmesi -seri olarak yapılan çıkarma işlemlerinde konsantrasyon azalması -seyahat etme, hesap tutma gibi konularda becerilerin azalması Aşağıdaki alanlarda sıklıkla azalma yoktur: -zaman ve yer oryantasyonu -bilinen kişilerin ve yüzlerin tanınması -bilinen yerlere seyahat etme becerisi Karmaşık görevlerin yerine getirilememesi -yalanlama, baskın savunma mekanizmasıdır -duygulanım küntleşmesi ve güç durumlardan uzak durma ortaya çıkar	Hafif Alzheimer Hastalığı

5	<p>Hasta yardım olmaksızın yaşamını sürdüremez Görüşme sırasında yaşantısı ile ilgili önemli bir yönü anımsayamamaktadır:</p> <ul style="list-style-type: none"> -yıllardır aynı olan adresleri, telefon numaralarını -yakın aile bireylerinin (torunlar gibi) adlarını -mezun oldukları lise ya da kolejini <p>Sıklıkla zaman ve yer oryantasyonunda bozukluk Eğitilmiş bir kişi 40'dan geriye dörder dörder, 20'den geriye ikişer ikişer saymakta güçlük çekebilir. Bu evredeki bireyler kendileri ve diğer insanlar ile ilgili çok sayıda önemli gerçeği anımsarlar. Kendi isimlerini, eşlerinin ve çocuklarının adını bilirler. Tuvalete gitmek, yemek yemek için yardıma gereksinim duymazlar, ancak uygun giysileri seçmekte güçlük çekebilirler.</p>	Orta şiddette Alzheimer Hastalığı
6	<p>Bazen yaşamlarını sürdürmek için tamamen bağımlı oldukları eşlerinin adını unutabilirler. Yaşamlarındaki son döneme ait olaylardan ve deneyimlerden büyük oranda habersizdirler. Çevreleriyle ilgili bazı bilgileri anımsarlar (yıl, mevsim gibi). Geriye ve bazen ileriye doğru saymakta güçlük çekebilirler. Günlük yaşam aktivitelerinde bazı yardımlara gereksinim duyarlar.</p> <ul style="list-style-type: none"> -idrarnı tutamaz hale gelebilirler. -seyahat ederken yardıma gereksinim duyarlar, bazen tanıdık yerlere seyahat edebilirler. <p>İdrara çıkma ritmi genellikle bozulmuştur. Kendi isimlerini hemen hemen her zaman anımsarlar. Çevrelerindeki tanıdık insanları sıklıkla tanıdık olmayanlardan ayırt edebilirler. Aşağıdaki kişilik ve emasyon değişiklikleri meydana gelir: -delüzyon (eşlerini yabancı biri sanma, hayali figürlerle ve aynadaki görüntülerle konuşma gibi.) -obsesif semptomlar -anksiyete, ajitasyon, daha önceden var olmayan şiddet içeren davranışlar. -kognitif irade kaybı. (bir amaca karşı duyulan isteğin eyleme dönüştüremeden kaybı)</p>	Orta-şiddetli Alzheimer Hastalığı
7	<p>Tüm sözel yetenekler yitirilir Bu evrenin başlangıcında sözcükler ve deyimler söylenir ancak konuşma çok kısıtlıdır. Daha sonar konuşma tamamen kaybolur, yalnızca anlamsız sesler kalır. İdrar inkontinansı gelişir. Tuvalet ve beslenme konusunda yardıma ihtiyaç duyar. Bu evrenin ilerlemesi ile temel psikomotor beceriler, yürütme yeteneği kaybedilir. Beynin beden üzerindeki etkisi kaybolmuş gibidir. Sıklıkla jeneralize ve kortikal nörolojik belirti ve semptomlar mevcuttur.</p>	Şiddetli Alzheimer Hastalığı

EK-8: Demansta Yetiyitiminin Değerlendirilmesi Ölçeği

Denek son 14 gün içinde, yardım ya da hatırlatma olmadan,

puanlama: EVET = 1, HAYIR = 0, uygulanamaz = X

	Başlama becerisi	Tanıma & Organizasyon	Etkin Eylem
HİJYEN			
Kendi kendine yıkanmaya ya da banyo veya duş almaya karar verdi mi?			
Dişlerini fırçalamaya ya da takma dişlerinin bakımını yapmaya karar verdi mi?			
Kendi saçının bakımına karar verdi mi (yıkama ve tarama)?			
Yıkama, banyo veya duş alma için su, havlu ve sabun hazırladı mı?			
Kendi bedeninin her bölümünü tamamen ve güvenli biçimde yıkayıp kuruladı mı?			
Uygun olarak dişlerini fırçaladı mı ya da takma dişlerinin bakımını yaptı mı?			
Kendi saçının bakımını yaptı mı (yıkama ve tarama)?			
GİYİNME			
Kendi kendine giyinmeye karar verdi mi?			
Uygun giysileri seçti mi (zaman, düzgünlük, hava durumu ve renk uyumu bir arada düşünülerek)?			
Giysileri kendi kendine uygun sıra ile giydi mi (iç giysileri, pantolon/elbise, ayakkabılar)?			
Kendi kendine uygun sıra ile tam olarak giyindi mi?			
Kendi kendine uygun sıra ile tam olarak giysilerini çıkardı mı?			
İDRAR VE DİŞKI TUTMA			
Tuvaleti kullanmaya uygun zamanlarda karar verdi mi?			
Tuvaleti 'kazalar'a yol açmadan kullandı mı?			
YEME			
Yeme ihtiyacı olduğuna karar verdi mi?			

Yeme sırasında uygun sofraya araçlarını ve baharatı seçti mi?			
Yemeklerini normal aralıklarla ve uygun biçimde yedi mi?			

YEMEK HAZIRLAMA

Kendisi için hafif bir yemek ya da ara öğün hazırlamaya karar verdi mi?			
Hafif bir yemek ya da ara öğünü yeterli biçimde planladı mı (yiyecek ve mutfak malzemeleri)?			
Hafif bir yemek ya da ara öğünü güvenli biçimde hazırladı mı ya da pişirdi mi?			

TELEFON ETME

Uygun zamanda birisine telefon etme girişiminde bulundu mu?			
Bir telefon numarasını buldu ve numarayı doğru biçimde çevirdi mi?			
Uygun bir telefon görüşmesini gerçekleştirdi mi?			
Bir telefon mesajını doğru biçimde yazdı ve iletti mi?			

* © 1994 L. Gauthier & I. Gelin.

**Türkçe versiyon 2010. M. Tozlu, M. Cankurtaran, B. B. Yavuz ve ark.

İlk olarak MAPI Research Institute tarafından geliştirilmiştir.

EK-9: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

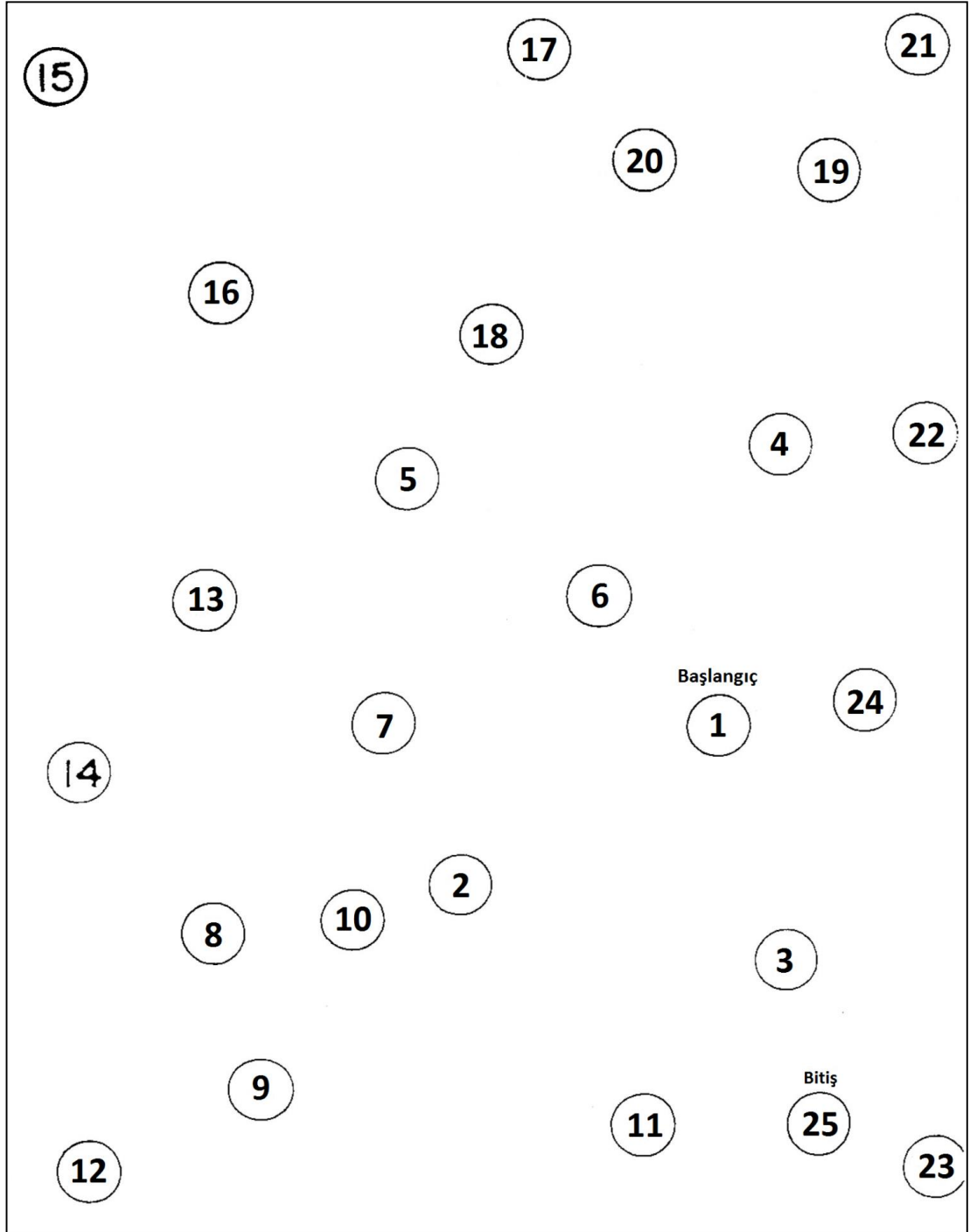
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

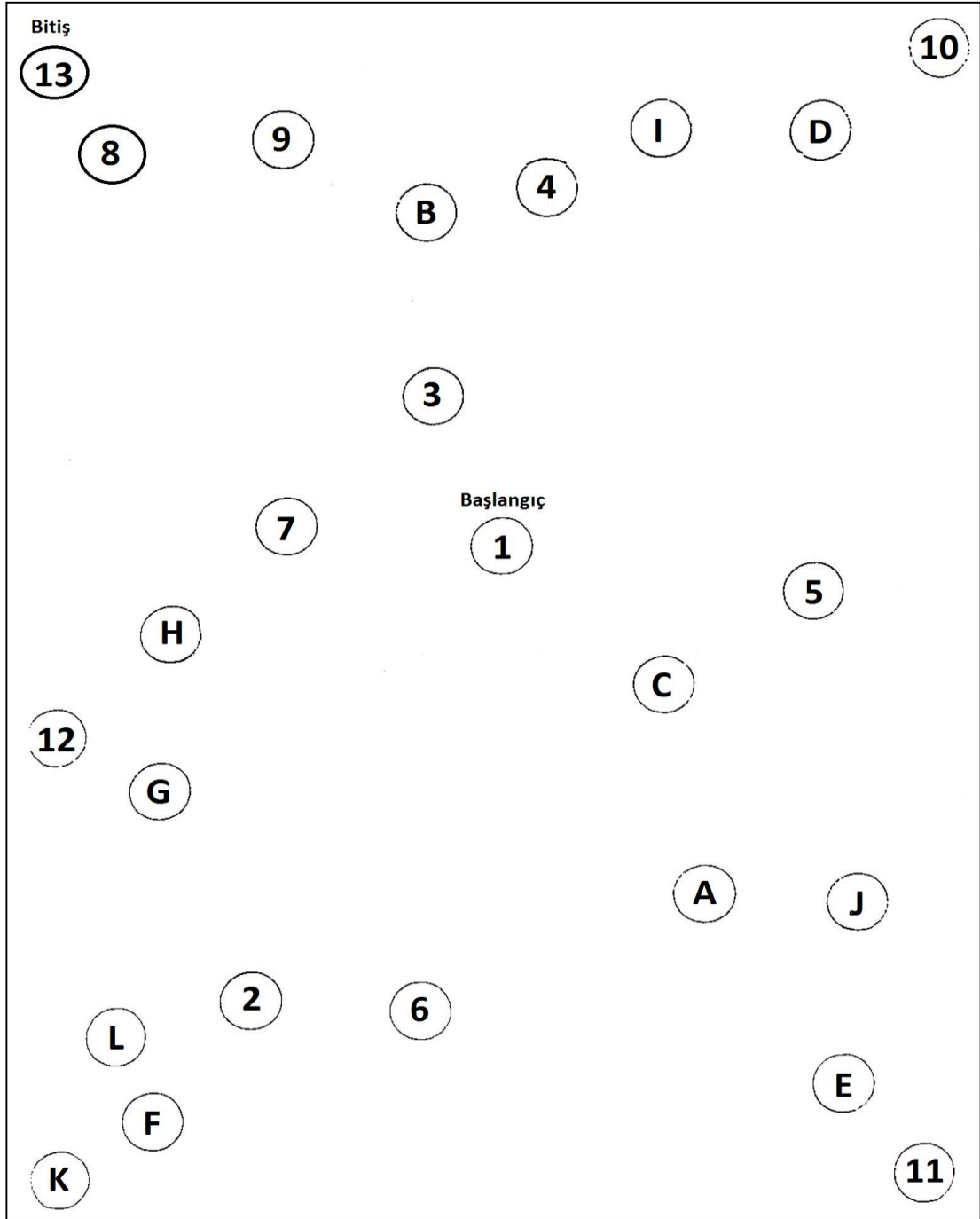
Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN	
				<p>Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []</p>		___/5	
ADLANDIRMA							
						___/3	
BELLEK							
<p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p>		BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Puan yok
		1.deneme					
		2.deneme					
DİKKAT							
<p>Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı</p>				[] 2 1 8 5 4		___/2	
<p>Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı</p>				[] 7 4 2			
<p>Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.</p>				[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB		___/1	
<p>100 den başlayarak yedişer çıkarma</p>		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.					
LİSAN							
<p>Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.</p>				[]		___/2	
<p>Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.</p>				[] _____ N ≥ 11 kelime		___/1	
SOYUT DÜŞÜNME							
<p>Benzerlik, Örn, muz-portakal = meyve.</p>		[] tren - bisiklet	[] saat - cetvel				___/2
GEÇİKMELİ HATIRLAMA							
<p>Kelime listelerini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p>		BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Puan yok
		[]	[]	[]	[]	[]	
<p>Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin</p>							
SEÇMELİ							
<p>Kategori ipucu</p>							
<p>Çoklu seçmeli ipucu</p>							
YÖNELİM							
[] Gün	[] Ay	[] Yıl	[] Gün adı	[] Yer	[] Şehir	___/6	
<p>© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30</p>						TOPLAM ___/30	
<p>Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz</p>							

EK-10: İz Sürme Testi A



EK-11: İz Sürme Testi B



EK-12: Sayı Menzili Testi

	Ileri		Geri
2-5-1		5-2	
7-1-3		3-8	
3-9-2-7		6-2-9	
1-5-3-9		3-8-4	
4-8-5-7-3		2-6-1-9	
9-6-4-7-1		3-7-4-2	
7-6-8-5-9-3		9-1-3-5-7	
9-1-7-3-8-2		2-7-3-8-1	
7-1-9-4-6-3-5		4-7-5-1-8-6	
3-9-8-2-5-1-6		2-5-3-9-1-4	

(Normali: ileri doğru 7-8, geriye doğru bundan 2 eksik)

